Industria y C
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-132299- -00000-0000
Fecha: 2011-10-06 16:15:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 594

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** INHIBIDORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

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

DOMICILIO PRINCETON NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. **APODERADO** ALVARO CORREA ORDOÑEZ

22. **BOGOTÁ, D.C.,** Octubre 06, 2011

(FORMA P-10)

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-132299- -00000-0000
Fecha: 2011-10-06 16:15:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 594

ón

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE S(

PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE :

[X]	Patente de Invención	[ ]	Patente de Modelo de Utilidad
[X]	Capítulo I.	[ ]	Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Dirección: Route 206 and Province Line Road
Princeton, New Jersey 08543-4000, U.S.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono: Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C. [ ] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]

Cual

Número

(3) REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 6341500 Fax: 3762211

E-Mail: office.bogota@bakermckenzie.com

IDENTIFICACION

C.C. [X] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]

Cual

Número 79.143.366 Usaquén TP 20281

(4) INVENTOR (ES) (72)

Nombre: BELEMA, Makonen; KADOW, John F.

Dirección: Bristol-Myers Squibb Company 5 Research Parkway Wallingford, CT 06492 (US); c/o Bristol-Myers Squibb Company 5 Research Parkway Wallingford, CT 06492 (US)

Nacionalidad o Domicilio: Estados unidos de América(Respectivamente)

(5) PCT (85)

Solicitud Internacional No.	PCT/US2010/030032	Fecha 06-04-2010
Publicación Internacional No.	WO2010/117977	Fecha 14-10-2010

(6) Título (54) INHIBIDORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

(7) Clasificación Internacional (51) C07D 403/04; C07D 405/14; A61K 31/4178; A61K 31/439; A61P 31/14

(8) Prioridad

SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	09-04-2009	61/167,989

(9) Comprobante de pago No. 11-0087739 – 11-0082418 – 11-0091150 **Fecha** 07-09-2011 / 25-08-2011 /16-09-2011

575 folios

(10) ANEXOS

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [X] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [X] Poderes, si fuere el caso
- [X] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [X] Declaraciones
- [X] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- [ ] Arte final 12 x 12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [X] Otros: Extractos

(11) FIGURA CARATERISTICA

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

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

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

RECIBO DE PAGO

2011/014

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0087739

Bogotá D.C., Septiembre 07 de 2011 - 16:53:10

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325037790	07/09/2011	52.925.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	571.000.00	571.000.00
				$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-132299- -00000-0000

Fecha: 2011-10-06 16:15:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 594

2011/015

30

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0091150

Bogotá D.C., Septiembre 16 de 2011 - 07:53:30

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	390992453	15/09/2011	51.305.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1641 S.DISTINTIVO INSCRIPCION AFECTACION (CB.NOMBRE, DOMICIL	289.000.00	289.000.00
				$289.000.00

SON: **DOSCIENTOS OCHENTA Y NUEVE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: *****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-132299- -00000-0000

Fecha: 2011-10-06 16:15:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 594

20111013

36

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0082418

Bogotá D.C., Agosto 25 de 2011 - 06:44:36

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	412132932	23/08/2011	5.000.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	8.000.00	8.000.00
				$8.000.00

SON: **OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-***-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-132299- -00000-0000
Fecha: 2011-10-06 16:15:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 594

EXTRACTOS

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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

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

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

(51) Clasificación Internacional: C07D 403/04; C07D 405/14; A61K 31/4178; A61K 31/439; A61P 31/14

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

(72) Inventor(es): BELEMA, Makonen; KADOW, John F.

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	32) *Fecha*	(33) *País*
	61/167,989	09-04-2009	US

(85) Fecha inicio fase nacional: 09-11-2011

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 06-04-2010
No. de solicitud: PCT/US2010/030032

(87) Publicación internacional
Fecha: 14-10-2010
N° publicación: WO2010/117977

(54) Titulo: INHIBIDORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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

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

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

(51) Clasificación Internacional: C07D 403/04; C07D 405/14; A61K 31/4178; A61K 31/439; A61P 31/14

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

(72) Inventor(es): BELEMA, Makonen; KADOW, John F.

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	32) *Fecha*	(33) *País*
	61/167,989	09-04-2009	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 09-11-2011

(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 06-04-2010
No. de solicitud: PCT/US2010/030032

(87) Publicación internacional:
Fecha: 14-10-2010
No. Publicación: WO2010/117977

(54) Titulo: INHIBIDORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

(57) Resumen: La presente revelación se refiere a compuestos, composiciones y procedimientos para el tratamiento de infección por el virus de la hepatitis C (VHC). También se dan a conocer composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y procedimientos para usar dichos compuestos en el tratamiento de infección por VHC.

CONTINUA AL RESPALDO ...

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl: C07D 403/04; C07D 405/14; A61K 31/4178; A61K 31/439; A61P 31/14
22) Fecha de solicitud:	(71)Solicitante(s) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
(30) Prioridad (31) *No.* 61/167,989 32) *Fecha* 09-04-2009 (33) *País* US	(72) Inventor(es) BELEMA, Makonen; KADOW, John F.
	(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 09-11-2011 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 06-04-2010 No. de solicitud PCT/US2010/030032	(87) Publicación internacional Fecha: 14-10-2010 N° publicación: WO2010/117977

(54) Titulo: INHIBIDORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

RESUMEN:

La presente revelación se refiere a compuestos, composiciones y procedimientos para el tratamiento de infección por el virus de la hepatitis C (VHC). También se dan a conocer composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y procedimientos para usar dichos compuestos en el tratamiento de infección por VHC.

COPIA SOLICITUD
INTERNACIONAL

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
14 October 2010 (14.10.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/117977 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 403/04 (2006.01) *A61K 31/439* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) *A61P 31/14* (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/030032

(22) International Filing Date:
6 April 2010 (06.04.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/167,989 9 April 2009 (09.04.2009) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BELEMA, Makonen** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, 5 Research Parkway, Wallingford, CT 06492 (US). **KADOW, John F.** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, 5 Research Parkway, Wallingford, CT 06492 (US).

(74) Agents: **MINGO, Pamela A.** et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).

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

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, 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, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

Published:

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

(54) Title: HEPATITIS C VIRUS INHIBITORS

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

WO 2010/117977 A1

HEPATITIS C VIRUS INHIBITORS

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This application claims the benefit of U.S. Provisional Application Serial Number 61/167,989 filed April 9, 2009.

FIELD OF THE DISCLOSURE

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

BACKGROUND OF THE DISCLOSURE

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

The current standard of care for HCV, which employs a combination of pegylated-interferon and ribavirin, has a non-optimal success rate in achieving sustained viral response and causes numerous side effects. Thus, there is a clear and long-felt need to develop effective therapies to address this undermet medical need.

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

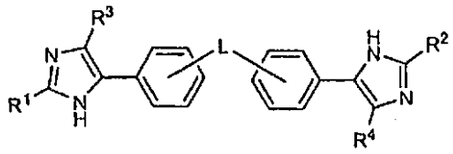
Considerable heterogeneity is found within the nucleotide and encoded amino acid sequence throughout the HCV genome due to the high error rate of the encoded RNA dependent RNA polymerase which lacks a proof-reading capability. At least six major genotypes have been characterized, and more than 50 subtypes have been described with distribution worldwide. The clinical significance of the genetic heterogeneity of HCV has demonstrated a propensity for mutations to arise during

monotherapy treatment, thus additional treatment options for use are desired. The possible modulator effect of genotypes on pathogenesis and therapy remains elusive.

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

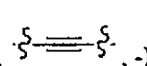
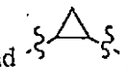
Compounds useful for treating HCV-infected patients are desired which selectively inhibit HCV viral replication. In particular, compounds which are effective to inhibit the function of the NS5A protein are desired. The HCV NS5A protein is described, for example, in the following references: S. L. Tan, et al., *Virology*, 284:1-12 (2001); K.-J. Park, et al., *J. Biol. Chem.*, 30711-30718 (2003); T. L. Tellinghuisen, et al., *Nature*, **435**, 374 (2005); R. A. Love, et al., *J. Virol*, **83**, 4395 (2009); N. Appel, et al., *J. Biol. Chem.*, **281**, 9833 (2006); L. Huang, *J. Biol. Chem.*, **280**, 36417 (2005); C. Rice, et al., WO2006093867.

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

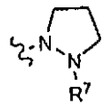


(I),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

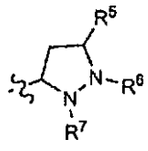
L is selected from a bond,  , -HC=CH-, and  ;

R^1 and R^2 are

 ;

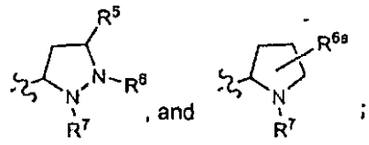
or

R^1 is



and

R^2 is selected from



wherein " " denotes the point of attachment to the parent molecule;

R^3 and R^4 are independently selected from hydrogen and halo;

each R^5 is independently selcted from hydrogen and alkyl;

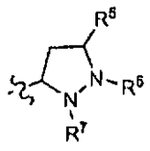
each R^6 is independently selected from hydrogen and alkyl;

R^{6a} is hydrogen or alkyl, wherein the alkyl can optionally form a fused three-membered ring with an adjacent carbon atom;

each R^7 is independently selected from hydrogen and $-C(O)R^8$; and

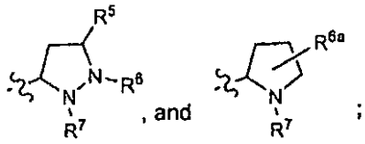
each R^8 is independently selected from alkoxy, alkyl, arylalkoxy, arylalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, (NR^cR^d)alkenyl, and (NR^cR^d)alkyl.

In a first embodiment of the first aspect the present disclosure provides a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein L is a bond. In a second embodiment of the first aspect, R^1 is



and

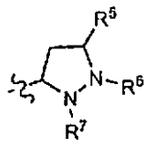
R^2 is selected from



;

In a third embodiment of the first asepct, R^5 is hydrogen, R^6 is methyl, and R^{6a} is alkyl, wherein the alkyl forms a fused three-membered ring with an adjacent carbon.

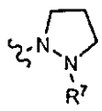
In a fourth embodiment of the first aspect the present disclosure provides a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein L is a bond, R^1 and R^2 are each



;

each R^5 is hydrogen, each R^6 is methyl; and each R^4 is chloro.

In a fifth embodiment of the first aspect the present disclosure provides a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein L is a bond and R^1 and R^2 are each



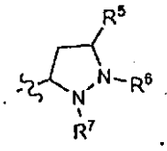
.

In a sixth embodiment of the first aspect the present disclosure provides a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein L is



.

In a seventh embodiment R^1 and R^2 are each



In an eighth embodiment, R^5 is hydrogen and R^6 is methyl.

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

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

In a fifth embodiment of the second aspect the present disclosure provides a composition comprising a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutically acceptable carrier, and one or two additional compounds having anti-HCV activity, wherein at least one of the additional compounds is effective to inhibit the function of a target selected from HCV metalloprotease, HCV serine protease, HCV polymerase, HCV helicase, HCV NS4B protein, HCV entry, HCV assembly, HCV egress, HCV NS5A protein, and IMPDH for the treatment of an HCV infection.

In a third aspect the present disclosure provides a method of treating an HCV infection in a patient, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In a first embodiment of the third aspect the method further comprises

administering one or two additional compounds having anti-HCV activity prior to, after or simultaneously with the compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In a second embodiment of the third aspect at least one of the additional compounds is an interferon or a ribavirin. In a third embodiment of the third aspect the interferon is selected from interferon alpha 2B, pegylated interferon alpha, consensus interferon, interferon alpha 2A, and lymphoblastiod interferon tau.

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

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

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

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

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

The description of the present disclosure herein should be construed in congruity with the laws and principals of chemical bonding.

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

It is intended that the definition of any substituent or variable (e.g., R^5, R^6, and R^7) at a particular location in a molecule be independent of its definitions elsewhere in that molecule.

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

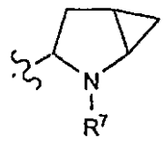
As used in the present specification, the following terms have the meanings indicated:

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

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

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

The term "alkyl," as used herein, refers to a group derived from a straight or branched chain saturated hydrocarbon containing from one to six carbon atoms. In the compounds of the present disclosure, when R^{6a} is alkyl, each alkyl can optionally form a fused three- to six-membered ring with an adjacent carbon atom to provide the structure shown below:



The term "aryl," as used herein, refers to a phenyl group, or a bicyclic fused ring system wherein one or both of the rings is a phenyl group. Bicyclic fused ring systems consist of a phenyl group fused to a four- to six-membered aromatic or non-

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

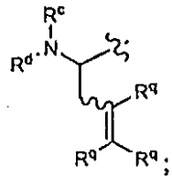
The term "arylalkyl," as used herein, refers to an alkyl group substituted with one, two, or three aryl groups. The alkyl part of the arylalkyl is further optionally substituted with one or two additional groups independently selected from alkoxy, alkylcarbonyloxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heterocyclyl,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

The term "cycloalkyl," as used herein, refers to a saturated monocyclic, hydrocarbon ring system having three to seven carbon atoms and zero heteroatoms. Representative examples of cycloalkyl groups include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl. The cycloalkyl groups of the present disclosure are optionally substituted with one, two, three, four, or five substituents independently selected from alkoxy, alkyl, aryl, cyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heterocyclyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, and $-NR^xR^y$, wherein the aryl and the heterocyclyl are futher optionally substituted with one, two, or three

unsubstitued arylalkoxy, unsubstituted arylalkoxycarbonyl, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hydroxy, and -NR^xR^y.

The term "-NR^cR^d," as used herein, refers to two groups, R^c and R^d, which are attached to the parent molecular moiety through a nitrogen atom. R^c and R^d are independently selected from hydrogen, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, cycloalkyl, cycloalkyloxycarbonyl, cycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heterocyclyl, heterocyclylalkoxycarbonyl, heterocyclylalkyl, heterocyclylalkylcarbonyl, heterocyclylcarbonyl, heterocyclyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f)alkyl, (NR^eR^f)alkylcarbonyl, (NR^eR^f)carbonyl, (NR^eR^f)sulfonyl, -C(NCN)OR', and -C(NCN)NR^xR^y, wherein R' is selected from alkyl and unsubstituted phenyl, and wherein the alkyl part of the arylalkyl, the arylalkylcarbonyl, the heterocyclylalkyl, and the heterocyclylalkylcarbonyl are further optionally substituted with one -NR^eR^f group; and wherein the aryl, the aryl part of the arylalkoxycarbonyl, the arylalkyl, the arylalkylcarbonyl, the arylcarbonyl, the aryloxycarbonyl, and the arylsulfonyl, the heterocyclyl, and the heterocyclyl part of the heterocyclylalkoxycarbonyl, the heterocyclylalkyl, the heterocyclylalkylcarbonyl, the heterocyclylcarbonyl, and the heterocyclyloxycarbonyl are further optionally substituted with one, two, or three substituents independently selected from alkoxy, alkyl, cyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, and nitro.

The term "(NR^cR^d)alkenyl," as used herein, refers to



wherein R^c and R^d are as defined herein and each R^q is independently hydrogen or C_{1-3} alkyl.

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

alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkylsulfanyl, arylalkoxycarbonyl, carboxy, cycloalkyl, heterocyclyl, heterocyclylcarbonyl, hydroxy, and (NR^eR^f)carbonyl; wherein the heterocyclyl is further optionally substituted with one, two, three, four, or five substituents independently selected from alkoxy, alkyl, cyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, and nitro.

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

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

Asymmetric centers exist in the compounds of the present disclosure. These centers are designated by the symbols "R" or "S", depending on the configuration of substituents around the chiral carbon atom. It should be understood that the disclosure encompasses all stereochemical isomeric forms, or mixtures thereof, which possess the ability to inhibit NS5A. Individual stereoisomers of compounds can be prepared synthetically from commercially available starting materials which contain chiral centers or by preparation of mixtures of enantiomeric products followed by separation such as conversion to a mixture of diastereomers followed by separation or recrystallization, chromatographic techniques, or direct separation of enantiomers on chiral chromatographic columns. Starting compounds of particular stereochemistry are either commercially available or can be made and resolved by techniques known in the art.

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

thereof.

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

The present disclosure is intended to include all isotopes of atoms occurring in the present compounds. Isotopes include those atoms having the same atomic number but different mass numbers. By way of general example and without limitation, isotopes of hydrogen include deuterium and tritium. Isotopes of carbon include ^{13}C and ^{14}C. Isotopically-labeled compounds of the invention can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described herein, using an appropriate isotopically-labeled reagent in place of the non-labeled reagent otherwise employed. Such compounds may have a variety of potential uses, for example as standards and reagents in determining biological activity. In the case of stable isotopes, such compounds may have the potential to favorably modify biological, pharmacological, or pharmacokinetic properties.

The compounds of the present disclosure can exist as pharmaceutically acceptable salts. The term "pharmaceutically acceptable salt," as used herein, represents salts or zwitterionic forms of the compounds of the present disclosure which are water or oil-soluble or dispersible, which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of patients without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem or complication commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, and are effective for their intended use. The salts can be prepared during the final isolation and purification of the compounds or separately by reacting a suitable nitrogen atom with a suitable acid. Representative acid addition salts include acetate, adipate, alginate, citrate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate, bisulfate, butyrate, camphorate, camphorsulfonate; digluconate, dihydrobromide, diydrochloride, dihydroiodide, glycerophosphate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, formate, fumarate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate, lactate, maleate, mesitylenesulfonate, methanesulfonate, naphthylenesulfonate, nicotinate, 2-naphthalenesulfonate, oxalate, palmoate, pectinate, persulfate, 3-phenylproprionate, picrate, pivalate, propionate,

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

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

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

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

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

When the compositions of this disclosure comprise a combination of a compound of the present disclosure and one or more additional therapeutic or

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

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

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

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

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

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

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

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

Where appropriate, dosage unit formulations for oral administration can be microencapsulated. The formulation can also be prepared to prolong or sustain the

release as for example by coating or embedding particulate material in polymers, wax, or the like.

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

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

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

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

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

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

administration as a nasal spray or nasal drops, include aqueous or oil solutions of the active ingredient.

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

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

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

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

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

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

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

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

Table 1

Brand Name	*Physiological Class*	*Type of Inhibitor or Target*	*Source Company*
NIM811		Cyclophilin Inhibitor	Novartis
Zadaxin		Immuno-modulator	Sciclone
Suvus		Methylene blue	Bioenvision
Actilon (CPG10101)		TLR9 agonist	Coley
Batabulin (T67)	Anticancer	β-tubulin inhibitor	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	Antiviral	antisense	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Phamaceuticals Inc., New York, NY
Summetrel	Antiviral	antiviral	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132 (ACH-806)	Antiviral	HCV Inhibitor	Achillion / Gilead

Brand Name	*Physiological Class*	*Type of Inhibitor or Target*	*Source Company*
Pyrazolopyrimidine compounds and salts From WO-2005047288 26 May 2005	Antiviral	HCV Inhibitors	Arrow Therapeutics Ltd.
Levovirin	Antiviral	IMPDH inhibitor	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Merimepodib (VX-497)	Antiviral	IMPDH inhibitor	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865 (XTL-002)	Antiviral	monoclonal antibody	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Isreal
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	Antiviral	NS3 serine protease inhibitor	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, IN
HCV-796	Antiviral	NS5B Replicase Inhibitor	Wyeth / Viropharma
NM-283	Antiviral	NS5B Replicase Inhibitor	Idenix / Novartis
GL-59728	Antiviral	NS5B Replicase Inhibitor	Gene Labs / Novartis
GL-60667	Antiviral	NS5B Replicase Inhibitor	Gene Labs / Novartis

Brand Name	*Physiological Class*	*Type of Inhibitor or Target*	*Source Company*
2'C MeA	Antiviral	NS5B Replicase Inhibitor	Gilead
PSI 6130	Antiviral	NS5B Replicase Inhibitor	Roche
R1626	Antiviral	NS5B Replicase Inhibitor	Roche
2'C Methyl adenosine	Antiviral	NS5B Replicase Inhibitor	Merck
JTK-003	Antiviral	RdRp inhibitor	Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japan
Levovirin	Antiviral	ribavirin	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
Ribavirin	Antiviral	ribavirin	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Viramidine	Antiviral	Ribavirin Prodrug	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	Antiviral	ribozyme	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	Antiviral	serine protease inhibitor	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
SCH 503034	Antiviral	serine protease inhibitor	Schering Plough

Brand Name	*Physiological Class*	*Type of Inhibitor or Target*	*Source Company*
Zadazim	Immune modulator	Immune modulator	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Ceplene	Immunomodulator	immune modulator	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
CellCept	Immunosuppressant	HCV IgG immuno-suppressant	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Civacir	Immunosuppressant	HCV IgG immuno-suppressant	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Albuferon - α	Interferon	albumin IFN-α2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Infergen A	Interferon	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
Omega IFN	Interferon	IFN-ω	Intarcia Therapeutics
IFN-β and EMZ701	Interferon	IFN-β and EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada
Rebif	Interferon	IFN-β1a	Serono, Geneva, Switzerland

Brand Name	*Physiological Class*	*Type of Inhibitor or Target*	*Source Company*
Zadazim	Immune modulator	Immune modulator	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Ceplene	Immunomodulator	immune modulator	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
CellCept	Immunosuppressant	HCV IgG immuno-suppressant	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Civacir	Immunosuppressant	HCV IgG immuno-suppressant	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Albuferon - α	Interferon	albumin IFN-α2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Infergen A	Interferon	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
Omega IFN	Interferon	IFN-ω	Intarcia Therapeutics
IFN-β and EMZ701	Interferon	IFN-β and EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada
Rebif	Interferon	IFN-β1a	Serono, Geneva, Switzerland

Brand Name	*Physiological Class*	*Type of Inhibitor or Target*	*Source Company*
Roferon A	Interferon	IFN-α2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Intron A	Interferon	IFN-α2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Intron A and Zadaxin	Interferon	IFN-α2b/α1-thymosin	RegeneRx Biopharma. Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Rebetron	Interferon	IFN-α2b/ribavirin	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Actimmune	Interferon	INF-γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
Interferon-β	Interferon	Interferon-β-1a	Serono
Multiferon	Interferon	Long lasting IFN	Viragen/ Valentis
Wellferon	Interferon	Lympho-blastoid IFN-αn1	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK
Omniferon	Interferon	natural IFN-α	Viragen Inc., Plantation, FL
Pegasys	Interferon	PEGylated IFN-α2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland

Brand Name	*Physiological Class*	*Type of Inhibitor or Target*	*Source Company*
Pegasys and Ceplene	Interferon	PEGylated IFN-α2a/ immune modulator	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Pegasys and Ribavirin	Interferon	PEGylated IFN-α2a/ribavirin	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
PEG-Intron	Interferon	PEGylated IFN-α2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron / Ribavirin	Interferon	PEGylated IFN-α2b/ribavirin	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
IP-501	Liver protection	antifibrotic	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
IDN-6556	Liver protection	caspase inhibitor	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
ITMN-191 (R-7227)	Antiviral	serine protease inhibitor	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
GL-59728	Antiviral	NS5B Replicase Inhibitor	Genelabs
ANA-971	Antiviral	TLR-7 agonist	Anadys
Boceprevir	Antiviral	serine protease inhibitor	Schering Plough

Brand Name	*Physiological Class*	*Type of Inhibitor or Target*	*Source Company*
TMS-435	Antiviral	serine protease inhibitor	Tibotec BVBA, Mechelen, Belgium
BI-201335	Antiviral	serine protease inhibitor	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
MK-7009	Antiviral	serine protease inhibitor	Merck
PF-00868554	Antiviral	replicase inhibitor	Pfizer
ANA598	Antiviral	Non-Nucleoside NS5B Polymerase Inhibitor	Anadys Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, USA
IDX375	Antiviral	Non-Nucleoside Replicase Inhibitor	Idenix Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA
BILB 1941	Antiviral	NS5B Polymerase Inhibitor	Boehringer Ingelheim Canada Ltd R&D, Laval, QC, Canada
PSI-7851	Antiviral	Nucleoside Polymerase inhibitor	Pharmasset, Princeton, NJ, USA
VCH-759	Antiviral	NS5B Polymerase Inhibitor	ViroChem Pharma
VCH-916	Antiviral	NS5B Polymerase Inhibitor	ViroChem Pharma

Brand Name	*Physiological Class*	*Type of Inhibitor or Target*	*Source Company*
GS-9190	Antiviral	NS5B Polymerase Inhibitor	Gilead
Peg-interferon lamda	Antiviral	Interferon	ZymoGenetics/Bristol-Myers Squibb

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

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

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

The abbreviations used in the present application, including particularly in the illustrative schemes and examples which follow, are well-known to those skilled in the art. Some of the abbreviations used are as follows: min for minutes; TFA for trifluoroacetic acid; DMAP for N,N-dimethylaminopyridine; Boc or BOC for tert-butoxycarbonyl; EtOAc for ethyl acetate; DMF for N,N-dimethylformamide; DIEA for diisopropylethylamine; MeOH for methanol; HATU for O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate; Ph for phenyl; h for hours; THF for tetrahydrofuran; SEM for 2-trimethylsilylethoxymethoxy; Cbz for carbonylbenzyloxy; dppf for diphenylphosphinoferrocine; EtOH for ethanol; RT for room temperature or retention time (context will dictate); and R_t for retention time.

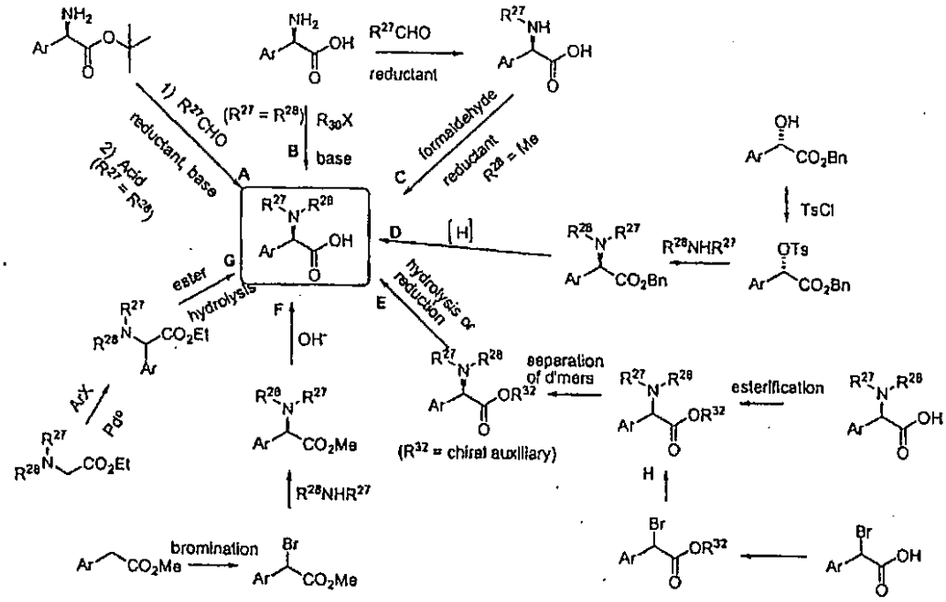
The compounds and processes of the present disclosure will be better understood in connection with the following synthetic schemes which illustrate the

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

Scheme 1: Substituted Phenylglycine Derivatives

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

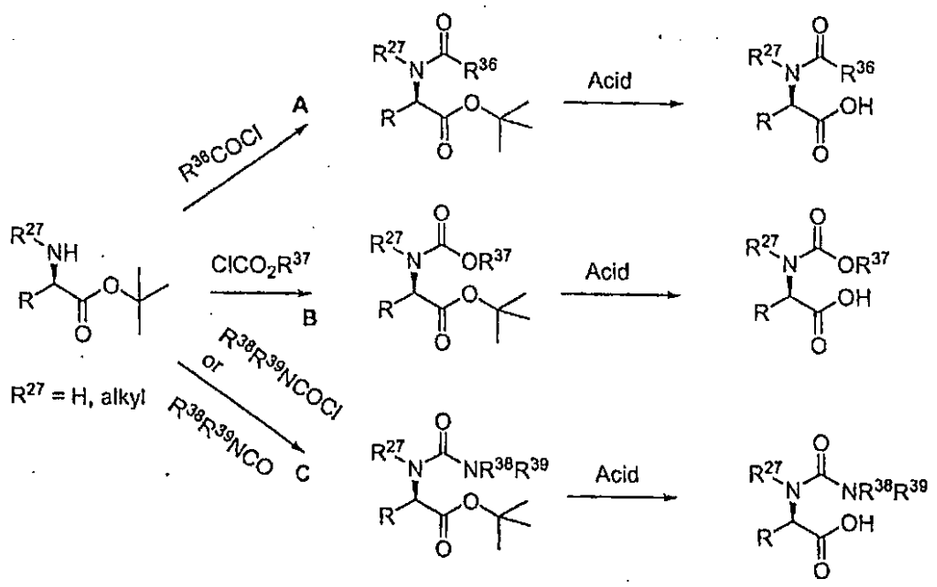
intersects with pathway E wherein the aforementioned chiral auxiliary is installed prior to amine addition. Alternatively, an ester of an arylacetic acid can be brominated with a source of bromonium ion such as bromine, N-bromosuccinimide, or CBr_4. The resultant benzylic bromide can be displaced with a variety of mono- or disubstituted amines in the presence of a tertiary amine base such as triethylamine or Hunig's base. Hydrolysis of the methyl ester *via* treatment with lithium hydroxide at low temperature or 6N HCl at elevated temperature provides the substituted phenylglycine derivatives. Another method is shown in pathway G. Glycine analogs can be derivatized with a variety of aryl halides in the presence of a source of palladium (0) such as palladium bis(tributylphosphine) and base such as potassium phosphate. The resultant ester can then be hydrolyzed by treatment with base or acid. It should be understood that other well known methods to prepare phenylglycine derivatives exist in the art and can be amended to provide the desired compounds in this description. It should also be understood that the final phenylglycine derivatives can be purified to enantiomeric purity greater than 98%ee *via* preparative HPLC.



Scheme 2: Acylated Amino Acid Derivatives

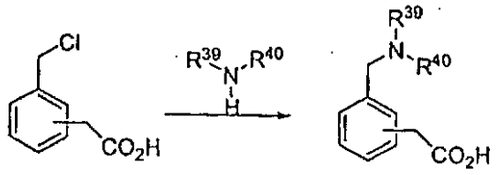
In another embodiment of the present disclosure, acylated phenylglycine derivatives may be prepared as illustrated below. Phenylglycine derivatives wherein the carboxylic acid is protected as an easily removed ester, may be acylated with an

acid chloride in the presence of a base such as triethylamine to provide the corresponding amides (pathway A). Pathway B illustrates the acylation of the starting phenylglycine derivative with an appropriate chloroformate while pathway C shows reaction with an appropriate isocyanate or carbamoyl chloride. Each of the three intermediates shown in pathways A – C may be deprotected by methods known by those skilled in the art (ie; treatment of the t-butyl ester with strong base such as HCl or trifluoroacetic acid).



Scheme 3

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



Synthesis of common acid precursors

Purity assessment and low resolution mass analysis were conducted on a Shimadzu LC system coupled with Waters Micromass ZQ MS system. It should be noted that retention times may vary slightly between machines. LC conditions applicable to the current section, unless noted otherwise.

Cond.-MS-W1

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

Cond.-MS-W2

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

Cond.-MS-W5

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

Cond.-D1

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

Cond.-D2

Column	= Phenomenex-Luna 4.6 X 50 mm S10
Start %B	= 0
Final %B	= 100
Gradient time	= 3 min
Stop time	= 4 min
Flow Rate	= 4 mL/min
Wavelength	= 220 nm
Solvent A	= 0.1% TFA in 10% methanol/90%H_2O
Solvent B	= 0.1% TFA in 90% methanol/10% H_2O

Cond.-M3

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

Condition I

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

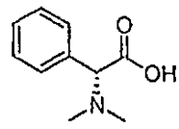
Condition II

Column	= Phenomenex-Luna 4.6 X 50 mm S10
Start %B	= 0
Final %B	= 100
Gradient time	= 2 min
Stop time	= 3 min
Flow Rate	= 5 mL/min
Wavelength	= 220 nm
Solvent A	= 0.1% TFA in 10% methanol/90%H_2O
Solvent B	= 0.1% TFA in 90% methanol/10% H_2O

Condition III

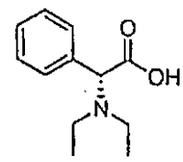
Column	= XTERRA C18 3.0 x 50mm S7
Start %B	= 0
Final %B	= 100
Gradient time	= 3 min
Stop time	= 4 min
Flow Rate	= 4 mL/min
Wavelength	= 220 nm
Solvent A	= 0.1% TFA in 10% methanol/90%H_2O
Solvent B	= 0.1% TFA in 90% methanol/10% H_2O

Cap-1



A suspension of 10% Pd/C (2.0g) in methanol (10 mL) was added to a mixture of (R)-2-phenylglycine (10g, 66.2 mmol), formaldehyde (33 mL of 37% wt. in water), 1N HCl (30 mL) and methanol (30 mL), and exposed to H_2 (60 psi) for 3 hours. The reaction mixture was filtered through diatomaceous earth (Celite®), and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The resulting crude material was recrystallized from isopropanol to provide the HCl salt of Cap-1 as a white needle (4.0 g). Optical rotation: -117.1° [c=9.95 mg/mL in H_2O; λ=589 nm]. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ=2.5 ppm, 500 MHz): δ 7.43-7.34 (m, 5H), 4.14 (s, 1H), 2.43 (s, 6H); LC (Cond. I): RT=0.25; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_{14}NO_2$ 180.10; found 180.17; HRMS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_{14}NO_2$ 180.1025; found 180.1017.

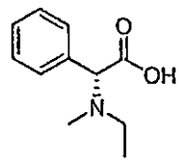
Cap-2



$NaBH_3CN$ (6.22g, 94 mmol) was added in portions over a few minutes to a cooled (ice/water) mixture of (R)-2-Phenylglycine (6.02 g, 39.8 mmol) and methanol (100 mL), and stirred for 5 minutes. Acetaldehyde (10 mL) was added dropwise over 10 minutes and stirring was continued at the same cooled temperature for 45 minutes and at ambient temperature for ~6.5 hours. The reaction mixture was cooled back with ice-water bath, treated with water (3 mL) and then quenched with a dropwise addition of concentrated HCl over ~ 45 minutes until the pH of the mixture was ~ 1.5 – 2.0. The cooling bath was removed and the stirring was continued while adding concentrated HCl in order to maintain the pH of the mixture around 1.5-2.0. The reaction mixture was stirred overnight, filtered to remove the white suspension, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude material was recrystallized from ethanol to afford the HCl salt of Cap-2 as a shining white solid in two crops (crop-1:

4.16 g; crop-2: 2.19 g). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ=2.5 ppm, 400 MHz): 10.44 (1.00, br s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 5.30 (s, 1H), 3.15 (br m, 2H), 2.98 (br m, 2H), 1.20 (app br s, 6H). Crop-1: $[\alpha]^{25}$ -102.21° (c=0.357, H_2O); crop-2: $[\alpha]^{25}$ -99.7° (c=0.357, H_2O). LC (Cond. I): RT=0.43 min; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{12}H_{18}NO_2$: 208.13; found 208.26.

Cap-3

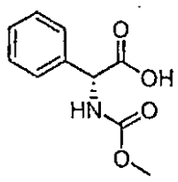


Acetaldehyde (5.0 mL, 89.1 mmol) and a suspension of 10% Pd/C (720 mg) in methanol/H_2O (4mL/1 mL) was sequentially added to a cooled (~ 15 °C) mixture of (R)-2-phenylglycine (3.096g, 20.48 mmol), 1N HCl (30 mL) and methanol (40 mL). The cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred under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

A suspension of 10% Pd/C (536 mg) in methanol/H_2O (3 mL/1 mL) was added to a mixture of (R)-2-(ethylamino)-2-phenylacetic acid/HCl (1.492g, 6.918 mmol), formaldehyde (20 mL of 37% wt. in water), 1N HCl (20 mL) and methanol (23 mL). The reaction mixture was stirred under a balloon of H_2 for ~72 hours, where the H_2 supply was replenished as needed. The reaction mixture was filtered through diatomaceous earth (Celite®) and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The resulting crude material was recrystallized from isopropanol (50 mL) to provide the HCl salt of Cap-3 as a white solid (985 mg). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ=2.5 ppm, 400

MHz): δ 10.48 (br s, 1H), 7.59-7.51 (m, 5H), 5.26 (s, 1H), 3.08 (app br s, 2H), 2.65 (br s, 3H), 1.24 (br m, 3H). LC (Cond. I): RT=0.39 min; >95 % homogeneity index; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{11}H_{16}NO_2$: 194.12; found 194.18; HRMS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{11}H_{16}NO_2$: 194.1180; found 194.1181.

Cap-4

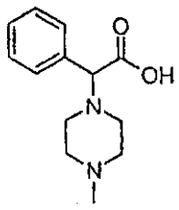


$ClCO_2Me$ (3.2 mL, 41.4 mmol) was added dropwise to a cooled (ice/water) THF (410 mL) semi-solution of (R)-*tert*-butyl 2-amino-2-phenylacetate/HCl (9.877 g, 40.52 mmol) and diisopropylethylamine (14.2 mL, 81.52 mmol) over 6 min, and stirred at similar temperature for 5.5 hours. The volatile component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

TFA (16 mL) was added dropwise to a cooled (ice/water) CH_2Cl_2 (160 mL) solution of the above product over 7 minutes, and the cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred for 20 hours. Since the deprotection was still not complete, an additional TFA (1.0 mL) was added and stirring continued for an additional 2 hours. The volatile component was removed *in vacuo*, and the resulting oil residue was treated with diethyl ether (15 mL) and hexanes (12 mL) to provide a precipitate. The precipitate was filtered and washed with diethyl ether/hexanes (~1:3 ratio; 30 mL) and dried *in vacuo* to provide Cap-4 as a fluffy white solid (5.57 g). Optical rotation: -176.9° [c=3.7 mg/mL in H_2O; λ=589 nm]. ^1H NMR (DMSO-d_6,

I); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}NO_3$: 222.11; found 222.20; HRMS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}NO_3$: 222.1130; found 222.1121.

Cap-7



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

A CH_2Cl_2 (200 mL) solution of p-toluenesulfonyl chloride (8.65 g, 45.4 mmol) was added dropwise to a cooled (-5 °C) CH_2Cl_2 (200 mL) solution of (S)-benzyl 2-hydroxy-2-phenylacetate (10.0 g, 41.3 mmol), triethylamine (5.75 mL, 41.3 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (0.504 g, 4.13 mmol), while maintaining the temperature between -5 °C and 0 °C. The reaction was stirred at 0 °C for 9 hours, and then stored in a freezer (-25 °C) for 14 hours. It was allowed to thaw to ambient temperature and washed with water (200 mL), 1N HCl (100 mL) and brine (100 mL), dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo* to provide benzyl 2-phenyl-2-(tosyloxy)acetate as a viscous oil which solidified upon standing (16.5 g). The chiral integrity of the product was not checked and that product was used for the next step without further purification. ^1H NMR (DMSO-d_6, δ=2.5, 500 MHz) δ 7.78 (d, *J*= 8.6, 2H), 7.43-7.29 (m, 10H), 7.20 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.16 (d, *J*=12.5, 1H), 5.10 (d, *J*=12.5, 1H), 2.39 (s, 3H). RT=3.00 (Cond. III); >90% homogeneity index; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{22}H_{20}NaO_5S$: 419.09; found 419.04.

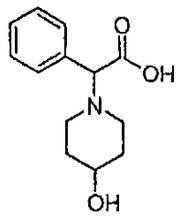
A THF (75 mL) solution of benzyl 2-phenyl-2-(tosyloxy)acetate (6.0 g, 15.1 mmol), 1-methylpiperazine (3.36 mL, 30.3 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (13.2 mL, 75.8 mmol) was heated at 65 °C for 7 hours. The reaction was allowed to cool to ambient temperature and the volatile component was removed *in vacuo*. The residue was partitioned between ethylacetate and water, and the organic layer was washed with water and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo*. The resulting crude material was purified by flash chromatography (silica gel, ethyl acetate) to provide benzyl 2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetate as an orangish-brown viscous oil (4.56 g). Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H) indicated that the sample is a mixture of enantiomers in a 38.2 to 58.7 ratio. The separation of the

enantiomers were effected as follow: the product was dissolved in 120 mL of ethanol/heptane (1:1) and injected (5 mL/injection) on chiral HPLC column (Chiracel OJ, 5 cm ID x 50 cm L, 20 μm) eluting with 85:15 Heptane/ethanol at 75 mL/min, and monitored at 220 nm. Enantiomer-1 (1.474 g) and enantiomer-2 (2.2149 g) were retrieved as viscous oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ=7.26, 500 MHz) 7.44-7.40 (m, 2H), 7.33-7.24 (m, 6H), 7.21-7.16 (m, 2H), 5.13 (d, *J*=12.5, 1H), 5.08 (d, *J*=12.5, 1H), 4.02 (s, 1H), 2.65-2.38 (app br s, 8H), 2.25 (s, 3H). RT=2.10 (Cond. III); >98% homogeneity index; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{20}H_{25}N_2O_2$: 325.19; found 325.20.

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

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

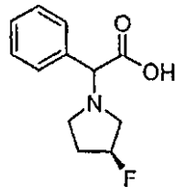
Cap-8



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

The enantiomeric separation of the intermediate benzyl 2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-2-phenyl acetate was effected by employing the following conditions: the compound (500 mg) was dissolved in ethanol/heptane (5 mL/45 mL). The resulting solution was injected (5 mL/injection) on a chiral HPLC column (Chiracel OJ, 2 cm ID x 25 cm L, 10 μm) eluting with 80:20 heptane/ethanol at 10 mL/min, monitored at 220 nm, to provide 186.3 mg of enantiomer-1 and 209.1 mg of enantiomer-2 as light-yellow viscous oils. These benzyl ester was hydrogenolysed according to the preparation of Cap-7 to provide Cap-8: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ=2.5, 500 MHz) 7.40 (d, *J*=7, 2H), 7.28-7.20 (m, 3H), 3.78 (s 1H), 3.46 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.42 (m, 2H). RT=0.28 (Cond. II); >98% homogeneity index; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{13}H_{18}NO_3$: 236.13; found 236.07; HRMS: Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{13}H_{18}NO_3$: 236.1287; found 236.1283.

Cap-9

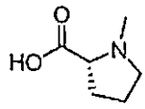


9a: diastereomer-1
9b: diastereomer-2

The diastereomeric separation of the intermediate benzyl 2-((S)-3-fluoropyrrolidin-1-yl)-2-phenylacetate was effected by employing the following conditions: the ester (220 mg) was separated on a chiral HPLC column (Chiracel OJ-H, 0.46 cm ID x 25 cm L, 5 μm) eluting with 95% CO_2 / 5% methanol with 0.1% TFA, at 10 bar pressure, 70 mL/min flow rate, and a temperature of 35 °C. The HPLC elute for the respective stereoisomers was concentrated, and the residue was dissolved in CH_2Cl_2 (20 mL) and washed with an aqueous medium (10 mL water + 1 mL saturated $NaHCO_3$ solution). The organic phase was dried ($MgSO_4$), filtered, and

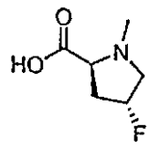
concentrated *in vacuo* to provide 92.5 mg of fraction-1 and 59.6 mg of fraction-2. These benzyl esters were hydrogenolysed according to the preparation of Cap-7 to prepare Caps 9a and 9b. Cap-9a (diastereomer-1; the sample is a TFA salt as a result of purification on a reverse phase HPLC using H_2O/methanol/TFA solvent): ^1H NMR (DMSO-d_6, δ=2.5, 400 MHz) 7.55-7.48 (m, 5H), 5.38 (d of m, *J*=53.7, 1H), 5.09 (br s, 1H), 3.84-2.82 (br m, 4H), 2.31-2.09 (m, 2H). RT=0.42 (Cond. I); >95% homogeneity index; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{12}H_{15}FNO_2$: 224.11; found 224.14; Cap-9b (diastereomer-2): ^1H NMR (DMSO-d_6, δ=2.5, 400 MHz) 7.43-7.21 (m, 5H), 5.19 (d of m, *J*=55.9, 1H), 3.97 (s, 1H), 2.95-2.43 (m, 4H), 2.19-1.78 (m, 2H). RT=0.44 (Cond. I); LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{12}H_{15}FNO_2$: 224.11; found 224.14.

Cap-10



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

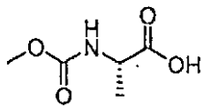
Cap-11



A mixture of (2S,4R)-4-fluoropyrrolidine-2-carboxylic acid (0.50 g, 3.8 mmol), formaldehyde (0.5 mL of 37% wt. in H_2O), 12 N HCl (0.25 mL) and 10%

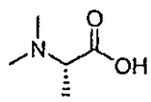
Pd/C (50 mg) in methanol (20 mL) was stirred under a balloon of hydrogen for 19 hours. The reaction mixture was filtered through diatomaceous earth (Celite®) and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was recrystallized from isopropanol to provide the HCl salt of Cap-11 as a white solid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

Cap-12 (same as cap 52)



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

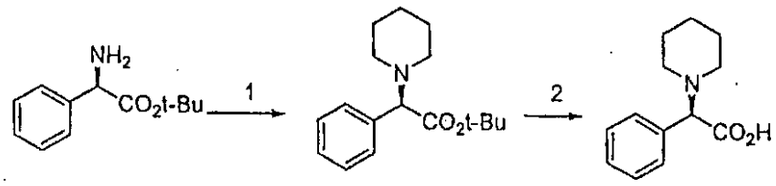
Cap-13



A mixture of L-alanine (2.5 g, 28 mmol), formaldehyde (8.4 g, 37 wt. %), 1N HCl (30 mL) and 10% Pd/C (500 mg) in methanol (30 mL) was stirred under a hydrogen atmosphere (50 psi) for 5 hours. The reaction mixture was filtered through diatomaceous earth (Celite®) and the filtrate was concentrated *in vacuo* to provide the HCl salt of Cap-13 as an oil which solidified upon standing under vacuum (4.4 g; the

mass is above theoretical yield). The product was used without further purification. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ=2.5, 500 MHz) δ 12.1 (br s, 1H), 4.06 (q, *J*=7.4, 1H), 2.76 (s, 6H), 1.46 (d, *J*=7.3, 3H).

Cap-14



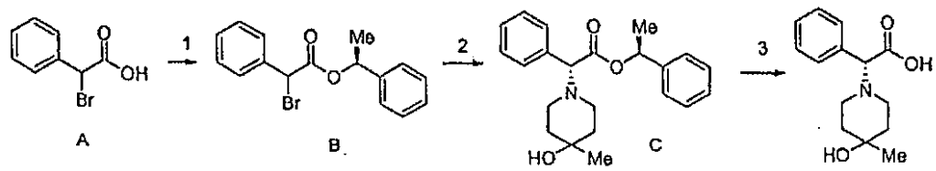
Cap-14

Step 1: A mixture of (R)-(-)-D-phenylglycine tert-butyl ester (3.00 g, 12.3 mmol), $NaBH_3CN$ (0.773 g, 12.3 mmol), KOH (0.690 g, 12.3 mmol) and acetic acid (0.352 mL, 6.15 mmol) were stirred in methanol at 0 °C. To this mixture was added glutaric dialdehyde (2.23 mL, 12.3 mmol) dropwise over 5 minutes. The reaction mixture was stirred as it was allowed to warm to ambient temperature and stirring was continued at the same temperature for 16 hours. The solvent was subsequently removed and the residue was partitioned with 10% aqueous NaOH and ethyl acetate. The organic phase was separated, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to dryness to provide a clear oil. This material was purified by reverse-phase preparative HPLC (Primesphere C-18, 30 x 100mm; CH_3CN-H_2O-0.1% TFA) to give the intermediate ester (2.70 g, 56%) as a clear oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53-7.44 (m, 3H), 7.40-7.37 (m, 2H), 3.87 (d, *J*=10.9 Hz, 1H), 3.59 (d, *J*=10.9 Hz, 1H), 2.99 (t, *J*=11.2 Hz, 1H), 2.59 (t, *J*=11.4 Hz, 1H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.82 (d, *J*=1.82 Hz, 3H), 1.40 (s, 9H). LC/MS: Anal. Calcd. for $C_{17}H_{25}NO_2$: 275; found: 276 $(M+H)^+$.

Step 2: To a stirred solution of the intermediate ester (1.12g, 2.88mmol) in dichloromethane (10 mL) was added TFA (3 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 4 hours and then it was concentrated to dryness to give a light yellow oil. The oil was purified using reverse-phase preparative HPLC (Primesphere C-18, 30 x 100mm; CH_3CN-H_2O-0.1% TFA). The appropriate fractions were combined and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was then dissolved in a minimum amount of methanol and applied to applied to MCX LP

extraction cartridges (2 x 6 g). The cartridges were rinsed with methanol (40 mL) and then the desired compound was eluted using 2M ammonia in methanol (50 mL). Product-containing fractions were combined and concentrated and the residue was taken up in water. Lyophilization of this solution provided the title compound (0.492 g, 78%) as a light yellow solid. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7.50 (s, 5H), 5.13 (s, 1H), 3.09 (br s, 2H), 2.92-2.89 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.48 (br s, 2H). LC/MS: Anal. Calcd. for $C_{13}H_{17}NO_2$: 219; found: 220 $(M+H)^+$.

Cap-15



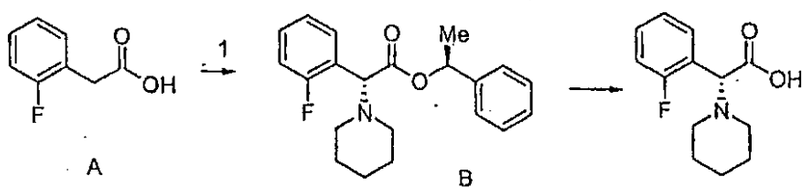
Step 1: (S)-1-Phenylethyl 2-bromo-2-phenylacetate: To a mixture of α-bromophenylacetic acid (10.75 g, 0.050 mol), (S)-(-)-1-phenylethanol (7.94 g, 0.065 mol) and DMAP (0.61 g, 5.0 mmol) in dry dichloromethane (100 mL) was added solid EDCI (12.46 g, 0.065 mol) all at once. The resulting solution was stirred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

Step 2: (S)-1-Phenylethyl (R)-2-(4-hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)- 2-phenylacetate: To a solution of (S)-1-phenylethyl 2-bromo-2-phenylacetate (0.464 g, 1.45 mmol) in THF (8 mL) was added triethylamine (0.61 mL, 4.35 mmol), followed by tetrabutylammonium iodide (0.215 g, 0.58 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 minutes and then a solution of 4-methyl-4-hydroxypiperidine (0.251 g, 2.18 mmol) in THF (2 mL) was added. The mixture was stirred for 1 hour at room temperature and then it was heated at 55-60 °C (oil bath temperature) for 4 hours. The cooled reaction mixture was then diluted with ethyl acetate (30 mL), washed (H_2O x2, brine), dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated.

The residue was purified by silica gel chromatography (0-60% ethyl acetate-hexane) to provide first the (S,R)-isomer of the title compound (0.306 g, 60%) as a white solid and then the corresponding (S,S)-isomer (0.120 g, 23%), also as a white solid. (S,R)-isomer: ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7.51-7.45 (m, 2H), 7.41-7.25 (m, 8H), 5.85 (q, J=6.6 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 2.56-2.45 (m, 2H), 2.41-2.29 (m, 2H), 1.71-1.49 (m, 4H), 1.38 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_{22}H_{27}NO_3$: 353; found: 354 $(M+H)^+$. (S,S)-isomer: ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7.41-7.30 (m, 5H), 7.20-7.14 (m, 3H), 7.06-7.00 (m, 2H), 5.85 (q, J=6.6 Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.51 (dt, J=6.6, 3.3 Hz, 1H), 2.44-2.31 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.65-1.54 (m, 3H), 1.50 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.20 (s, 3H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_{22}H_{27}NO_3$: 353; found: 354 $(M+H)^+$.

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

Cap-16



(R)-Cap-16

Step 1: (S)-1-Phenylethyl 2-(2-fluorophenyl)acetate: A mixture of 2-fluorophenylacetic acid (5.45 g, 35.4 mmol), (S)-1-phenylethanol (5.62 g, 46.0 mmol), EDCI (8.82 g, 46.0 mmol) and DMAP (0.561 g, 4.60 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL) was stirred at room temperature for 12 hours. The solvent was then concentrated and the residue partitioned with H_2O-ethyl acetate. The phases were

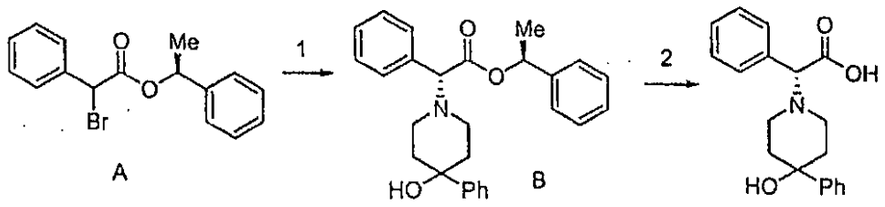
separated and the aqueous layer back-extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic phases were washed (H_2O, brine), dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (Biotage/ 0-20% ethyl acetate-hexane) to provide the title compound as a colorless oil (8.38 g, 92%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.32-7.23 (m, 7H), 7.10-7.04 (m, 2), 5.85 (q, *J*=6.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 1.48 (d, *J*=6.5 Hz, 3H).

Step 2: (R)-((S)-1-Phenylethyl) 2-(2-fluorophenyl)-2-(piperidin-1-yl)acetate: To a solution of (S)-1-phenylethyl 2-(2-fluorophenyl)acetate (5.00 g, 19.4 mmol) in THF (1200 mL) at 0 °C was added DBU (6.19 g, 40.7 mmol) and the solution was allowed to warm to room temperature while stirring for 30 minutes. The solution was then cooled to -78 °C and a solution of CBr_4 (13.5 g, 40.7 mmol) in THF (100 mL) was added and the mixture was allowed to warm to -10 °C and stirred at this temperature for 2 hours. The reaction mixture was quenched with saturated aq. NH_4Cl and the layers were separated. The aqueous layer was back-extracted with ethyl acetate (2x) and the combined organic phases were washed (H_2O, brine), dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. To the residue was added piperidine (5.73 mL, 58.1 mmol) and the solution was stirred at room temperature for 24 hours. The volatiles were then concentrated *in vacuo* and the residue was purified by silica gel chromatography (Biotage/ 0-30% diethyl ether-hexane) to provide a pure mixture of diastereomers (2:1 ratio by ^{1}H NMR) as a yellow oil (2.07 g, 31%), along with unreacted starting material (2.53 g, 51%). Further chromatography of the diastereomeric mixture (Biotage/ 0-10% diethyl ether-toluene) provided the title compound as a colorless oil (0.737 g, 11%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.52 (ddd, *J*=9.4, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.33 – 7.40 (m, 1), 7.23 – 7.23 (m, 4H), 7.02 – 7.23 (m, 4H), 5.86 (q, *J*=6.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 2.39 – 2.45 (m, 4H), 1.52 – 1.58 (m, 4H), 1.40 – 1.42 (m, 1H), 1.38 (d, *J*=6.6 Hz, 3H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_{21}H_{24}FNO_2$: 341; found: 342 $(M+H)^+$.

Step 3: (R)-2-(2-fluorophenyl)-2-(piperidin-1-yl)acetic acid: A mixture of (R)-((S)-1-phenylethyl) 2-(2-fluorophenyl)-2-(piperidin-1-yl)acetate (0.737 g, 2.16 mmol) and 20% $Pd(OH)_2/C$ (0.070 g) in ethanol (30 mL) was hydrogenated at room temperature and atmospheric pressure (H_2 balloon) for 2 hours. The solution was then purged with Ar, filtered through diatomaceous earth (Celite®), and concentrated

in vacuo. This provided the title compound as a colorless solid (0.503 g, 98%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.65 (ddd, *J*=9.1, 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.21-7.30 (m, 2H), 3.07-3.13 (m, 4H), 1.84 (br s, 4H), 1.62 (br s, 2H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_{13}H_{16}FNO_2$: 237; found: 238 $(M+H)^+$.

Cap-17

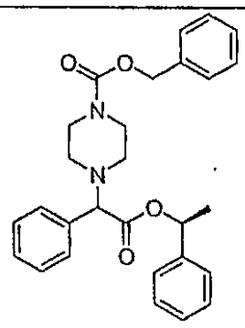


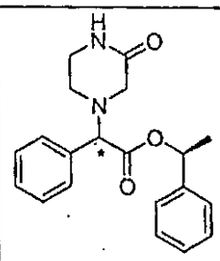
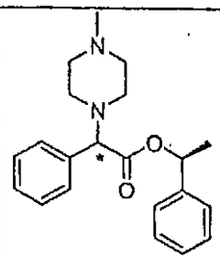
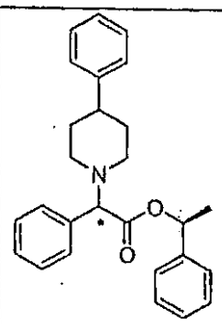
A B *(R)*-Cap-17

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

Hz, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.42 (dt, *J*=11.1, 2.5 Hz, 1H), 2.25 (dt, *J*=12.1, 4.6 Hz, 1H), 2.12 (dt, *J*=12.1, 4.6 Hz, 1H), 1.73 (dd, *J*=13.6, 3.0 Hz, 1H), 1.64 (dd, *J*=13.6, 3.0 Hz, 1H), 1.40 (d, *J*=6.6 Hz, 3H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_{27}H_{29}NO_3$: 415; found: 416 $(M+H)^+$.

The following esters were prepared in similar fashion:

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

Intermediate -17b		Diasteromer 1: RT=11.76 minutes (Cond'n II); LCMS: Anal. Calcd. for: $C_{20}H_{22}N_2O_3$ 338.16 Found: 339.39 $(M+H)^+$; Diastereomer 2: RT=10.05 minutes (Cond'n II); LCMS: Anal. Calcd. for: $C_{20}H_{22}N_2O_3$ 338.16; Found: 339.39 $(M+H)^+$.
Intermediate -17c		Diastereomer 1: T_R=4.55 minutes (Cond'n I); LCMS: Anal. Calcd. for: $C_{21}H_{26}N_2O_2$ 338.20 Found: 339.45 $(M+H)^+$; Diastereomer 2: T_R=6.00 minutes (Cond'n I); LCMS: Anal. Calcd. for: $C_{21}H_{26}N_2O_2$ 338.20 Found: 339.45 $(M+H)^+$.
Intermediate -17d		Diastereomer 1: RT=7.19 minutes (Cond'n I); LCMS: Anal. Calcd. for: $C_{27}H_{29}NO_2$ 399.22 Found: 400.48 $(M+H)^+$; Diastereomer 2: RT=9.76 minutes (Cond'n I); LCMS: Anal. Calcd. for: $C_{27}H_{29}NO_2$ 399.22 Found: 400.48 $(M+H)^+$.

Chiral SFC Conditions for determining retention time

Condition I

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

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

Temp: 35 °C

Pressure: 150 bar

Flow rate: 2.0 mL/min.

UV monitored @ 220 nm

Injection: 1.0 mg/3mL methanol

Condition II

Column: Chiralcel OD-H Column, 4.62x50 mm, 5μm

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

Temp: 35 °C

Pressure: 150 bar

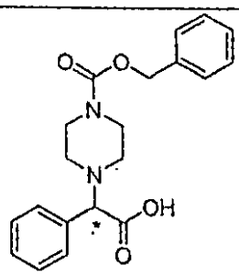
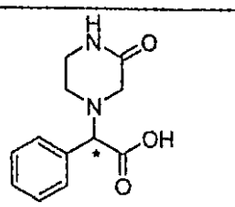
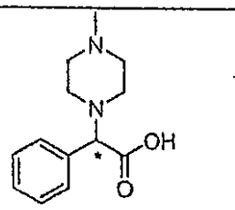
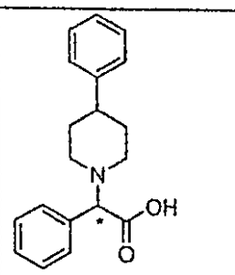
Flow rate: 2.0 mL/min.

UV monitored @ 220 nm

Injection: 1.0 mg/mL methanol

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

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

Cap-17a		RT=2.21 (Cond'n II); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.20-2.35 (m, 2H) 2.34-2.47 (m, 2H) 3.37 (s, 4H) 3.71 (s, 1H) 5.06 (s, 2H) 7.06-7.53 (m, 10H). LCMS: Anal. Calcd. for: $C_{20}H_{22}N_2O_4$ 354.16; Found: 355.38 $(M+H)^+$.
Cap-17b		RT=0.27 (Cond'n III); LCMS: Anal. Calcd. for: $C_{12}H_{14}N_2O_3$ 234.10; Found: 235.22 $(M+H)^+$.
Cap-17c		RT=0.48 (Cond'n II); LCMS: Anal. Calcd. for: $C_{13}H_{18}N_2O_2$ 234.14; Found: 235.31 $(M+H)^+$.
Cap-17d		RT=2.21 (Cond'n I); LCMS: Anal. Calcd. for: $C_{19}H_{21}NO_2$ 295.16; Found: 296.33 $(M+H)^+$.

LCMS Conditions for determining retention time

Condition I

Column: Phenomenex-Luna 4.6 X 50 mm S10

Start % B=0

Fianl % B=100

Gradient Time=4 min

Flow Rate=4 mL/min

Wavelength=220

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

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

Condition II

Column: Waters-Sunfire 4.6 X 50 mm S5

Start % B=0

Fianl % B=100

Gradient Time=2 min

Flow Rate=4 mL/min

Wavelength=220

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

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

Condition III

Column: Phenomenex 10µ 3.0 X 50 mm

Start % B=0

Fianl % B=100

Gradient Time=2 min

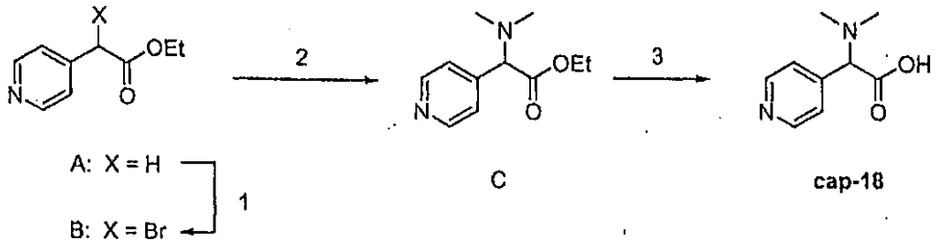
Flow Rate=4 mL/min

Wavelength=220

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

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

Cap-18



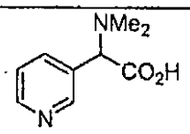
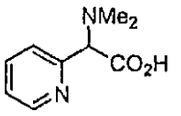
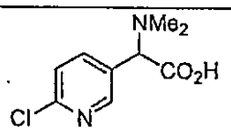
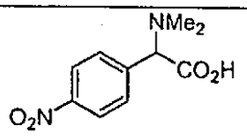
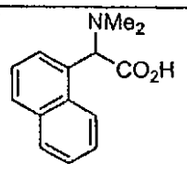
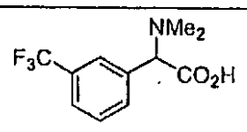
Step 1; (R,S)-Ethyl 2-(4-pyridyl)-2-bromoacetate: To a solution of ethyl 4-pyridylacetate (1.00 g, 6.05 mmol) in dry THF (150 mL) at 0 °C under argon was added DBU (0.99 mL, 6.66 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature over 30 minutes and then it was cooled to -78 °C. To this mixture was added CBr_4 (2.21 g, 6.66 mmol) and stirring was continued at -78 °C for 2 hours. The reaction mixture was then quenched with sat. aq. NH_4Cl and the phases were separated. The organic phase was washed (brine), dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The resulting yellow oil was immediately purified by flash chromatography (SiO_2/ hexane-ethyl acetate, 1:1) to provide the title compound (1.40 g, 95%) as a somewhat unstable yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (dd, *J*=4.6, 1.8 Hz, 2H), 7.45 (dd, *J*=4.6, 1.8 Hz, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.21-4.29 (m, 2H), 1.28 (t, *J*=7.1 Hz, 3H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_9H_{10}BrNO_2$: 242, 244; found: 243, 245 $(M+H)^+$.

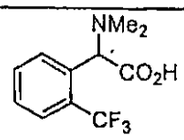
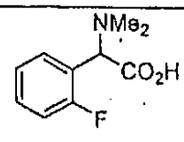
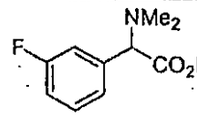
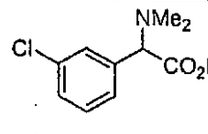
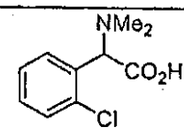
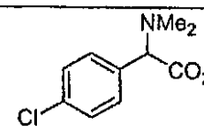
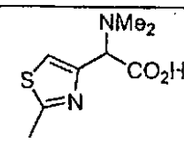
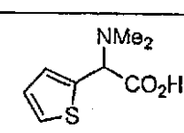
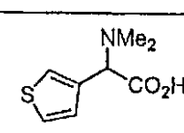
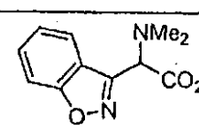
Step 2; (R,S)-Ethyl 2-(4-pyridyl)-2-(N,N-dimethylamino)acetate: To a solution of (R,S)-ethyl 2-(4-pyridyl)-2-bromoacetate (1.40 g, 8.48 mmol) in DMF (10 mL) at room temperature was added dimethylamine (2M in THF, 8.5 mL, 17.0 mmol). After completion of the reaction (as judged by thin layer chromatography)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

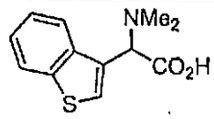
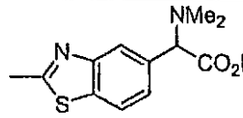
Step 3; (R,S)-2-(4-Pyridyl)-2-(N,N-dimethylamino)acetic acid: To a solution of (R,S)-ethyl 2-(4-pyridyl)-2-(N,N-dimethylamino)acetate (0.200 g, 0.960 mmol) in

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

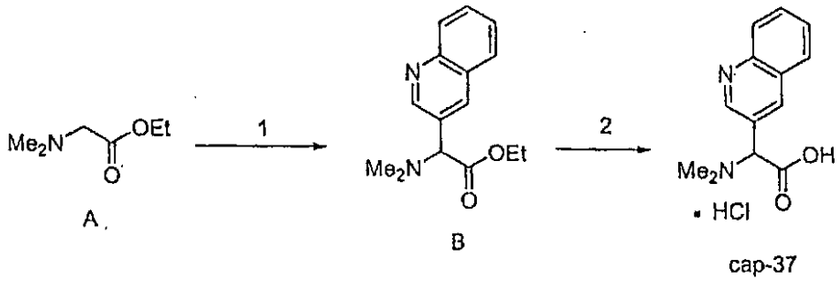
The following examples were prepared in similar fashion using the method described above;

Cap-19		LCMS: Anal. Calcd. for $C_9H_{12}N_2O_2$: 180; found: 181 $(M+H)^+$.
Cap-20		LCMS: no ionization. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (d, *J*=4.3 Hz, 1H), 7.84 (app t, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.37 (app t, *J*=5.3 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 2.60 (s, 6H).
Cap-21		LCMS: Anal. Calcd. for $C_9H_{11}ClN_2O_2$: 214, 216; found: 215, 217 $(M+H)^+$.
Cap-22		LCMS: Anal. Calcd. for $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; found: 225 $(M+H)^+$.
Cap-23		LCMS: Anal. Calcd. for $C_{14}H_{15}NO_2$: 229; found: 230 $(M+H)^+$.
Cap-24		LCMS: Anal. Calcd. for $C_{11}H_{12}F_3NO_2$: 247; found: 248 $(M+H)^+$.

Cap-25		LCMS: Anal. Calcd. for $C_{11}H_{12}F_3NO_2$: 247; found: 248 $(M+H)^+$.
Cap-26		LCMS: Anal. Calcd. for $C_{10}H_{12}FNO_2$: 197; found: 198 $(M+H)^+$.
Cap-27		LCMS: Anal. Calcd. for $C_{10}H_{12}FNO_2$: 247; found: 248 $(M+H)^+$.
Cap-28		LCMS: Anal. Calcd. for $C_{10}H_{12}ClNO_2$: 213; found: 214 $(M+H)^+$.
Cap-29		LCMS: Anal. Calcd. for $C_{10}H_{12}ClNO_2$: 213; found: 214 $(M+H)^+$.
Cap-30		LCMS: Anal. Calcd. for $C_{10}H_{12}ClNO_2$: 213; found: 214 $(M+H)^+$.
Cap-31		LCMS: Anal. Calcd. for $C_8H_{12}N_2O_2S$: 200; found: 201 $(M+H)^+$.
Cap-32		LCMS: Anal. Calcd. for $C_8H_{11}NO_2S$: 185; found: 186 $(M+H)^+$.
Cap-33		LCMS: Anal. Calcd. for $C_8H_{11}NO_2S$: 185; found: 186 $(M+H)^+$.
Cap-34		LCMS: Anal. Calcd. for $C_{11}H_{12}N_2O_3$: 220; found: 221 $(M+H)^+$.

Cap-35		LCMS: Anal. Calcd. for $C_{12}H_{13}NO_2S$: 235; found: 236 $(M+H)^+$.
Cap-36		LCMS: Anal. Calcd. for $C_{12}H_{14}N_2O_2S$: 250; found: 251 $(M+H)^+$.

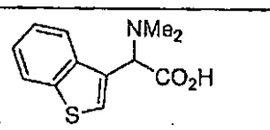
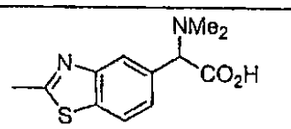
Cap-37



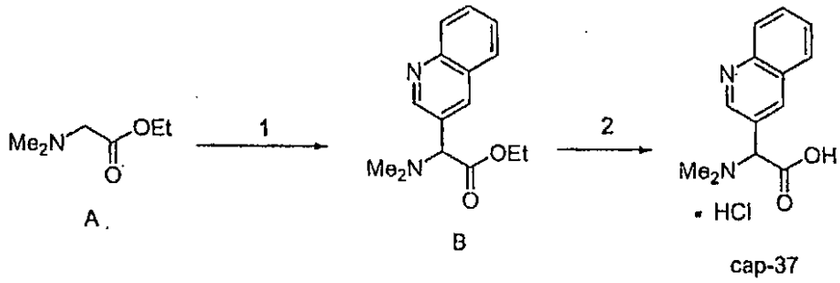
A B cap-37

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

Step 2; (R,S) 2-(Quinolin-3-yl)-2-(N,N-dimethylamino)acetic acid: A mixture of (R,S)-ethyl 2-(quinolin-3-yl)-2-(N,N-dimethylamino)acetate (0.122 g, 0.472 mmol) and 6M HCl (3 mL) was heated at 100 °C for 12 hours. The solvent was removed *in vacuo* to provide the dihydrochloride of the title compound (0.169 g,

Cap-35		LCMS: Anal. Calcd. for $C_{12}H_{13}NO_2S$: 235; found: 236 $(M+H)^+$.
Cap-36		LCMS: Anal. Calcd. for $C_{12}H_{14}N_2O_2S$: 250; found: 251 $(M+H)^+$.

Cap-37



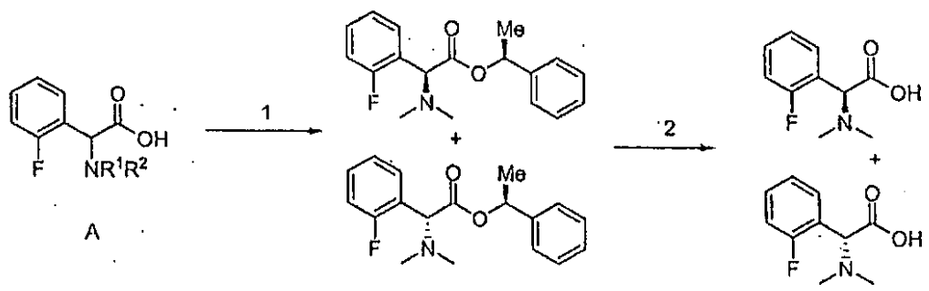
A B cap-37

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

Step 2; (R,S) 2-(Quinolin-3-yl)-2-(N,N-dimethylamino)acetic acid: A mixture of (R,S)-ethyl 2-(quinolin-3-yl)-2-(N,N-dimethylamino)acetate (0.122 g, 0.472 mmol) and 6M HCl (3 mL) was heated at 100 °C for 12 hours. The solvent was removed *in vacuo* to provide the dihydrochloride of the title compound (0.169 g,

>100%) as a light yellow foam. The unpurified material was used in subsequent steps without further purification. LCMS: Anal. Calcd. for $C_{13}H_{14}N_2O_2$: 230; found: 231 $(M+H)^+$.

Cap-38



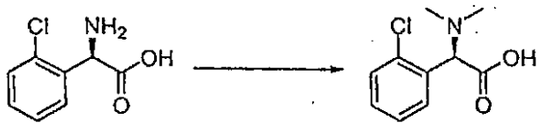
Step 1; (R)-((S)-1-phenylethyl) 2-(dimethylamino)-2-(2-fluorophenyl)acetate and (S)-((S)-1-phenylethyl) 2-(dimethylamino)-2-(2-fluorophenyl)acetate: To a mixture of (RS)-2-(dimethylamino)-2-(2-fluorophenyl)acetic acid (2.60 g, 13.19 mmol), DMAP (0.209 g, 1.71 mmol) and (S)-1-phenylethanol (2.09 g, 17.15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

Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 2.88 (s, 6H), 1.54 (d, *J*=6.5 Hz, 3H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_{18}H_{20}FNO_2$: 301; found: 302 $(M+H)^+$.

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

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

Cap-39



cap-39

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

Cap-40



cap-40

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

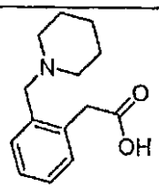
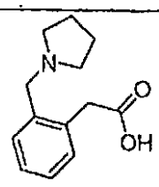
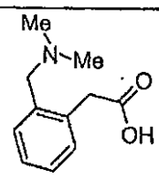
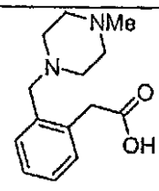
Cap-41



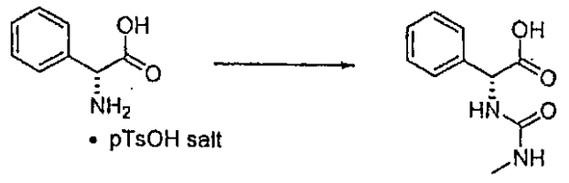
cap-41

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

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

Cap-42		LCMS: Anal. Calcd. for $C_{14}H_{19}NO_2$: 233; found: 234 $(M+H)^+$.
Cap-43		LCMS: Anal. Calcd. for $C_{13}H_{17}NO_2$: 219; found: 220 $(M+H)^+$.
Cap-44		LCMS: Anal. Calcd. for $C_{11}H_{15}NO_2$: 193; found: 194 $(M+H)^+$.
Cap-45		LCMS: Anal. Calcd. for $C_{14}H_{20}N_2O_2$: 248; found: 249 $(M+H)^+$.

Cap-45a

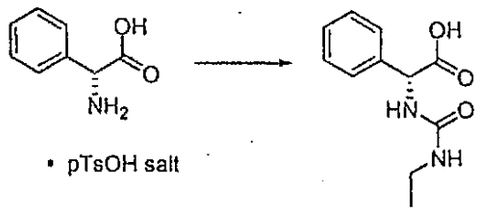


Cap-45a

HMDS (1.85 mL, 8.77 mmol) was added to a suspension of (R)-2-amino-2-phenylacetic acid p-toluenesulfonate (2.83 g, 8.77 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. Methyl isocyanate (0.5 g, 8.77 mmol) was added in one portion stirring continued for 30 minutes. The reaction was quenched by addition of H_2O (5 mL) and the resulting precipitate was filtered, washed with H_2O and n-hexanes, and dried under vacuum. (R)-2-(3-methylureido)-2-phenylacetic acid (1.5 g; 82 %).was recovered as a white solid and it was used

without further purification. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.54 (d, *J*=4.88 Hz, 3H) 5.17 (d, *J*=7.93 Hz, 1H) 5.95 (q, *J*=4.48 Hz, 1H) 6.66 (d, *J*=7.93 Hz, 1H) 7.26-7.38 (m, 5H) 12.67 (s, 1H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_{10}H_{12}N_2O_3$ 208.08 found 209.121 $(M+H)^+$; HPLC Phenomenex C-18 3.0 × 46 mm, 0 to 100% B over 2 minutes, 1 minute hold time, A=90% water, 10% methanol, 0.1% TFA, B=10% water, 90% methanol, 0.1% TFA, RT=1.38 min, 90% homogeneity index.

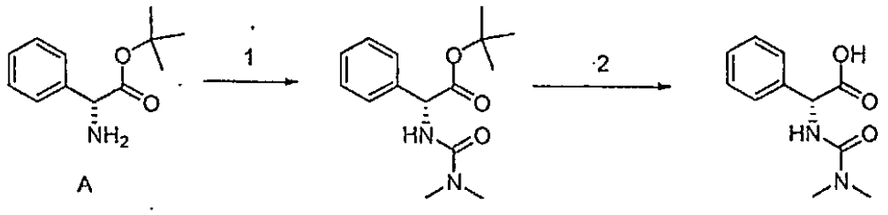
Cap-46



cap-46

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

Cap-47

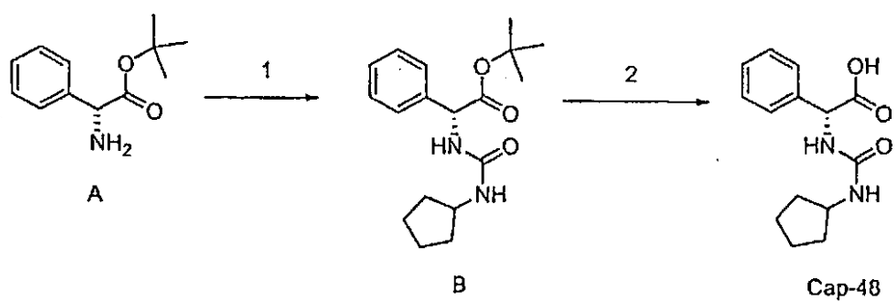


Step 1; (R)-tert-butyl 2-(3,3-dimethylureido)-2-phenylacetate: To a stirred solution of (R)-tert–butyl-2-amino-2-phenylacetate (1.0 g, 4.10 mmol) and Hunig's base (1.79 mL, 10.25 mmol) in DMF (40 mL) was added dimethylcarbamoyl chloride (0.38 mL, 4.18 mmol) dropwise over 10 minutes. After stirring at room

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

Step 2; (R)-2-(3,3-dimethylureido)-2-phenylacetic acid: To a stirred solution of ((R)-tert-butyl 2-(3,3-dimethylureido)-2-phenylacetate (0.86 g, 3.10 mmol) in CH_2Cl_2 (250 mL) was added TFA (15 mL) dropwise and the resulting solution was stirred at rt for 3 hours. The desired compound was then precipitated out of solution with a mixture of EtOAC:Hexanes (5:20), filtered off and dried under reduced pressure. (R)-2-(3,3-dimethylureido)-2-phenylacetic acid was isolated as a white solid (0.59g, 86%) and used without further purification. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.82 (s, 6H) 5.22 (d, *J*=7.32 Hz, 1H) 6.58 (d, *J*=7.32 Hz, 1H) 7.28 (t, *J*=7.17 Hz, 1H) 7.33 (t, *J*=7.32 Hz, 2H) 7.38-7.43 (m, 2H) 12.65 (s, 1H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_{11}H_{14}N_2O_3$: 222.24; found: 223.21 $(M+H)^+$. HPLC XTERRA C-18 3.0 × 50 mm, 0 to 100% B over 2 minutes, 1 minute hold time, A=90% water, 10% methanol, 0.2% H_3PO_4, B=10% water, 90% methanol, 0.2% H_3PO_4, RT=0.75 min, 93% homogeneity index.

Cap-48



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

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

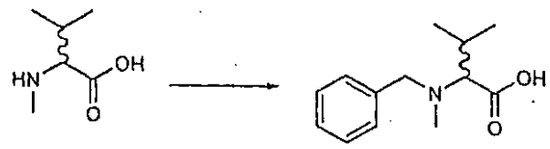
Cap-49



cap-49

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

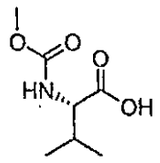
Cap-50



Cap-50

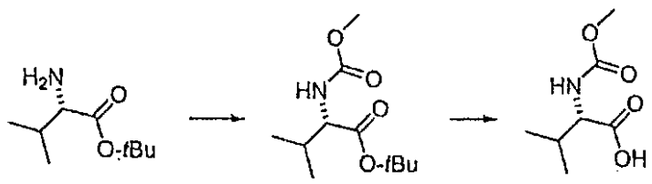
To a stirred solution of 3-methyl-2-(methylamino)butanoic acid (0.50 g, 3.81 mmol) in water (30 mL) was added K_2CO_3 (2.63 g, 19.1 mmol) and benzyl chloride (1.32 g, 11.4 mmol). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 18 hours. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate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

Cap-51



Na_2CO_3 (1.83g, 17.2 mmol) was added to NaOH (33 mL of 1M/H_2O, 33 mmol) solution of L-valine (3.9 g, 33.29 mmol) and the resulting solution was cooled with ice-water bath. Methyl chloroformate (2.8 mL, 36.1 mmol) was added dropwise over 15 min, the cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred at ambient temperature for 3.25 hr. The reaction mixture was washed with ether (50 mL, 3x), and the aqueous phase was cooled with ice-water bath and acidified with concentrated HCl to a pH region of 1-2, and extracted with CH_2Cl_2 (50 mL, 3x). The organic phase was dried ($MgSO_4$) and evaporated *in vacuo* to afford Cap-51 as a white solid (6 g). ^{1}H NMR for the dominant rotamer (DMSO-d_6, δ=2.5 ppm, 500 MHz): 12.54 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.6, 1H), 3.84 (dd, J=8.4, 6.0, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 0.87 (m, 6H). HRMS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_7H_{14}NO_4$: 176.0923; found 176.0922.

Cap 51 (alternate route)



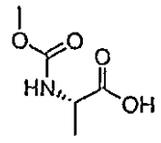
DIEA (137.5 mL, 0.766 mol) was added to a suspension of (*S*)-*tert*-butyl 2-amino-3-methylbutanoate hydrochloride (75.0 g, 0.357 mol) in THF (900 mL), and the mixture was cooled to 0 °C (ice/water bath). Methyl chloroformate (29.0 mL, 0.375 mol) was added dropwise over 45 min, the cooling bath was removed and the heterogeneous mixture was stirred at ambient temperature for 3 h. The solvent was removed under diminished pressure and the residue partitioned between EtOAc and water (1 L each). The organic layer was washed with H_2O (1 L) and brine (1 L), dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated under diminished pressure. The crude material was passed through a plug of silica gel (1 kg), eluting with hexanes (4 L) and 15:85 EtOAc/hexanes (4 L) to afford (S)-tert-butyl 2-(methoxycarbonylamino)-3-

methylbutanoate as a clear oil (82.0 g, 99% yield). ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6, δ = 2.5 ppm) 7.34 (d, J = 8.6, 1 H), 3.77 (dd, J = 8.6, 6.1, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 1.94 - 2.05 (m, 1 H), 1.39 (s, 9 H), 0.83 - 0.92 (m, 6 H). ^{13}C-NMR (126 MHz, DMSO-d_6, δ = 39.2 ppm) 170.92, 156.84, 80.38, 60.00, 51.34, 29.76, 27.62, 18.92, 17.95. LC/MS: $[M+Na]^+$ 254.17.

Trifluoroacetic acid (343 mL, 4.62 mol) and Et_3SiH (142 mL, 0.887 mol) were added sequentially to a solution of (S)-tert-butyl 2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoate (82.0 g, 0.355 mol) in CH_2Cl_2 (675 mL), and the mixture was stirred at ambient temperature for 4 h. The volatile component was removed under diminished pressure and the resultant oil triturated with petroleum ether (600 mL) to afford a white solid, which was filtered and washed with hexanes (500 mL) and petroleum ether (500 mL). Recrystallization from EtOAc/petroleum ether afforded *Cap-51* as white flaky crystals (54.8 g, 88 % yield). MP = 108.5-109.5 °C. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, δ = 2.5 ppm) 12.52 (s, 1 H), 7.31 (d, J = 8.6, 1 H), 3.83 (dd, J = 8.6, 6.1, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 1.94 - 2.07 (m, 1 H), 0.86 (dd, J = 8.9, 7.0, 6 H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6, δ = 39.2 ppm) 173.30, 156.94, 59.48, 51.37, 29.52, 19.15, 17.98. LC/MS: $[M+H]^+$ = 176.11. Anal. Calcd. for $C_7H_{13}NO_4$: C, 47.99; H, 7.48; N, 7.99. Found: C, 48.17; H, 7.55; N, 7.99. Optical Rotation: $[\alpha]_D$ = -4.16 (12.02 mg/mL; MeOH). Optical purity: >99.5 % ee. Note: the optical purity assessment was made on the methyl ester derivative of *Cap-51*, which was prepared under a standard $TMSCHN_2$ (benzene/MeOH) esterification protocol. HPLC analytical conditions: column, ChiralPak AD-H (4.6 x 250mm, 5μm); solvent, 95% heptane / 5% IPA (isocratic); flow rate, 1 mL/min; temperature, 35 °C; UV monitored at 205 nm.

[Note: Cap 51 could also be purchased from Flamm.].

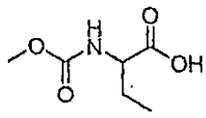
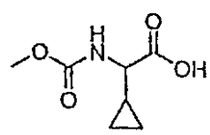
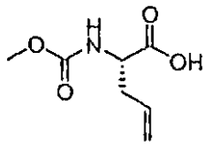
Cap-52 (Same as Cap-12)

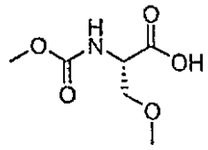
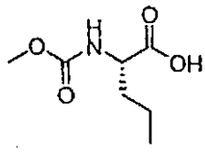
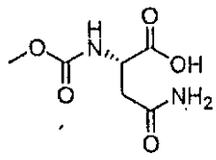
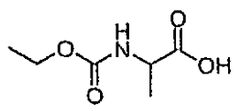
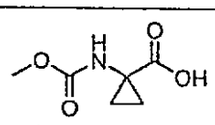


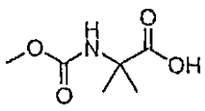
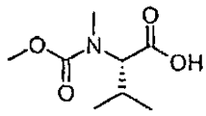
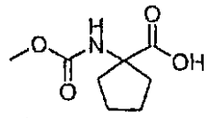
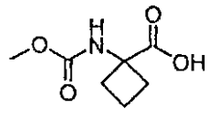
Cap-52 was synthesized from L-alanine according to the procedure described for the synthesis of Cap-51. For characterization purposes, a portion of the crude material was purified by a reverse phase HPLC (H_2O/methanol/TFA) to afford Cap-

52 as a colorless viscous oil. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ=2.5 ppm, 500 MHz): 12.49 (br s, 1H), 7.43 (d, J=7.3, 0.88H), 7.09 (app br s, 0.12H), 3.97 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.25 (d, J=7.3, 3H).

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

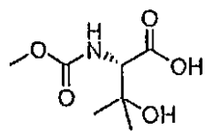
Cap	Structure	Data
Cap-53a: (R) *Cap-53b*: (S)		^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.51 (br s, 1H), 7.4 (d, J = 7.9, 0.9H), 7.06 (app s, 0.1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 1H), 0.88 (d, J = 7.3, 3H). RT = 0.77 minutes (Cond. 2); LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+Na]^+$ $C_6H_{11}NNaO_4$: 184.06; found 184.07. HRMS Calcd. for $[M+Na]^+$ $C_6H_{11}NNaO_4$: 184.0586; found 184.0592.
Cap-54a: (R) *Cap-54b*: (S)		^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.48 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.6, 0.9H), 7.25 (app s, 0.1H), 3.52 (s, 3H), 3.36-3.33 (m, 1H), 1.10-1.01 (m, 1H), 0.54-0.49 (m, 1H), 0.46-0.40 (m, 1H), 0.39-0.35 (m, 1H), 0.31-0.21 (m, 1H). HRMS Calcd. for $[M+H]^+$ $C_7H_{12}NO_4$: 174.0766; found 174.0771
Cap-55		^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.62 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.2, 0.9H), 7.07 (app s, 0.1H), 5.80-5.72 (m, 1H), 5.10 (d, J = 17.1, 1H), 5.04 (d, J = 10.4, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H).

Cap-56		^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.75 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.3, 0.9H), 6.96 (app s, 0.1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.24 (s, 3H).
Cap-57		^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.50 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.7, 0.08H), 7.40 (d, *J* = 7.9, 0.76H), 7.19 (d, *J* = 8.2, 0.07H), 7.07 (d, *J* = 6.7, 0.09H), 4.21-4.12 (m, 0.08H), 4.06-3.97 (m, 0.07H), 3.96-3.80 (m, 0.85H), 3.53 (s, 3H), 1.69-1.51 (m, 2H), 1.39-1.26 (m, 2H), 0.85 (t, *J* = 7.4, 3H). LC (Cond. 2): RT = 1.39 LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_7H_{14}NO_4$: 176.09; found 176.06.
Cap-58		^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.63 (br s, 1H), 7.35 (s,1H), 7.31 (d, *J* = 8.2, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.54(dd, *J* = 15.5, 5.4, 1H), 2.43 (dd, *J* = 15.6, 8.0, 1H). RT = 0.16 min (Cond. 2); LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_6H_{11}N_2O_5$: 191.07; found 191.14.
Cap-59a: (R) *Cap-59b*: (S)		^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.49 (br s, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.3, 0.89H), 7.04 (br s, 0.11H), 4.00-3.95 (m, 3H), 1.24 (d, *J* = 7.3, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.2, 3H). HRMS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_6H_{12}NO_4$: 162.0766; found 162.0771.
Cap-60		The crude material was purified with a reverse phase HPLC (H_2O/MeOH/TFA) to afford a colorless viscous oil that

		crystallized to a white solid upon exposure to high vacuum. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.38 (br s, 1H), 7.74 (s, 0.82H), 7.48 (s, 0.18H), 3.54/3.51 (two s, 3H), 1.30 (m, 2H), 0.98 (m, 2H). HRMS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_6H_{10}NO_4$: 160.0610; found 160.0604.
Cap-61		^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.27 (br s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 3.50 (s, 3H), 1.32 (s, 6H). HRMS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_6H_{12}NO_4$: 162.0766; found 162.0765.
Cap-62		^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.74 (br s, 1H), 4.21 (d, *J* = 10:3, 0.6H), 4.05 (d, *J* = 10.0, 0.4H), 3.62/3.60 (two singlets, 3H), 3.0 (s, 3H), 2.14-2.05 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.3, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.6, 3H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M-H]^-$ $C_8H_{14}NO_4$: 188.09; found 188.05.
Cap-63		[Note: the reaction was allowed to run for longer than what was noted for the general procedure.] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): 12.21 (br s, 1H), 7.42 (br s, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.02-1.85 (m, 4H), 1.66-1.58 (m, 4H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_8H_{14}NO_4$: 188.09; found 188.19.
Cap-64		[Note: the reaction was allowed to run for longer than what was noted for the general procedure.] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): 12.35 (br s, 1H), 7.77 (s, 0.82H), 7.56/7.52 (overlapping br s,

		0.18H), 3.50 (s, 3H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.14-2.07 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 2H).

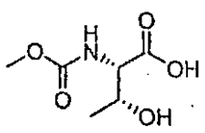
Cap-65



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

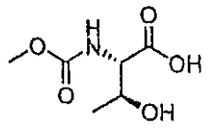
Cap-66 and -67 were prepared from appropriate commercially available starting materials by employing the procedure described for the synthesis of *Cap*-65.

Cap-66



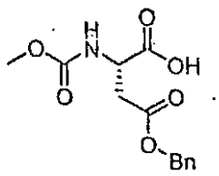
^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.58 (br s, 1H), 7.07 (d, J = 8.3, 0.13H), 6.81 (d, J = 8.8, 0.67H), 4.10-4.02 (m, 1.15H), 3.91 (dd, J = 9.1, 3.5, 0.85H), 3.56 (s, 3H), 1.09 (d, J = 6.2, 3H). [Note: only the dominant signals of NH were noted].

Cap-67



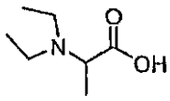
^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): 12.51 (br s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4, 0.75H), 7.12 (br d, *J* = 0.4, 0.05H), 6.86 (br s, 0.08H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.3, 3H). [Note: only the dominant signals of NH were noted].

Cap-68



Methyl chloroformate (0.38 ml, 4.9 mmol) was added drop-wise to a mixture of 1N NaOH (aq) (9.0 ml, 9.0 mmol), 1M $NaHCO_3$ (aq) (9.0 ml, 9.0 mol), L-aspartic acid β-benzyl ester (1.0 g, 4.5 mmol) and Dioxane (9 ml). The reaction mixture was stirred at ambient conditions for 3 hr, and then washed with Ethyl acetate (50 ml, 3x). The aqueous layer was acidified with 12N HCl to a pH ~ 1-2, and extracted with ethyl acetate (3 x 50 ml). The combined organic layers were washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo* to afford *Cap*-68 as a light yellow oil (1.37g; mass is above theoretical yield, and the product was used without further purification). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.88 (br s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.5, 1H), 7.40-7.32 (m, 5H), 5.13 (d, *J* = 12.8, 1H), 5.10 (d, *J* = 12.9, 1H), 4.42-4.38 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.87 (dd, *J* = 16.2, 5.5, 1H), 2.71 (dd, *J* =16.2, 8.3, 1H). LC (Cond. 2): RT = 1.90 min; LC/MS: Anal. Calcd. For $[M+H]^+$ $C_{13}H_{16}NO_6$: 282.10; found 282.12.

Cap-69a and -69b

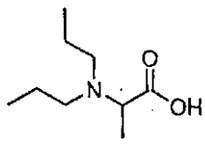
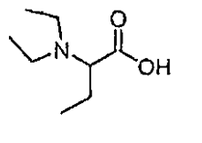
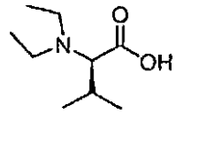


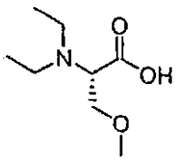
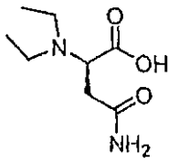
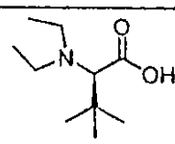
Cap-69a: (R)-enantiomer
Cap-69b: (S)-enantiomer

$NaCNBH_3$ (2.416 g, 36.5 mmol) was added in batches to a chilled (~15 °C) water (17 mL)/MeOH (10 mL) solution of alanine (1.338 g, 15.0 mmol). A few

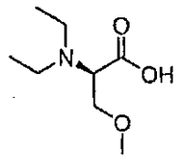
minutes later acetaldehyde (4.0 mL, 71.3 mmol) was added drop-wise over 4 min, the cooling bath was removed, and the reaction mixture was stirred at ambient condition for 6 hr. An additional acetaldehyde (4.0 mL) was added and the reaction was stirred for 2 hr. Concentrated HCl was added slowly to the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

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

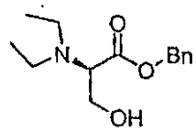
Cap-70a: (R) *Cap-70b*: (S)		^1H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 3.42 (q, *J* = 7.1, 1H), 2.68-2.60 (m, 4H), 1.53-1.44 (m, 4H), 1.19 (d, *J* = 7.3, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.5, 6H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_9H_{20}NO_2$: 174.15; found 174.13.
Cap-71a: (R) *Cap-71b*: (S)		^1H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 3.18-3.14 (m, 1H), 2.84-2.77 (m, 2H), 2.76-2.68 (m, 2H), 1.69-1.54 (m, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.2, 6H), 0.91 (t, *J* = 7.3, 3H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_8H_{18}NO_2$: 160.13; found 160.06.
Cap-72		^1H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 2.77-2.66 (m, 3H), 2.39-2.31 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 1H), 0.98 (t, *J* = 7.1, 6H), 0.91 (d, *J* = 6.5, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.5, 3H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_9H_{20}NO_2$: 174.15; found

		174.15.
Cap-73		^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 9.5 (br s, 1H), 3.77 (dd, *J* = 10.8, 4.1,1H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.99-2.88 (m, 4H), 1.13 (t, *J* = 7.2, 6H).
Cap-74		^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 7.54 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.81 (t, *J* = 6.6, k,1H), 2.82-2.71 (m, 4H), 2.63 (dd, *J* = 15.6, 7.0, 1H), 2.36 (dd, *J* = 15.4, 6.3, 1H), 1.09 (t, *J* = 7.2, 6H). RT = 0.125 minutes (Cond. 2); LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_8H_{17}N_2O_3$: 189.12; found 189.13.
Cap-74x		LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_{22}NO_2$: 188.17; found 188.21

Cap-75



Cap-75, step a



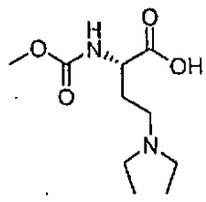
$NaBH_3CN$ (1.6 g, 25.5 mmol) was added to a cooled (ice/water bath) water (25 ml)/methanol (15 ml) solution of H-D-Ser-OBzl HCl (2.0 g, 8.6 mmol). Acetaldehyde (1.5 ml, 12.5 mmol) was added drop-wise over 5 min, the cooling bath was removed, and the reaction mixture was stirred at ambient condition for 2 hr. The

reaction was carefully quenched with 12N HCl and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in water and purified with a reverse phase HPLC ($MeOH/H_2O/TFA$) to afford the TFA salt of (R)-benzyl 2-(diethylamino)-3-hydroxypropanoate as a colorless viscous oil (1.9g). ^1H NMR (DMSO-d_6, $\delta = 2.5$ ppm, 500 MHz): δ 9.73 (br s, 1H), 7.52-7.36 (m, 5H), 5.32 (d, J = 12.2, 1H), 5.27 (d, J = 12.5, 1H), 4.54-4.32 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 2H), 3.43-3.21 (m, 4H), 1.23 (t, J = 7.2, 6H). LC/MS (Cond. 2): RT = 1.38 min; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{14}H_{22}NO_3$: 252.16; found 252.19.

Cap-75

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

Cap-76

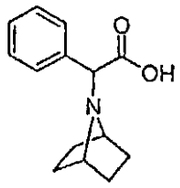


$NaCNBH_3$ (1.60 g, 24.2 mmol) was added in batches to a chilled (~15 °C) water/MeOH (12 mL each) solution of (*S*)-4-amino-2-(tert-butoxycarbonylamino) butanoic acid (2.17 g, 9.94 mmol). A few minutes later acetaldehyde (2.7 mL, 48.1 mmol) was added drop-wise over 2 min, the cooling bath was removed, and the reaction mixture was stirred at ambient condition for 3.5 hr. An additional acetaldehyde (2.7 mL, 48.1 mmol) was added and the reaction was stirred for 20.5 hr.

Most of the MeOH component was removed *in vacuo*, and the remaining mixture was treated with concentrated HCl until its pH reached ~ 1.0 and then heated for 2 hr at 40 °C. The volatile component was removed *in vacuo*, and the residue was treated with 4 M HCl/dioxane (20 mL) and stirred at ambient condition for 7.5 hr. The volatile component was removed *in vacuo* and the residue was purified with Dowex ® 50WX8-100 ion-exchange resin (column was washed with water and the compound was eluted with dilute NH_4OH, prepared from 18 ml of NH_4OH and 282 ml of water) to afford intermediate (S)-2-amino-4-(diethylamino)butanoic acid as an off-white solid (1.73 g).

Methyl chloroformate (0.36 mL, 4.65 mmol) was added drop-wise over 11 min to a cooled (ice-water) mixture of Na_2CO_3 (0.243 g, 2.29 mmol), NaOH (4.6 mL of 1M/H_2O, 4.6 mmol) and the above product (802.4 mg). The reaction mixture was stirred for 55 min, and then the cooling bath was removed and stirring was continued for an additional 5.25 hr. The reaction mixture was diluted with equal volume of water and washed with CH_2Cl_2 (30 mL, 2x), and the aqueous phase was cooled with ice-water bath and acidified with concentrated HCl to a pH region of 2. The volatile component was then removed *in vacuo* and the crude material was free-based with MCX resin (6.0g; column was washed with water, and sample was eluted with 2.0 M NH_3/MeOH) to afford impure *Cap*-76 as an off-white solid (704 mg). ^{1}H NMR (MeOH-d_4, δ = 3.29 ppm, 400 MHz): δ 3.99 (dd, J = 7.5, 4.7, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.25-3.06 (m, 6H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.3, 6H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_{21}N_2O_4$: 233.15; found 233.24.

Cap-77a and -77b

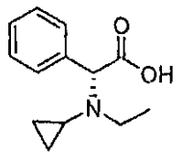


Cap-77a: enantiomer-1
Cap-77b: enantiomer-2

The synthesis of *Cap*-77 was conducted according to the procedure described for *Cap*-7 by using 7-azabicyclo[2.2.1]heptane for the SN_2 displacement step, and by effecting the enantiomeric separation of the intermediate benzyl 2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-2-phenylacetate using the following condition: the

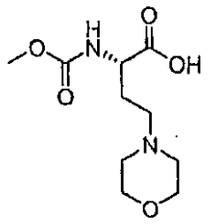
intermediate (303.7 mg) was dissolved in ethanol, and the resulting solution was injected on a chiral HPLC column (Chiracel AD-H column, 30 x 250 mm, 5 um) eluting with 90% CO_2-10% EtOH at 70 mL/min, and a temperature of 35 °C to provide 124.5 mg of enantiomer-1 and 133.8 mg of enantiomer-2. These benzyl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

Cap-78



$NaCNBH_3$ (0.5828 g, 9.27 mmol) was added to a mixture of the HCl salt of (*R*)-2-(ethylamino)-2-phenylacetic acid (an intermediate in the synthesis of *Cap*-3; 0.9923 mg, 4.60 mmol) and (1-ethoxycyclopropoxy)trimethylsilane (1.640 g, 9.40 mmol) in MeOH (10 mL), and the semi-heterogeneous mixture was heated at 50 °C with an oil bath for 20 hr. More (1-ethoxycyclopropoxy)trimethylsilane (150 mg, 0.86 mmol) and $NaCNBH_3$ (52 mg, 0.827 mmol) were added and the reaction mixture was heated for an additional 3.5 hr. It was then allowed to cool to ambient temperature and acidified to a ~ pH region of 2 with concentrated HCl, and the mixture was filtered and the filtrate was rotervaped. The resulting crude material was taken up in *i*-PrOH (6 mL) and heated to effect dissolution, and the non-dissolved part was filtered off and the filtrate concentrated *in vacuo*. About 1/3 of the resultant crude material was purified with a reverse phase HPLC (H_2O/MeOH/TFA) to afford the TFA salt of *Cap*-78 as a colorless viscous oil (353 mg). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.5 ppm, 400 MHz; after D_2O exchange): δ 7.56-7.49 (m, 5H), 5.35 (S, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.06 (app br s, 1H), 2.66 (m, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.3, 3H), 0.92 (m, 1H), 0.83-0.44 (m, 3H). LC (Cond. 1): RT = 0.64 min; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{13}H_{18}NO_2$: 220.13; found 220.21. HRMS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{13}H_{18}NO_2$: 220.1338; found 220.1343.

Cap-79

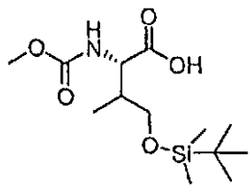


Ozone was bubbled through a cooled (-78 °C) CH_2Cl_2 (5.0 mL) solution *Cap*-55 (369 mg, 2.13 mmol) for about 50 min until the reaction mixture attained a tint of blue color. Me_2S (10 pipet drops) was added, and the reaction mixture was stirred for 35 min. The -78 °C bath was replaced with a -10 °C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

$NaBH_3CN$ (149 mg, 2.25 mmol) was added to a MeOH (5.0 mL) solution of the above crude material and morpholine (500 µL, 5.72 mmol) and the mixture was stirred at ambient condition for 4 hr. It was cooled to ice-water temperature and treated with concentrated HCl to bring its pH to ~2.0, and then stirred for 2.5 hr. The volatile component was removed *in vacuo*, and the residue was purified with a combination of MCX resin (MeOH wash; 2.0 N NH_3/MeOH elution) and a reverse phase HPLC (H_2O/MeOH/TFA) to afford *Cap*-79 containing unknown amount of morpholine.

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

Cap-80a and -80b



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

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

$Pb(NO_3)_2$ (6.06 g, 18.3 mmol) was added over 1 min to a CH_2Cl_2 (80 mL) solution of (S)-1-benzyl 4-methyl 2-aminosuccinate (4.50 g, 19.0 mmol), 9-bromo-9-phenyl-9*H*-fluorene (6.44 g, 20.0 mmol) and Et_3N (3.0 mL, 21.5 mmol), and the heterogeneous mixture was stirred at ambient condition for 48 hr. The mixture was filtered and the filtrate was treated with $MgSO_4$ and filtered again, and the final filtrate was concentrated. The resulting crude material was submitted to a Biotage purification (350 g silica gel, CH_2Cl_2 elution) to afford (S)-1-benzyl 4-methyl 2-(9-phenyl-9H-fluoren-9-ylamino)succinate as highly viscous colorless oil (7.93 g). ^1H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 7.82 (m, 2H), 7.39-7.13 (m, 16H), 4.71 (d, J = 12.4, 1H), 4.51 (d, J = 12.6, 1H), 3.78 (d, J = 9.1, NH), 3.50 (s, 3H), 2.99 (m, 1H), 2.50-2.41 (m, 2H, partially overlapped with solvent). LC (Cond. 1): RT = 2.16 min; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{31}H_{28}NO_4$: 478.20; found 478.19.

LiHMDS (9.2 mL of 1.0 M/THF, 9.2 mmol) was added drop-wise over 10 min to a cooled (-78 °C) THF (50 mL) solution of (S)-1-benzyl 4-methyl 2-(9-phenyl-9H-fluoren-9-ylamino)succinate (3.907 g, 8.18 mmol) and stirred for ~1 hr.

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

Diisobutylaluminum hydride (20.57 ml of 1.0 M in hexanes, 20.57 mmol) was added drop-wise over 10 min to a cooled (-78 °C) THF (120 mL) solution of (2S)-1-benzyl 4-methyl 3-methyl-2-(9-phenyl-9H-fluoren-9-ylamino)succinate (3.37 g, 6.86 mmol) prepared above, and stirred at -78 °C for 20 hr. The reaction mixture was removed from the cooling bath and rapidly poured into ~1M H_3PO_4/H_2O (250 mL) with stirring, and the mixture was extracted with ether (100 mL, 2x). The combined organic phase was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. A silica gel mesh of the crude material was prepared and submitted to chromatography (25% EtOAc/hexanes; gravity elution) to afford 1.1g of (2S,3S)-benzyl 4-hydroxy-3-methyl-2-(9-phenyl-9*H*-fluoren-9-ylamino)butanoate, contaminated with benzyl alcohol, as a colorless viscous oil and (2S,3R)-benzyl 4-hydroxy-3-methyl-2-(9-phenyl-9*H*-fluoren-9-ylamino)butanoate containing the (2S,3R) stereoisomer as an impurity. The later sample was resubmitted to the same column chromatography purification conditions to afford 750 mg of purified material as a white foam. [Note: the (2S, 3S) isomer elutes before the (2S,3R) isomer under the above condition]. (2S, 3S) isomer: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.5 ppm, 400 MHz):

7.81 (m, 2H), 7.39-7.08 (m, 16H), 4.67 (d, J = 12.3, 1H), 4.43 (d, J = 12.4, 1H), 4.21 (app t, J = 5.2, OH), 3.22 (d, J = 10.1, NH), 3.17 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), ~2.5 (m, 1H, overlapped with the solvent signal), 1.58 (m, 1H), 0.88 (d, J = 6.8, 3H). LC (Cond. 1): RT = 2.00 min; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{31}H_{30}NO_3$: 464.45; found 464.22. (2S, 3R) isomer: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): 7.81 (d, J = 7.5, 2H), 7.39-7.10 (m, 16H), 4.63 (d, J= 12.1, 1H), 4.50 (app t, J = 4.9, 1H), 4.32 (d, J = 12.1, 1H), 3.59-3.53 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 2.44 (dd, J = 9.0, 8.3, 1H), 1.70 (m, 1H), 0.57 (d, J = 6.8, 3H). LC (Cond. 1): RT = 1.92 min; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{31}H_{30}NO_3$: 464.45; found 464.52.

The relative stereochemical assignments of the DIBAL-reduction products were made based on NOE studies conducted on lactone derivatives prepared from each isomer by employing the following protocol: LiHMDS (50 μL of 1.0 M/THF, 0.05 mmol) was added to a cooled (ice-water) THF (2.0 mL) solution of (2S,3S)-benzyl 4-hydroxy-3-methyl-2-(9-phenyl-9*H*-fluoren-9-ylamino)butanoate (62.7 mg, 0.135 mmol), and the reaction mixture was stirred at similar temperature for ~2 hr. The volatile component was removed *in vacuo* and the residue was partitioned between CH_2Cl_2 (30 mL), water (20 mL) and saturated aqueous NH_4Cl solution (1 mL). The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo*, and the resulting crude material was submitted to a Biotage purification (40 g silica gel; 10-15% EtOAc/hexanes) to afford (3S,4S)-4-methyl-3-(9-phenyl-9*H*-fluoren-9-ylamino)dihydrofuran-2(3*H*)-one as a colorless film of solid (28.1 mg). (2S,3R)-benzyl 4-hydroxy-3-methyl-2-(9-phenyl-9*H*-fluoren-9-ylamino)butanoate was elaborated similarly to (3S,4R)-4-methyl-3-(9-phenyl-9*H*-fluoren-9-ylamino)dihydrofuran-2(3*H*)-one. (3S,4S)-lactone isomer: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.5 ppm, 400 MHz), 7.83 (d, J = 7.5, 2H), 7.46-7.17 (m, 11H), 4.14 (app t, J = 8.3, 1H), 3.60 (d, J = 5.8, NH), 3.45 (app t, J = 9.2, 1H), ~2.47 (m, 1H, partially overlapped with solvent signal), 2.16 (m, 1H), 0.27 (d, J = 6.6, 3H). LC (Cond. 1): RT = 1.98 min; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+Na]^+$ $C_{24}H_{21}NNaO_2$: 378.15; found 378.42. (3S,4R)-lactone isomer: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.5 ppm, 400 MHz), 7.89 (d, J = 7.6, 1H), 7.85 (d, J = 7.3, 1H), 7.46-7.20 (m, 11H), 3.95 (dd, J = 9.1, 4.8, 1H), 3.76 (d, J = 8.8, 1H), 2.96 (d, J = 3.0, NH), 2.92 (dd, J = 6.8, 3, NCH), 1.55 (m,

1H), 0.97 (d, J = 7.0, 3H). LC (Cond. 1): RT = 2.03 min; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+Na]^+$ $C_{24}H_{21}NNaO_2$: 378.15; found 378.49.

TBDMS-Cl (48 mg, 0.312 mmol) followed by imidazole (28.8 mg, 0.423 mmol) were added to a CH_2Cl_2 (3 ml) solution of (2S,3S)-benzyl 4-hydroxy-3-methyl-2-(9-phenyl-9H-fluoren-9-ylamino)butanoate (119.5 mg, 0.258 mmol), and the mixture was stirred at ambient condition for 14.25 hr. The reaction mixture was then diluted with CH_2Cl_2 (30 mL) and washed with water (15 mL), and the organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo*. The resultant crude material was purified with a Biotage (40 g silica gel; 5% EtOAc/hexanes) to afford (2S,3S)-benzyl 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-2-(9-phenyl-9H-fluoren-9-ylamino)butanoate, contaminated with TBDMS based impurities, as a colorless viscous oil (124.4 mg). (2S,3R)-benzyl 4-hydroxy-3-methyl-2-(9-phenyl-9H-fluoren-9-ylamino)butanoate was elaborated similarly to (2S,3R)-benzyl 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-2-(9-phenyl-9H-fluoren-9-ylamino)butanoate. (2S,3S)-silyl ether isomer: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.5 ppm, 400 MHz), 7.82 (d, J = 4.1, 1H), 7.80 (d, J = 4.0, 1H), 7.38-7.07 (m, 16 H), 4.70 (d, J = 12.4, 1H), 4.42 (d, J = 12.3, 1H), 3.28-3.19 (m, 3H), 2.56 (dd, J = 10.1, 5.5, 1H), 1.61 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.8, 3H), 0.70 (s, 9H), -0.13 (s, 3H), -0.16 (s, 3H). LC (Cond. 1, where the run time was extended to 4 min): RT = 3.26 min; LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{37}H_{44}NO_3Si$: 578.31; found 578.40. (2S,3R)-silyl ether isomer: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.5 ppm, 400 MHz), 7.82 (d, J = 3.0, 1H), 7.80 (d, J = 3.1, 1H), 7.39-7.10 (m, 16H), 4.66 (d, J = 12.4, 1H), 4.39 (d, J = 12.4, 1H), 3.61 (dd, J = 9.9, 5.6, 1H), 3.45 (d, J = 9.5, 1H), 3.41 (dd, J = 10, 6.2, 1H), 2.55 (dd, J = 9.5, 7.3, 1H), 1.74 (m, 1H), 0.77 (s, 9H), 0.61 (d, J = 7.1, 3H), -0.06 (s, 3H), -0.08 (s, 3H).

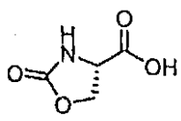
A balloon of hydrogen was attached to a mixture of (2S,3S)-benzyl 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-2-(9-phenyl-9*H*-fluoren-9-ylamino)butanoate (836 mg, 1.447 mmol) and 10% Pd/C (213 mg) in EtOAc (16 mL) and the mixture was stirred at room temperature for ~ 21 hr, where the balloon was recharged with H_2 as necessary. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 and filtered through a pad of diatomaceous earth (Celite-545®), and the pad was washed with EtOAc (200 mL), EtOAc/MeOH (1:1 mixture, 200 mL) and MeOH (750 mL). The combined organic phase was concentrated, and a silica gel mesh was prepared from the resulting crude

material and submitted to a flash chromatography (8:2:1 mixture of EtOAc/i-PrOH/H_2O) to afford (2S,3S)-2-amino-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methylbutanoic acid as a white fluffy solid (325 mg). (2S,3R)-benzyl 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-2-(9-phenyl-9H-fluoren-9-ylamino)butanoate was similarly elaborated to (2S,3R)-2-amino-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methylbutanoic acid. (2S,3S)-amino acid isomer: ^{1}H NMR (Methanol-d_4, δ = 3.29 ppm, 400 MHz), 3.76 (dd, *J* = 10.5, 5.2, 1H), 3.73 (d, *J* = 3.0, 1H), 3.67 (dd, *J* = 10.5, 7.0, 1H), 2.37 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 7.0, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 6H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{11}H_{26}NO_3Si$: 248.17; found 248.44. (2S,3R)-amino acid isomer: ^{1}H NMR (Methanol-d_4, δ = 3.29 ppm, 400 MHz), 3.76-3.75 (m, 2H), 3.60 (d, *J* = 4.1, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 7.3, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H). Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{11}H_{26}NO_3Si$: 248.17; found 248.44.

Water (1 mL) and NaOH (0.18 mL of 1.0 M/H_2O, 0.18 mmol) were added to a mixture of (2S,3S)-2-amino-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methylbutanoic acid (41.9 mg, 0.169 mmol) and Na_2CO_3 (11.9 mg, 0.112 mmol), and sonicated for about 1 min to effect dissolution of reactants. The mixture was then cooled with an ice-water bath, methyl chloroformate (0.02 mL, 0.259 mmol) was added over 30 s, and vigorous stirring was continued at similar temperature for 40 min and then at ambient temperature for 2.7 hr. The reaction mixture was diluted with water (5 mL), cooled with ice-water bath and treated drop-wise with 1.0 N HCl aqueous solution (~0.23 mL). The mixture was further diluted with water (10 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (15 mL, 2x). The combined organic phase was dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo* to afford *Cap*-80a as an off-white solid. (2S,3R)-2-amino-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methylbutanoic acid was similarly elaborated to *Cap*-80b. *Cap*-80a: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.5 ppm, 400 MHz), 12.57 (br s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.3, 0.3H), 7.19 (d, *J* = 8.8, 0.7H), 4.44 (dd, *J* = 8.1, 4.6, 0.3H), 4.23 (dd, *J* = 8.7, 4.4, 0.7H), 3.56/3.53 (two singlets, 3H), 3.48-3.40 (m, 2H), 2.22-2.10 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), ~0.84 (d, 0.9H, overlapped with t-Bu signal), 0.79 (d, *J* = 7, 2.1H), 0.02/0.01/0.00 (three overlapping singlets, 6H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+Na]^+$ $C_{13}H_{27}NNaO_5Si$: 328.16; found 328.46. *Cap*-80b: ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ = 7.24 ppm, 400 MHz), 6.00 (br d, *J* = 6.8, 1H), 4.36 (dd, *J* = 7.1, 3.1, 1H), 3.87 (dd, *J* = 10.5, 3.0, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.58 (dd, *J* = 10.6, 4.8, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 7.1,

3H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+Na]^+$ $C_{13}H_{27}NNaO_5Si$: 328.16; found 328.53. The crude products were utilized without further purification.

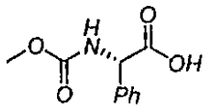
Cap-81



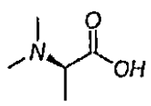
Prepared according to the protocol described by Falb et al. *Synthetic Communications* 1993, *23*, 2839.

Cap-82 to Cap-85

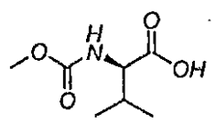
Cap-82 to *Cap*-85 were synthesized from appropriate starting materials according to the procedure described for *Cap*-51 or *Cap*-13. The samples exhibited similar spectral profiles as that of their enantiomers (i.e., *Cap*-4, *Cap*-13, *Cap*-51 and *Cap*-52, respectively).



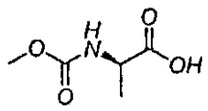
Cap-82



Cap-83

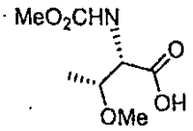


Cap-84



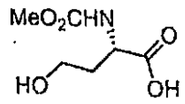
Cap-85

Cap-86



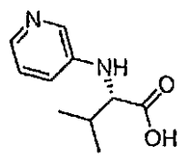
To a mixture of O-methyl-L-threonine (3.0 g, 22.55 mmol), NaOH (0.902 g, 22.55 mmol) in H_2O (15 mL) was added $ClCO_2Me$ (1.74 mL, 22.55 mmol) dropwise at 0°C. The mixture was allowed to stir for 12 h and acidified to pH 1 using 1N HCl. The aqueous phase was extracted with EtOAc and (2x250 mL) and 10%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

Cap-87



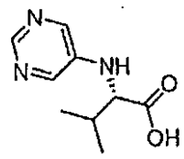
To a mixture of L-homoserine (2.0 g, 9.79 mmol), Na_2CO_3 (2.08 g, 19.59 mmol) in H_2O (15 mL) was added $ClCO_2Me$ (0.76 mL, 9.79 mmol) dropwise at 0°C. The mixture was allowed to stir for 48 h and acidified to pH 1 using 1N HCl. The aqueous phase was extracted with EtOAc and (2X250 mL) and the combined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

Cap-88



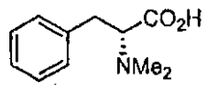
A mixture of L-valine (1.0 g, 8.54 mmol), 3-bromopyridine (1.8 mL, 18.7 mmol), K_2CO_3 (2.45 g, 17.7 mmol) and CuI (169 mg, 0.887 mmol) in DMSO (10 mL) was heated at 100°C for 12h. The reaction mixture was cooled to rt, poured into H_2O (ca. 150 mL) and washed with EtOAc (x2). The organic layers were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

Cap-89



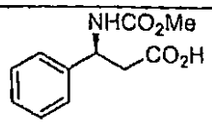
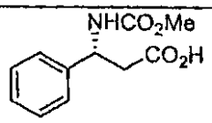
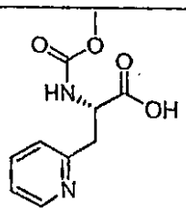
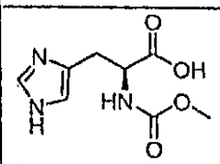
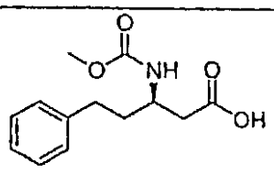
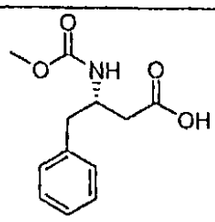
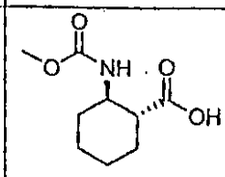
A mixture of L-valine (1.0 g, 8.54 mmol), 5-bromopyrimidine (4.03 g, 17.0 mmol), K_2CO_3 (2.40 g, 17.4 mmol) and CuI (179 mg, 0.94 mmol) in DMSO (10 mL) was heated at 100°C for 12h. The reaction mixture was cooled to RT, poured into H_2O (ca. 150 mL) and washed with EtOAc (x2). The organic layers were extracted with a small amount of H_2O and the combined aq phases were acidified to ca. pH 2 with 6N HCl. The volume was reduced to about one-third and 20g of cation exchange resin (Strata) was added. The slurry was allowed to stand for 20 min and loaded onto a pad of cation exchange resin (Strata) (ca. 25g). The pad was washed with H_2O (200 mL), MeOH (200 mL), and then NH_3 (3M in MeOH, 2x200 mL). The appropriate fractions was concentrated *in vacuo* and the residue (ca. 1.1 g) was dissolved in H_2O, frozen and lyophyllized. The title compound was obtained as a foam (1.02 g, 62%). ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) showed the mixture to contain valine and the purity could not be estimated. The material was used as is in subsequent reactions. LCMS: Anal. Calcd. for $C_9H_{13}N_3O_2$: 195; found: 196 $(M+H)^+$.

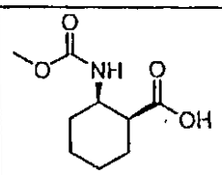
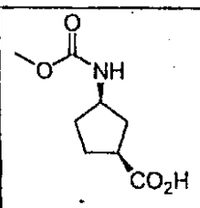
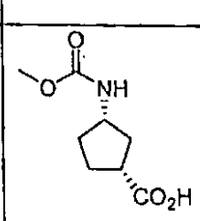
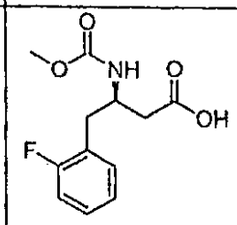
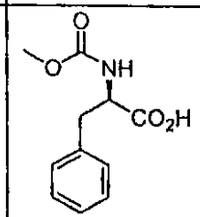
Cap-90

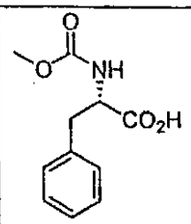
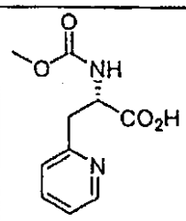
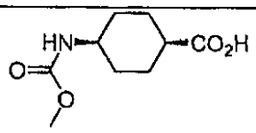
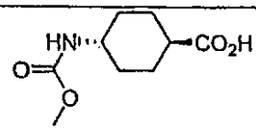


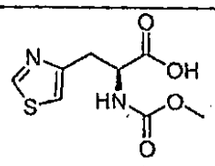
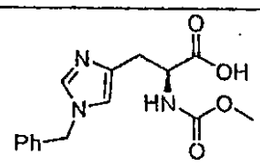
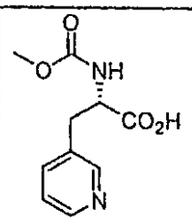
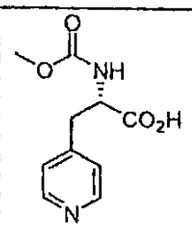
Cap-90 was prepared according to the method described for the preparation of *Cap*-1. The crude material was used as is in subsequent steps. LCMS: Anal. Calcd. for $C_{11}H_{15}NO_2$: 193; found: 192 $(M-H)^-$.

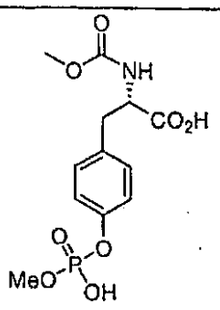
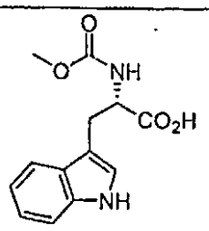
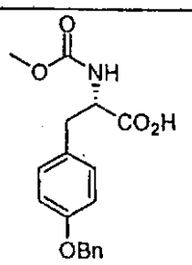
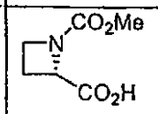
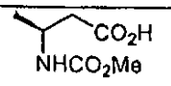
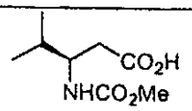
The following caps were prepared according to the method used for preparation of cap 51 unless noted otherwise:

Cap	Structure	LCMS
Cap-91		LCMS: Anal. Calcd. for $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; found: 222 $(M-H)^-$.
Cap-92		LCMS: Anal. Calcd. for $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; found: 222 $(M-H)^-$.
Cap-93		LCMS: Anal. Calcd. for $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; found: 225 $(M+H)^+$.
Cap-94		LCMS: Anal. Calcd. for $C_8H_{11}N_3O_4$: 213; found: 214 $(M+H)^+$.
Cap-95		LCMS: Anal. Calcd. for $C_{13}H_{17}NO_4$: 251; found: 250 $(M-H)^-$.
Cap-96		LCMS: Anal. Calcd. for $C_{12}H_{15}NO_4$: 237; found: 236 $(M-H)^-$.
Cap-97		LCMS: Anal. Calcd. for $C_9H_{15}NO_4$: 201; found: 200 $(M-H)^-$.

Cap-98		LCMS: Anal. Calcd. for $C_9H_{15}NO_4$: 201; found: 202 $(M+H)^+$.
Cap-99		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.88 – 3.94 (m, 1H), 3.60, 3.61 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.20 (m 1H), 1.82 – 1.94 (m, 3H), 1.45 – 1.71 (m, 2H).
Cap-99a		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.88 – 3.94 (m, 1H), 3.60, 3.61 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.20 (m 1H), 1.82 – 1.94 (m, 3H), 1.45 – 1.71 (m, 2H).
Cap-100		LCMS: Anal. Calcd. for $C_{12}H_{14}NO_4F$: 255; found: 256 $(M+H)^+$.
Cap-101		LCMS: Anal. Calcd. for $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; found: 222 $(M-H)^-$.

Cap-102		LCMS: Anal. Calcd. for $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; found: 222 $(M-H)^-$
Cap-103		LCMS: Anal. Calcd. for $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; found: 225 $(M+H)^+$.
Cap-104		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.60 (s, 3H), 3.50 – 3.53 (m, 1H), 2.66 – 2.69 and 2.44 – 2.49 (m, 1H), 1.91 – 2.01 (m, 2H), 1.62 – 1.74 (m, 4H), 1.51 – 1.62 (m, 2H).
Cap-105		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.60 (s, 3H), 3.33 – 3.35 (m, 1H, partially obscured by solvent), 2.37 – 2.41 and 2.16 – 2.23 (m, 1H), 1.94 – 2.01 (m, 4H), 1.43 – 1.53 (m, 2H), 1.17 – 1.29 (m, 2H).
Cap-106	 Prepared from cis-4-aminocyclohexane carboxylic acid and	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.16 (q, J = 7.3 Hz, 4H), 2.38 - 2.41 (m, 1H), 2.28 – 2.31 (m, 2H), 1.79 – 1.89 (m, 2H), 1.74 (app, ddd J = 3.5,

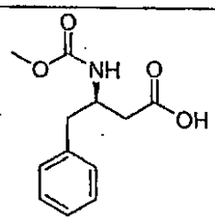
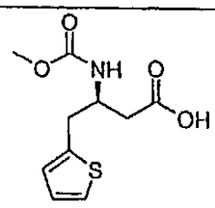
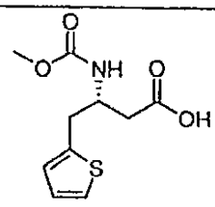
	acetaldehyde by employing a similar procedure described for the synthesis of Cap-2. The crude HCl salt was passed through MCX ($MeOH/H_2O/CH_2Cl_2$ wash; 2 N NH_3/MeOH elution) to afford an oil, which was dissolved in CH_3CN/H_2O and lyophilized to afford a tan solid.	12.5, 15.9 Hz, 2H), 1.46 (app dt J = 4.0, 12.9 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.3 Hz, 6H)
Cap-107		LCMS: Anal. Calcd. for $C_8H_{10}N_2O_4S$: 230; found: 231 $(M+H)^+$.
Cap-108		LCMS: Anal. Calcd. for $C_{15}H_{17}N_3O_4$: 303; found: 304 $(M+H)^+$.
Cap-109		LCMS: Anal. Calcd. for $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; found: 225 $(M+H)^+$.
Cap-110		LCMS: Anal. Calcd. for $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; found: 225 $(M+H)^+$.

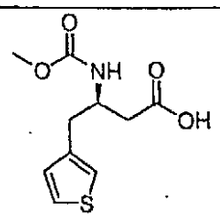
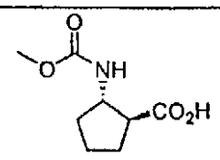
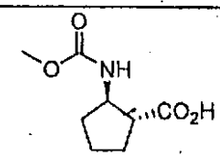
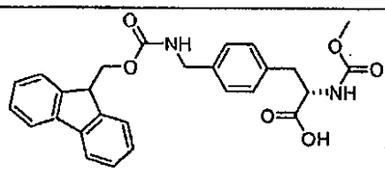
Cap-111		LCMS: Anal. Calcd. for $C_{12}H_{16}NO_8P$: 333; found: 334 $(M+H)^+$.
Cap-112		LCMS: Anal. Calcd. for $C_{13}H_{14}N_2O_4$: 262; found: 263 $(M+H)^+$.
Cap-113		LCMS: Anal. Calcd. for $C_{18}H_{19}NO_5$: 329; found: 330 $(M+H)^+$.
Cap-114		^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.82 – 4.84 (m, 1H), 4.00 – 4.05 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.56 (s, br, 2H)
Cap-115		^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.13 (s, br, 1H), 4.13 (s, br, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.61 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 1.28 (d, J = 9.1 Hz, 3H).
Cap-116		^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.74 – 3.83 (m,

		1H), 3.69 (s, 3H), 2.54 – 2.61 (m, 2H), 1.88 (sept, J = 7.0 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 7.0 Hz, 6H).

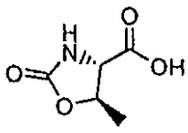
Cap-117 to Cap-123

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

Cap	Structure	LCMS
Cap-117		LCMS: Anal. Calcd. for $C_{12}H_{15}NO_4$: 237; found: 238 $(M+H)^+$.
Cap-118		LCMS: Anal. Calcd. for $C_{10}H_{13}NO_4S$: 243; found: 244 $(M+H)^+$.
Cap-119		LCMS: Anal. Calcd. for $C_{10}H_{13}NO_4S$: 243; found: 244 $(M+H)^+$.

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

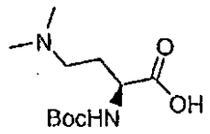
Cap-124



The hydrochloride salt of L-threonine tert-butyl ester was carbamoylated according to the procedure for *Cap*-51. The crude reaction mixture was acidified with 1N HCl to pH~1 and the mixture was extracted with EtOAc (2X50 mL). The combined organic phases were concentrated *in vacuo* to give a colorless oil which solidified on standing. The aqueous layer was concentrated *in vacuo* and the resulting mixture of product and inorganic salts was triturated with EtOAc-CH_2Cl_2-MeOH (1:1:0.1) and then the organic phase concentrated *in vacuo* to give a colorless

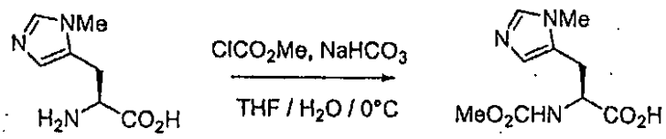
oil which was shown by LCMS to be the desired product. Both crops were combined to give 0.52 g of a solid. ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.60 (m, 1H), 4.04 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_5H_7NO_4$: 145; found: 146 $(M+H)^+$.

Cap-125



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

Cap-126



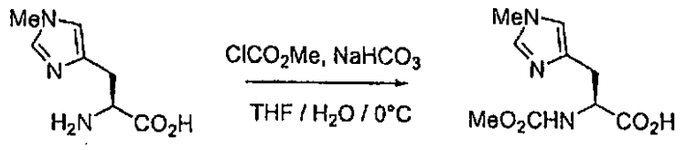
cj-25 *cap-126*

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

The solvents were removed *in vacuo* and the residue was suspended in 20 mL of 20% MeOH in CH_2Cl_2. The mixture was filtered and concentrated to give a light yellow foam (1.21 g,). LCMS and ^{1}H NMR showed the material to be a 9:1 mixture

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

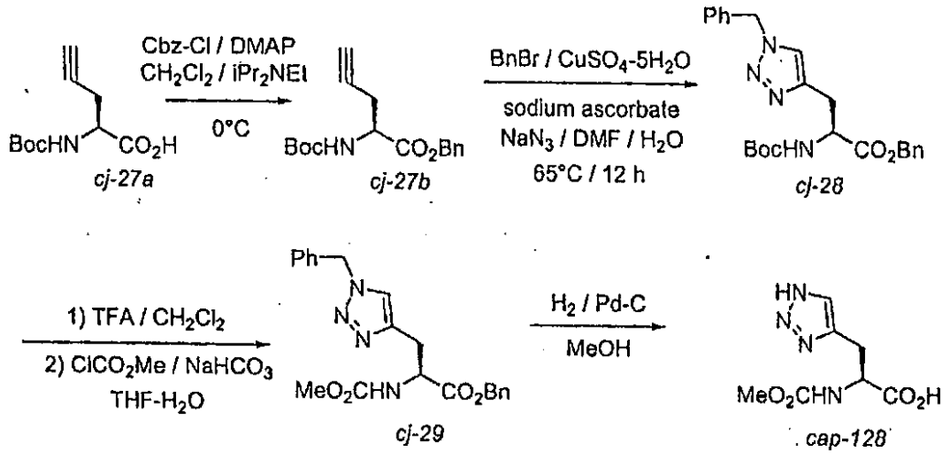
Cap-127



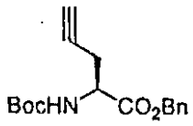
cj-26 *cap-127*

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

Preparation of Cap-128



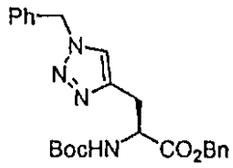
Step 1. Preparation of (S)-benzyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)pent-4-ynoate (cj-27b).



cj-27b

To a solution of *cj-27a* (1.01 g, 4.74 mmol), DMAP (58 mg, 0.475 mmol) and iPr_2NEt (1.7 mL, 9.8 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL) at 0°C was added Cbz-Cl (0.68 mL, 4.83 mmol). The solution was allowed to stir for 4 h at 0°C, washed (1N $KHSO_4$, brine), dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (TLC 6:1 hex:EtOAc) to give the title compound (1.30 g, 91%) as a colorless oil. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (s, 5H), 5.35 (d, br, J = 8.1 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.48 – 4.53 (m, 1H), 2.68 – 2.81 (m, 2H), 2.00 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_{17}H_{21}NO_4$: 303; found: 304 $(M+H)^+$.

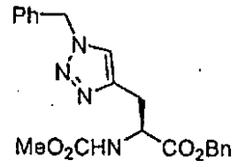
Step 2. Preparation of (S)-benzyl 3-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-(tert-butoxycarbonylamino)propanoate (cj-28).



cj-28

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

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

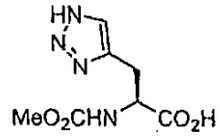


cj-29

A solution of (S)-benzyl 3-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-(tert-butoxycarbonylamino)propanoate (0.52 g, 1.15 mmol) in CH_2Cl_2 was added TFA (4

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

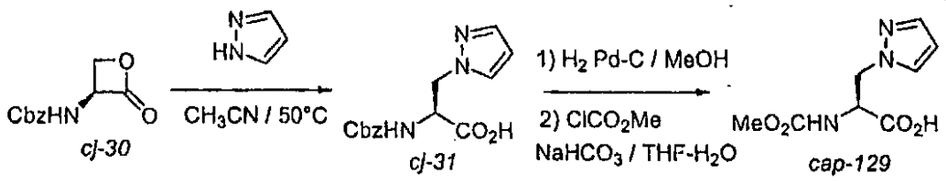
Step 4. Preparation of (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)propanoic acid (*Cap*-128).



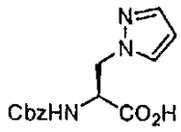
Cap-128

(S)-benzyl 3-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-(methoxycarbonylamino)propanoate (502 mg, 1.11 mmol) was hydrogenated in the presence of Pd-C (82 mg) in MeOH (5 mL) at atmospheric pressure for 12h. The mixture was filtered through diatomaceous earth (Celite®) and concentrated *in vacuo*. (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)propanoic acid was obtained as a colorless gum (266 mg, 111%) which was contaminated with ca. 10% of the methyl ester. The material was used as is without further purification. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.78 (s, br, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.19 – 4.24 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.12 (dd, J = 4.8 Hz, 14.9 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 9.9, 15.0 Hz, 1H). LCMS: Anal. Calcd. for $C_7H_{10}N_4O_4$: 214; found: 215 $(M+H)^+$.

Preparation of Cap-129



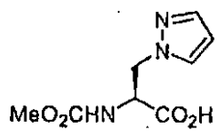
Step 1. Preparation of (S)-2-(benzyloxycarbonylamino)-3-(1H-pyrazol-1-yl)propanoic acid (cj-31).



cj-31

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

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

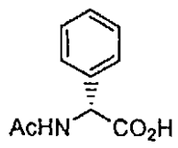


cap-129

(S)-2-(benzyloxycarbonylamino)-3-(1H-pyrazol-1-yl)propanoic acid (0.20 g, 0.70 mmol) was hydrogenated in the presence of Pd-C (45 mg) in MeOH (5 mL) at atmospheric pressure for 2h. The product appeared to be insoluble in MeOH,

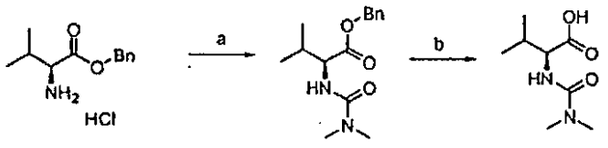
therefore the reaction mixture was diluted with 5mL H_2O and a few drops of 6N HCl. The homogeneous solution was filtered through diatomaceous earth (Celite®), and the MeOH removed *in vacuo*. The remaining solution was frozen and lyophyllized to give a yellow foam (188.9 mg). This material was suspended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

Cap-130



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

Cap-131

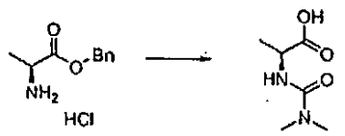


Step a: Dimethylcarbamoyl chloride (0.92 mL, 10 mmol) was added slowly to a solution of (S)-benzyl 2-amino-3-methylbutanoate hydrochloride (2.44 g; 10 mmol) and Hunig's base (3.67 mL, 21 mmol) in THF (50 mL). The resulting white suspension was stirred at room temperature overnight (16 hours) and concentrated

under reduced pressure. The residue was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting yellow oil was purified by flash chromatography, eluting with ethyl acetate:hexanes (1:1). Collected fractions were concentrated under vacuum providing 2.35 g (85%) of clear oil. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.84 (d, *J*=6.95 Hz, 3H), 0.89 (d, *J*=6.59 Hz, 3H), 1.98-2.15 (m, 1H), 2.80 (s, 6H), 5.01-5.09 (m, *J*=12.44 Hz, 1H), 5.13 (d, *J*=12.44 Hz, 1H), 6.22 (d, *J*=8.05 Hz, 1H), 7.26-7.42 (m, 5H). LC (Cond. 1): RT = 1.76 min; MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{16}H_{22}N_2O_3$: 279.17; found 279.03.

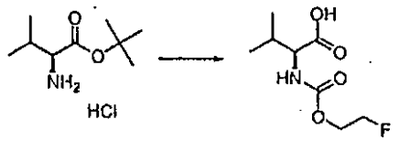
Step b: To a MeOH (50 mL) solution of the intermediate prepared above (2.35 g; 8.45 mmol) was added Pd/C (10%; 200 mg) and the resulting black suspension was flushed with N_2 (3x) and placed under 1 atm of H_2. The mixture was stirred at room temperature overnight and filtered though a microfiber filter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

Cap-132



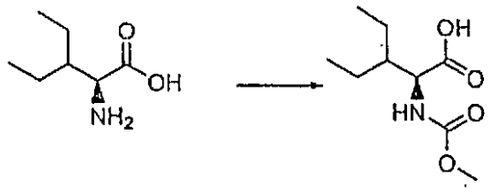
Cap-132 was prepared from (S)-benzyl 2-aminopropanoate hydrochloride according to the method described for *Cap-131*. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27 (d, *J*=7.32 Hz, 3H), 2.80 (s, 6H), 4.06 (qt, 1H), 6.36 (d, *J*=7.32 Hz, 1H), 12.27 (s, 1H). LC (Cond. 1): RT = 0.15 min; MS: Anal. Calcd. for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

Cap-133



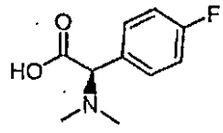
Cap-133 was prepared from (S)-*tert*-butyl 2-amino-3-methylbutanoate hydrochloride and 2-fluoroethyl chloroformate according to the method described for *Cap-47*. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.87 (t, J = 6.71 Hz, 6H), 1.97-2.10 (m, 1H), 3.83 (dd, J=8.39, 5.95 Hz, 1H), 4.14-4.18 (m, 1H), 4.20-4.25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

Cap-134



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

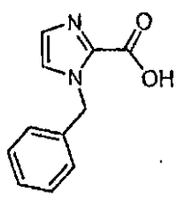
Cap-135



A solution of D-2-amino-(4-fluorophenyl)acetic acid (338 mg, 2.00 mmol), 1*N* HCl in diethylether (2.0 mL, 2.0 mmol) and formalin (37%, 1 mL) in methanol (5 mL) was subjected to balloon hydrogenation over 10% palladium on carbon (60 mg) for 16 h at 25 °C. The mixture was then filtered through Celite to afford the HCl salt of *Cap-135* as a white foam (316 mg, 80%). ^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7.59 (dd, J = 8.80, 5.10 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.17 (s, 1H), 3.05 (v br s, 3H),

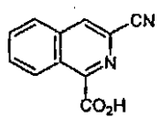
2.63 (v br s, 3H); R_t = 0.19 min (Cond.-MS-W5); 95% homogenity index; LRMS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_{13}FNO_2$: 198.09; found: 198.10.

Cap-136

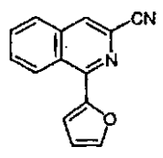


To a cooled (-50 °C) suspension of 1-benzyl-1*H*-imidazole (1.58 g, 10.0 mmol) in anhydrous diethyl ether (50 mL) under nitrogen was added *n*-butyl lithium (2.5 M in hexanes, 4.0 mL, 10.0 mmol) dropwise. After being stirred for 20 min at -50 °C, dry carbon dioxide (passed through Drierite) was bubbled into the reaction mixture for 10 min before it was allowed to warm up to 25 °C. The heavy precipitate which formed on addition of carbon dioxide to the reaction mixture was filtered to yield a hygroscopic, white solid which was taken up in water (7 mL), acidified to pH = 3, cooled, and induced to crystallize with scratching. Filtration of this precipitate gave a white solid which was suspended in methanol, treated with 1*N* HCl/diethyl ether (4 mL) and concentrated *in vacuo*. Lyophilization of the residue from water (5 mL) afforded the HCl salt of *Cap-136* as a white solid (817 mg, 40%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.50-7.31 (m, 5H), 5.77 (s, 2H); R_t = 0.51 min (Cond.-MS-W5); 95% homogenity index; LRMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{11}H_{12}N_2O_2$: 203.08; found: 203.11.

Cap-137



Cap-137, step a



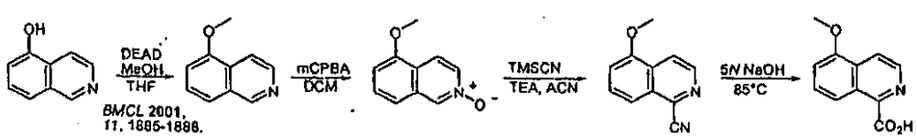
A suspension of 1-chloro-3-cyanoisoquinoline (188 mg, 1.00 mmol; prepared according to the procedure in WO 2003/ 099274) (188 mg, 1.00 mmol), cesium fluoride (303.8 mg, 2.00 mmol), bis(tri-*tert*-butylphosphine)palladium dichloride (10 mg, 0.02 mmol) and 2-(tributylstannyl)furan (378 µL, 1.20 mmol) in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

Cap-137

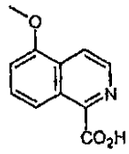
To a suspension of *Cap 137, step a*, (110 mg, 0.50 mmol) and sodium periodate (438 mg, 2.05 mmol) in carbon tetrachloride (1 mL), acetonitrile (1 mL) and water (1.5 mL) was added ruthenium trichloride hydrate (2 mg, 0.011 mmol). The mixture was stirred at 25 °C for 2 h and then partitioned between dichloromethane and water. The aqueous layer was separated, extracted twice more with dichloromethane and the combined dichloromethane extracts were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. Trituration of the residue with hexanes afforded *Cap-137* (55 mg, 55%) as a grayish-colored solid. R_t = 1.10 min (Cond.-MS-W2); 90% homogeneity index; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{11}H_8N_2O_2$: 200.08; found: 200.08.

Caps 138 to *158*

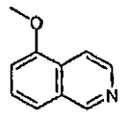
Synthetic Strategy. Method A.



Cap-138

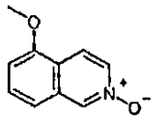


Cap-138, step a



To a stirred suspension of 5-hydroxyisoquinoline (prepared according to the procedure in WO 2003/ 099274) (2.0 g, 13.8 mmol) and triphenylphosphine (4.3 g, 16.5 mmol) in dry tetrahydrofuran (20 mL) was added dry methanol (0.8 mL) and diethyl azodicarboxylate (3.0 mL, 16.5 mmol) portionwise. The mixture was stirred at room temperature for 20 h before it was diluted with ethyl acetate and washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. The residue was preabsorbed onto silica gel and chromatographed (elution with 40% ethyl acetate/hexanes) to afford *Cap-138, step a* (1.00 g, 45%) as a light yellow solid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9.19 (s, 1H), 8.51 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.00-6.99 (m, 1H), 4.01 (s, 3H); R_t = 0.66 min (Cond.-D2); 95% homogeneity index; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_{10}NO$: 160.08; found 160.1.

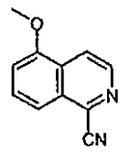
Cap-138, step b



To a stirred solution of *Cap 138, step a* (2.34 g, 14.7 mmol) in anhydrous dichloromethane (50 mL) at room temperature was added *meta*-chloroperbenzoic acid (77%, 3.42 g, 19.8 mmol) in one portion. After being stirred for 20 h, powdered potassium carbonate (2.0 g) was added and the mixture was stirred for 1 h at room temperature before it was filtered and concentrated *in vacuo* to afford *Cap-138, step b* (2.15 g, 83%) as a pale, yellow solid which was sufficiently pure to carry forward directly. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.73 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 7.3,

1.7 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H); R_t = 0.92 min, (Cond.-D1); 90% homogenity index; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_{10}NO_2$: 176.07; found: 176.0.

Cap-138, step c



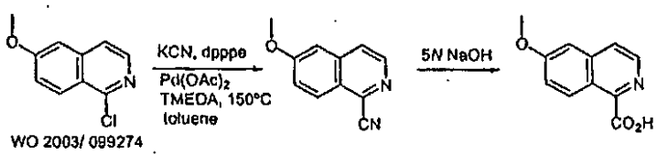
To a stirred solution of *Cap 138, step b* (0.70 g, 4.00 mmol) and triethylamine (1.1 mL, 8.00 mmol) in dry acetonitrile (20 mL) at room temperature under nitrogen was added trimethylsilylcyanide (1.60 mL, 12.00 mmol). The mixture was heated at 75 °C for 20 h before it was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate and washed with saturated sodium bicarbonate solution and brine prior to drying over Na_2SO_4 and solvent concentration. The residue was flash chromatographed on silica gel (gradient elution with 5% ethyl acetate in hexanes to 25% ethyl acetate in hexanes) to afford *Cap-138, step c* (498.7 mg, 68%) as a white, crystalline solid along with 223 mg (30%) of additional *Cap-138, step c* recovered from the filtrate. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.63 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H); R_t = 1.75 min, (Cond.-D1); 90% homogeneity index; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{11}H_9N_2O$: 185.07; found: 185.10.

Cap-138

Cap-138, step c (0.45 g, 2.44 mmol) was treated with 5*N* sodium hydroxide solution (10 mL) and the resulting suspension was heated at 85 °C for 4 h, cooled to 25 °C, diluted with dichloromethane and acidified with 1*N* hydrochloric acid. The organic phase was separated, washed with brine, dried over Na_2SO_4, concentrated to ¼ volume and filtered to afford *Cap-138* (0.44g, 88.9%) as a yellow solid. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 13.6 (br s, 1H), 8.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.02

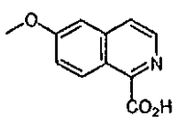
(s, 3H); R_t = 0.70 min (Cond.-D1); 95% homogenity index; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204.07; found: 204.05.

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

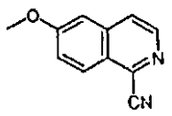


WO 2003/ 099274

Cap-139



Cap-139, step a

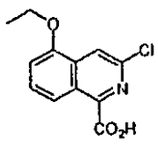


To a thick-walled, screw-top vial containing an argon-degassed suspension of 1-chloro-6-methoxyisoquinoline (1.2 g, 6.2 mmol; prepared according to the procedure in WO 2003/ 099274), potassium cyanide (0.40 g, 6.2 mmol), 1,5-bis(diphenylphosphino)pentane (0.27 g, 0.62 mmol) and palladium (II) acetate (70 mg, 0.31 mmol) in anhydrous toluene (6 mL) was added *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine (0.29 mL, 2.48 mmol). The vial was sealed, heated at 150 °C for 22 h and then allowed to cool to 25 °C. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. The residue was purified on silica gel (gradient elution with 5% ethyl acetate/hexanes to 25% ethyl acetate/hexanes) to afford *Cap-139, step a* (669.7 mg, 59%) as a white solid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H); R_t = 1.66 min (Cond.-D1); 90% homogenity index; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{11}H_9N_2O$: 185.07; found: 185.2.

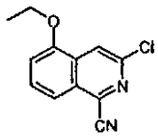
Cap-139

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

Cap-140



Cap-140, step a

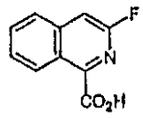


To a vigorously-stirred mixture of 1,3-dichloro-5-ethoxyisoquinoline (482 mg, 2.00 mmol; prepared according to the procedure in WO 2005/ 051410), palladium (II) acetate (9 mg, 0.04 mmol), sodium carbonate (223 mg, 2.10 mmol) and 1,5-bis(diphenylphosphino)pentane (35 mg, 0.08 mmol) in dry dimethylacetamide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

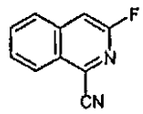
Cap-140

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

Cap-141



Cap-141, step a



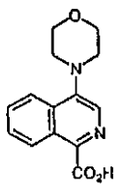
Cap-141, step a was prepared from 1-bromo-3-fluoroisoquinoline (prepared from 3-amino-1-bromoisoquinoline using the procedure outlined in *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 613) as described in the procedure for the preparation of *Cap-140, step a* (*vide supra*). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (d,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

Cap-141

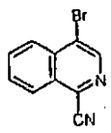
Cap-141, step a (83 mg, 0.48 mmol) was treated with 12*N* HCl (3 mL) and the resulting slurry was heated at 80 °C for 16 h before it was cooled to room temperature and diluted with water (3 mL). The mixture was stirred for 10 min and then filtered to afford *Cap-141* (44.1 mg, 48%) as an off-white solid. The filtrate was diluted with dichloromethane and washed with brine, dried over Na_2SO_4, and concentrated to afford additional *Cap-141* (29.30 mg, 32%) which was sufficiently pure to be carried forward directly. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 14.0 (br s, 1H), 8.59-8.57 (m, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.88-7.85 (m, 2H), 7.74-7.71 (m,

1H); R_t = 1.33 min (Cond.-D1); 90% homogenity index; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_7FNO_2$: 192.05; found: 191.97.

Cap-142

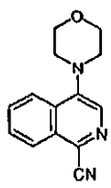


Cap-142, step a



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

Cap-142, step b



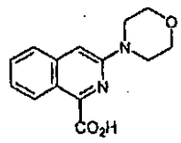
To an argon-degassed suspension of *Cap-142, step a* (116 mg, 0.50 mmol), potassium phosphate tribasic (170 mg, 0.80 mmol), palladium (II) acetate (3.4 mg, 0.015 mmol) and 2-(dicyclohexylphosphino)biphenyl (11 mg, 0.03 mmol) in anhydrous toluene (1 mL) was added morpholine (61 µL, 0.70 mmol). The mixture was heated at 100 °C for 16 h, cooled to 25 °C, filtered through diatomaceous earth (Celite®) and concentrated. Purification of the residue on silica gel (gradient elution with 10% to 70% ethyl acetate in hexanes) afforded *Cap-142, step b* (38 mg, 32%) as a yellow solid which was carried forward directly. R_t = 1.26 min (Cond.-MS-W1);

90% homogenity index; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{14}H_{14}N_3O$: 240.11; found: 240.13.

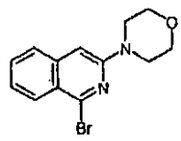
Cap-142

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

Cap-143



Cap-143, step a

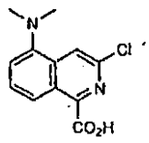


To a stirred solution of 3-amino-1-bromoisoquinoline (444 mg, 2.00 mmol) in anhydrous dimethylformamide (10 mL) was added sodium hydride (60%, unwashed, 96 mg, 2.4 mmol) in one portion. The mixture was stirred at 25 °C for 5 min before 2-bromoethyl ether (90%, 250 µL, 2.00 mmol) was added. This mixture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

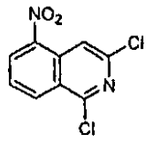
Cap-143

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

Cap-144

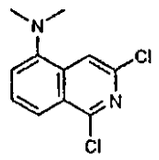


Cap-144, step a



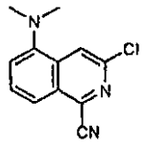
1,3-Dichloroisoquinoline (2.75 g, 13.89 mmol) was added in small portions to a cold (0 °C) solution of fuming nitric acid (10 mL) and concentrated sulfuric acid (10 mL). The mixture was stirred at 0 °C for 0.5 h before it was gradually warmed to 25 °C where it stirred for 16 h. The mixture was then poured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

Cap-144, step b



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

Cap-144, step c



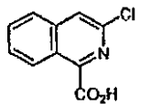
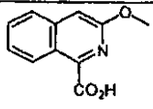
Cap-144, step c was prepared from *Cap-144, step b* according to the procedure described for the preparation of *Cap-139, step a*. R_t = 2.19 min (Cond.-D1); 95% homogenity index; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{12}H_{11}ClN_3$: 232.06; found: 232.03. HRMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{12}H_{11}ClN_3$: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

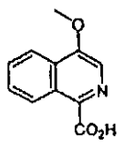
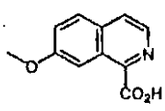
Cap-144

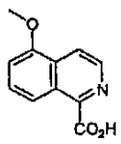
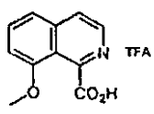
Cap-144 was prepared according to the procedure described for *Cap-141*. R_t = 2.36 min (Cond.-D1); 90%; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{12}H_{12}ClN_2O_2$: 238.01; found: 238.09.

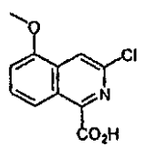
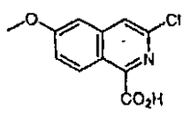
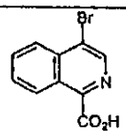
Caps-145 to -162

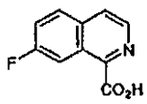
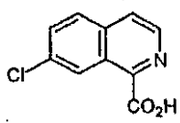
Caps-145 to *162* were prepared from the appropriate 1-chloroisoquinolines according to the procedure described for the preparation of *Cap-138* (Method A) or *Cap-139* (Method B) unless noted otherwise as outlined below.

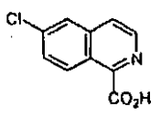
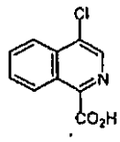
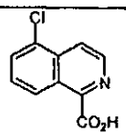
Cap #	Cap	Method	Hydrolysis	R_t (LC-Cond.); % homogeneity index; MS data
Cap-145	 Prepared from commercially available 1,3-dichloroisoquinoline	B	12*N* HCl	1.14 min (Cond.-MS-W1); 90%; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_7ClNO_2$: 208.02; found: 208.00.
Cap-146		A	5*N* NaOH	1.40 min (Cond.-

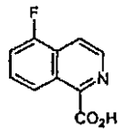
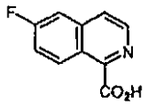
	Prepared from commercially available 3-hydroxyisoquinoline			D1); 95% ; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$:. 204.07; found: 204.06.
Cap-147	 Prepared from commercially available 1-chloro-4-hydroxyisoquinoline	B	5*N* NaOH	0.87 min (Cond.-D1); 95%; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: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

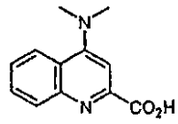
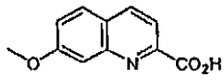
				$C_{11}H_{10}NO_3$: 204.07; found: 204.05.
Cap-149	 Prepared from commercially available 5-hydroxyisoquinoline	A	5*N* NaOH	0.70 min (Cond.-D1); 95%; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204.07; found: 204.05.
Cap-150	 Prepared from 8-methoxy-1-chloroisoquinoline, which can be synthesized following the procedure in WO 2003/ 099274	A	12*N* HCl	0.26 min (Cond.-D1); 95%; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204.07; found: 204.04.

Cap-151	 Prepared from 5-methoxy-1,3-dichloroisoquinoline, which can be synthesized following the procedure in WO 2005 / 051410.	B	12*N* HCl	1.78 min (Cond.-D1); 90%; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{11}H_9ClNO_3$: 238.03; found: 238.09.
Cap-152	 Prepared from commercially available 6-methoxy-1,3-dichloroisoquinoline	B	12*N* HCl	1.65 min (Cond.-D1); 95%; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{11}H_9ClNO_3$: 238.00; found: 238.09.
Cap-153	 Prepared from 4-bromoisoquinoline, which can be synthesized	A	6*N* HCl	1.18 min (Cond.-MS-W1); 95%; LCMS: Anal.

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

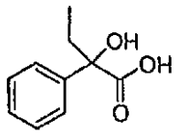
				208.00.
Cap-156	 Prepared from 1,6-dichloroisoquinoline, which can be synthesized following the procedure in WO 2003/ 099274	B	5*N* NaOH	0.60 min (Cond.-MS-W1); 90%; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_7ClNO_2$: 208.02; found: 208.03.
Cap-157	 Prepared from 1,4-dichloroisoquinoline, which can be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

	which can be synthesized following the procedure in WO 2003/ 099274			Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_7ClNO_2$: 208.02; found: 208.01.
Cap-159	 Prepared from 5-fluoro-1-chloroisoquinoline, which can be synthesized following the procedure in WO 2003/ 099274	B	5*N* NaOH	0.41 min (Cond.-MS-W1); 90%; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_7FNO_2$: 192.05; found: 192.03.
Cap-160	 Prepared from 6-fluoro-1-chloroisoquinoline, which can be synthesized following the procedure in WO 2003/ 099274	B	5*N* NaOH	0.30 min (Cond.-MS-W1); 90%; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_7FNO_2$: 192.05;

				found: 192.03.
Cap-161	 Prepared from 4-bromoquinoline-2-carboxylic acid and dimethylamine (DMSO, 100 °C)	--	--	0.70 min (Cond. D1); 95%; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{12}H_{13}N_2O_2$: 217.10; found: 217.06.
Cap-162	 Prepared from *m*-anisidine following the procedure described in *J. Hetero. Chem.* **1993**, 17 and *Heterocycles*, **2003**, *60*, 953.	--	--	0.65 min (Cond.-M3); 95%; LCMS: Anal. Calc. for $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204.07; found: 203.94.

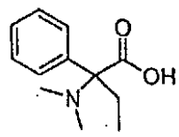
5

Cap-163



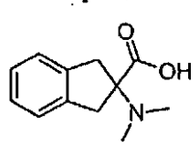
To a solution of 2-ketobutyric acid (1.0 g, 9.8 mmol) in diethylether (25 ml) was added phenylmagnesium bromide (22 ml, 1M in THF) dropwise. The reaction was stirred at ~25 °C under nitrogen for 17.5h. The reaction was acidified with 1N HCl and the product was extracted with ethyl acetate (3 x 100 ml).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

Cap-164



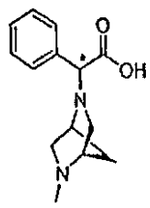
A mixture of 2-amino-2-phenylbutyric acid (1.5 g, 8.4 mmol), formaldehyde (14 mL, 37% in water), 1N HCl (10 mL) and 10% Pd/C (0.5 mg) in MeOH (40 mL) was exposed to H_2 at 50 psi in a Parr bottle for 42 h. The reaction was filtered over Celite and concentrated *in vacuo*, the residue was taken up in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

Cap-165



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

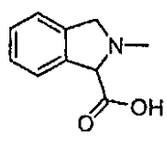
Cap-166a and -166b



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

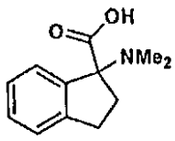
Caps-166a and *-166b* were prepared from (1S, 4S)-(+)-2-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane (2HBr) according to the method described for the synthesis of *Cap-7a and Cap-7b*, with the exception that the benzyl ester intermediate was separated using a semi-prep Chrialcel OJ column, 20 x 250 mm, 10 µm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

Cap-167



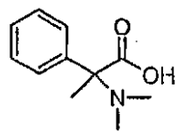
A solution of racemic Boc-1,3-dihydro-2H-isoindole carboxylic acid (1.0g, 3.8 mmol) in 20% TFA/CH_2Cl_2 was stirred at ~25 °C for 4h. All the volatile component was removed *in vacuo*. A mixture of the resultant crude material, formaldehyde (15 mL, 37% in water), 1N HCl (10 mL) and 10% Pd/C (10 mg) in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

Cap-168



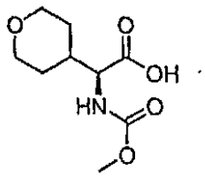
Racemic *Cap-168* was prepared from racemic Boc-aminoindane-1-carboxylic acid according to the procedure described for the preparation of *Cap-167*. The crude material was employed as such.

Cap-169



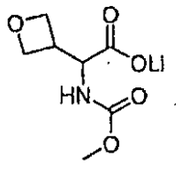
A mixture of 2-amino-2-phenylpropanoic acid hydrochloride (5.0 g, 2.5 mmol), formaldehyde (15 ml, 37% in water), 1N HCl (15 ml), and 10% Pd/C (1.32 g) in MeOH (60 mL) was placed in a Parr bottle and shaken under hydrogen (55 PSI) for 4 days. The reaction mixture was filtered through diatomaceous earth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

Cap-170



To (*S*)-2-amino-2-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)acetic acid (505mg; 3.18mmol; obtained from Astatech) in water (15ml) was added sodium carbonate (673mg; 6.35mmol), and the resultant mixture was cooled to 0 °C and then methyl chloroformate (0.26ml; 3.33mmol) was added dropwise over 5 minutes. The reaction was allowed to stir for 18 hours while allowing the bath to thaw to ambient temperature. The reaction mixture was then partitioned between 1N HCl and ethyl acetate. The organic layer was removed and the aqueous layer was further extracted with 2 additional portions of ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to afford *Cap-170* a colorless residue. ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 12.65 (1 H, br s), 7.44 (1 H, d, *J*=8.24 Hz), 3.77 - 3.95 (3 H, m), 3.54 (3 H, s), 3.11 - 3.26 (2 H, m), 1.82 - 1.95 (1 H, m), 1.41 - 1.55 (2 H, m), 1.21 - 1.39 (2 H, m); LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_9H_{16}NO_5$: 218.1; found 218.1.

Cap-171

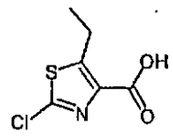


A solution of methyl 2-(benzyloxycarbonylamino)-2-(oxetan-3-ylidene)acetate (200 mg, 0.721 mmol; Il Farmaco (2001), 56, 609–613) in ethyl acetate (7 ml) and CH_2Cl_2 (4.00 ml) was degassed by bubbling nitrogen for 10min. Dimethyl dicarbonate (0.116 ml, 1.082 mmol) and Pd/C (20 mg, 0.019 mmol) were then added, the reaction mixture was fitted with a hydrogen balloon and allowed to stir at ambient temperature overnight at which time TLC (95:5 CH_2Cl_2 / MeOH: visulalized with stain made from 1g $Ce(NH_4)_2SO_4$, 6g ammonium molybdate, 6ml sulfuric acid, and 100ml water) indicated complete conversion. The reaction was

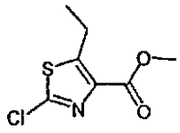
filtered through celite and concentrated. The residue was purified via Biotage® (load with dichloromethane on 25 samplet; elute on 25S column with dichloromethane for 3CV then 0 to 5% MeOH / dichloromethane over 250ml then hold at 5% MeOH / dichloromethane for 250ml; 9ml fractions). Collected fractions containing desired material and concentrated to 120mg (81%) of methyl 2-(methoxycarbonylamino)-2-(oxetan-3-yl)acetate as a colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 3.29 - 3.40 (m, *J*=6.71 Hz, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 3.74 (s, 3 H) 4.55 (t, *J*=6.41 Hz, 1 H) 4.58 - 4.68 (m, 2 H) 4.67 - 4.78 (m, 2 H) 5.31 (br s, 1 H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_8H_{14}NO_5$: 204.2; found 204.0.

To methyl 2-(methoxycarbonylamino)-2-(oxetan-3-yl)acetate (50 mg, 0.246 mmol) in THF (2 mL) and water (0.5 mL) was added lithium hydroxide monohydrate (10.33 mg, 0.246 mmol). The resultant solution was allowed to stir overnite at ambient temperature. TLC (1:1 EA / Hex; Hanessian stain [1g $Ce(NH_4)_2SO_4$, 6g ammonium molybdate, 6ml sulfuric acid, and 100ml water]) indicated ~10% starting material remaining. Added an additional 3mg LiOH and allowed to stir overnight at which time TLC showed no starting material remaining. Concentrated *in vacuo* and placed on high vac overnite providing 55mg lithium 2-(methoxycarbonylamino)-2-(oxetan-3-yl)acetate as a colorless solid. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 3.39 - 3.47 (m, 1 H) 3.67 (s, 3 H) 4.28 (d, *J*=7.93 Hz, 1 H) 4.64 (t, *J*=6.26 Hz, 1 H) 4.68 (t, *J*=7.02 Hz, 1 H) 4.73 (d, *J*=7.63 Hz, 2 H).

Cap-172



Cap-172, step a



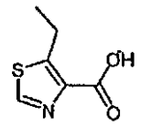
The following diazotization step was adapted from Barton, A.; Breukelman, S. P.; Kaye, P. T.; Meakins, G. D.; Morgan, D. J. *J. C. S. Perkin Trans I* **1982,**

159-164: A solution of $NaNO_2$ (166 mg, 2.4 mmol) in water (0.6 mL) was added slowly to a stirred, cold (0 °C) solution of methyl 2-amino-5-ethyl-1,3-thiazole-4-carboxylate (186 mg, 1.0 mmol), $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (330 mg, 1.32 mmol), NaCl (260 mg, 4.45 mmol) and H_2SO_4 (5.5 mL) in water (7.5 mL). The mixture was stirred at 0 °C for 45 min and allowed to warm up to room temperature where it stirred further for 1 h before CuCl (118 mg) was added. This mixture was stirred further at room temperature for 16 h before it was diluted with brine and extracted with ether twice. The organic layers were combined, dried over $MgSO_4$ and concentrated to give methyl 2-chloro-5-ethylthiazole-4-carboxylate (i.e. *Cap-172, step a*) (175 mg, 85%) as an orange oil (80% pure) which was used directly in the next reaction. R_t = 1.99 min (Cond.-MD1); LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_7H_9ClNO_2S$: 206.01; found: 206.05.

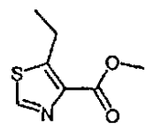
Cap-172

To a solution of methyl 2-chloro-5-ethylthiazole-4-carboxylate (175 mg) in THF/H_2O/MeOH (20 mL/ 3 mL/ 12 mL) was added LiOH (305 mg, 12.76 mmol). The mixture was stirred at room temperature overnight before it was concentrated down and neutralized with 1*N* HCl in ether (25 mL). The residue was extracted twice with ethyl acetate and the organic layers were combined, dried over $MgSO_4$ and evaporated to yield *Cap-172* (60 mg, 74%) as a red solid which was used without further purification. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.03-13.42 (1 H, m), 3.16 (2 H, q, *J* = 7.4 Hz), 1.23 (3 H, t, *J* = 7.5 Hz). R_t = 1.78 min (Cond.-MD1); LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_6H_7ClNO_2S$: 191.99; found: 191.99.

Cap-173



Cap-173, step a

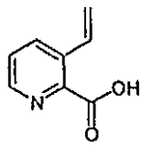


The following diazotization step was adapted from Barton, A.; Breukelman, S. P.; Kaye, P. T.; Meakins, G. D.; Morgan, D. J. *J. C. S. Perkin Trans I* 1982, 159-164: A solution of $NaNO_2$ (150 mg, 2.17 mmol) in water (1.0 mL) was added dropwise to a stirred, cold (0 °C) solution of methyl 2-amino-5-ethyl-1,3-thiazole-4-carboxylate (186 mg, 1.0 mmol) in 50% H_3PO_2 (3.2 mL). The mixture was stirred at 0 °C for 1 h and allowed to warm up to room temperature where it stirred further for 2h. After recooling to 0 °C, the mixture was treated slowly with a solution of NaOH (85 mg) in water (10 mL). The mixture was then diluted with saturated $NaHCO_3$ solution and extracted twice with ether. The organic layers were combined, dried over $MgSO_4$ and concentrated to give methyl 5-ethylthiazole-4-carboxylate (i.e. *Cap-173, step a*) (134 mg, 78%) as an orange oil (85% pure) which was used directly in the next reaction. R_t = 1.58 min (Cond.-MD1); LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_7H_{10}NO_2S$: 172.05; found: 172.05.

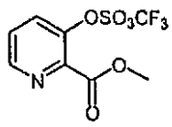
Cap-173

To a solution of methyl 5-ethylthiazole-4-carboxylate (134 mg) in THF/H_2O/MeOH (18 mL/ 2.7 mL/ 11 mL) was added LiOH (281 mg, 11.74 mmol). The mixture was stirred at room temperature overnight before it was concentrated down and neutralized with 1*N* HCl in ether (25 mL). The residue was extracted twice with ethyl acetate and the organic layers were combined, dried over $MgSO_4$ and evaporated to yield *Cap-173* (90 mg, 73%) as an orange solid which was used without further purification. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.74-13.04 (1 H, m), 3.20 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 1.25 (3 H, t, *J* = 7.5 Hz). R_t = 1.27 min (Cond.-MD1); LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_6H_8NO_2S$: 158.03; found: 158.04.

Cap-174



Cap-174, step a



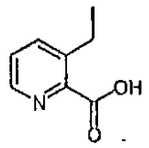
Triflic anhydride (5.0 g, 18.0 mmol) was added dropwise to a cold (0 °C) solution of methyl 3-hydroxypicolinate (2.5 g, 16.3 mmol) and TEA (2.5 mL, 18.0 mmol) in CH_2Cl_2 (80 mL). The mixture was stirred at 0 °C for 1h before it was allowed to warm up to room temperature where it stirred for an additional 1 h. The mixture was then quenched with saturated $NaHCO_3$ solution (40 mL) and the organic layer was separated, washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated to give methyl 3-(trifluoromethylsulfonyloxy)picolinate (*i.e. Cap-174, step a*) (3.38 g, 73%) as a dark brown oil (>95% pure) which was used directly without further purification. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.72-8.79 (1 H, m), 7.71 (1 H, d, *J* = 1.5 Hz), 7.58-7.65 (1 H, m), 4.04 (3 H, s). R_t = 1.93 min (Cond.-MD1); LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_8H_7F_3NO_5S$: 286.00; found: 286.08.

(

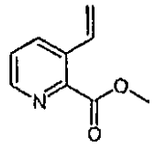
Cap-174

To a solution of methyl 3-(trifluoromethylsulfonyloxy)picolinate (570 mg, 2.0 mmol) in DMF (20 mL) was added LiCl (254 mg, 6.0 mmol), tributyl(vinyl)stannane (761 mg, 2.4 mmol) and bis(triphenylphosphine)palladium dichloride (42 mg, 0.06 mmol). The mixture was heated at 100 °C overnight before a saturated solution of KF (20 mL) was added to the reaction mixture at room temperature. This mixture was stirred for 4 h before it was filtered through diatomaceous earth (Celite®) and the pad was washed with ethyl acetate. The aqueous phase of the filtrate was then separated and concentrated down *in vacuo*. The residue was treated with 4*N* HCl in dioxanes (5 mL) and the resulting mixture was extracted with methanol, filtered and evaporated to afford *Cap-174* (260 mg) as a green solid which was slightly contaminated with inorganic salts but was used without further purification. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21 (1 H, d, *J* = 3.7 Hz), 7.81-7.90 (1 H, m), 7.09 (1 H, dd, *J* = 7.7, 4.8 Hz), 6.98 (1 H, dd, *J* = 17.9, 11.3 Hz), 5.74 (1 H, dd, *J* = 17.9, 1.5 Hz), 5.20 (1 H, d, *J* = 11.0 Hz). R_t = 0.39 min (Cond.-MD1); LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_8H_8NO_2$: 150.06; found: 150.07.

Cap-175

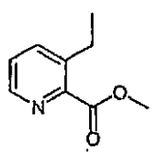


Cap-175, step a



To a solution of methyl 3-(trifluoromethylsulfonyloxy)picolinate (*i.e. Cap 173, step a*) (570 mg, 2.0 mmol), an intermediate in the preparation of *Cap-174*, in DMF (20 mL) was added LiCl (254 mg, 6.0 mmol), tributyl(vinyl)stannane (761 mg, 2.4 mmol) and bis(triphenylphosphine)palladium dichloride (42 mg, 0.06 mmol). The mixture was heated at 100 °C for 4 h before the solvent was removed *in vacuo*. The residue was taken up in acetonitrile (50 mL) and hexanes (50 mL) and the resulting mixture was washed twice with hexanes. The acetonitrile layer was then separated, filtered through Celite, and evaporated. Purification of the residue by flash chromatography on a Horizon instrument (gradient elution with 25% ethyl acetate in hexanes to 65% ethyl acetate in hexanes) afforded methyl 3-vinylpicolinate (i.e. *Cap-175, step a*) (130 mg, 40%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.60 (1 H, dd, J = 4.6, 1.7 Hz), 7.94 (1 H, d, J = 7.7 Hz), 7.33-7.51 (2 H, m), 5.72 (1 H, d, J = 17.2 Hz), 5.47 (1 H, d, J = 11.0 Hz), 3.99 (3 H, s). R_t = 1.29 min (Cond.-MD1); LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_9H_{10}NO_2$: 164.07; found: 164.06.

Cap-175, step b



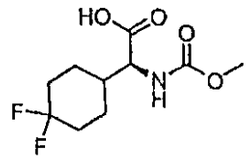
Palladium on carbon (10%, 25 mg) was added to a solution of methyl 3-vinylpicolinate (120 mg, 0.74 mmol) in ethanol (10 mL). The suspension was stirred at room temperature under an atmosphere of hydrogen for 1 h before it was filtered

through Celite and the pad of diatomaceous earth (Celite®) was washed with methanol. The filtrate was concentrated down to dryness to yield methyl 3-ethylpicolinate (i.e. *Cap-175, step b*) which was taken directly into the next reaction. R_t = 1.15 min (Cond.-MD1); LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_9H_{12}NO_2$: 166.09; found: 166.09.

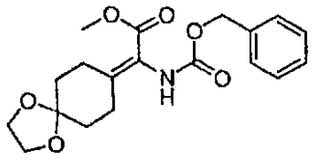
Cap-175

To a solution of methyl 3-ethylpicolinate in THF/H_2O/MeOH (5 mL/ 0.75 mL/ 3 mL) was added LiOH (35 mg, 1.47 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 2 d before additional LiOH (80 mg) was added. After an additional 24 h at room temperature, the mixture was filtered and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was then treated with 4*N* HCl in dioxanes (5 mL) and the resulting suspension was concentrated down to dryness to yield *Cap-175* as a yellow solid which was used without further purification. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.47 (1 H, dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz), 7.82-7.89 (1 H, m), 7.53 (1 H, dd, *J* = 7.7, 4.8 Hz), 2.82 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 1.17 (3 H, t, *J* = 7.5 Hz). R_t = 0.36 min (Cond.-MD1); LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_8H_{10}NO_2$: 152.07; found: 152.10.

Cap-176



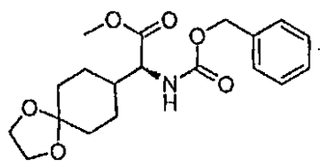
Cap-176, step a



A solution of 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-one (15 g, 96 mmol) in EtOAc (150 mL) was added to a solution of methyl 2-(benzyloxycarbonylamino)-2-(dimethoxyphosphoryl)acetate (21.21 g, 64.0 mmol) in 1,1,3,3-tetramethylguanidine (10.45 mL, 83 mmol) and EtOAc (150 mL). The resulting solution was the stirred at

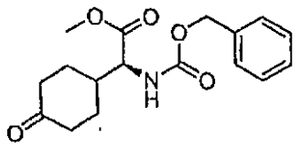
ambient temperature for 72 h and then it was diluted with EtOAc (25 mL). The organic layer was washed with 1N HCl (75 mL), H_2O (100 mL) and brine (100 mL), dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated. The residue was purified via Biotage (5% to 25 % EtOAc/Hexanes; 300g column). The combined fractions containing the product were then concentrated under vacuum and the residue was re-crystallized from hexanes/EtOAc to give white crystals that corresponded to methyl 2-(benzyloxycarbonylamino)-2-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ylidene)acetate (6.2 g) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ ppm 7.30 - 7.44 (5 H, m), 6.02 (1 H, br. s.), 5.15 (2 H, s), 3.97 (4 H, s), 3.76 (3 H, br. s.), 2.84 - 2.92 (2 H, m), 2.47 (2 H, t, *J*=6.40 Hz), 1.74 - 1.83 (4 H, m). LC (Cond. OL1): R_t = 2.89 min. LC/MS: Anal. Calcd. For $[M+Na]^+$ $C_{19}H_{23}NNaO_6$: 745.21; found: 745.47

Cap 176, step b



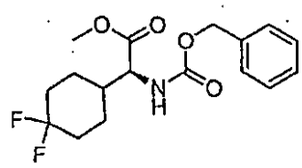
Ester *Cap 176, step b* was prepared from alkene *Cap 176, step a* according to the method of Burk, M. J.; Gross, M. F. and Martinez J. P. (*J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 9375-9376 and references therein): A 500 mL high-pressure bottle was charged with alkene *Cap 176, step a* (3.5 g, 9.68 mmol) in degassed MeOH (200 mL) under a blanket of N_2. The solution was then charged with (-)-1,2-Bis((2S,5S)-2,5-dimethylphospholano)ethane(cyclooctadiene)rhodium (I) tetrafluoroborate (0.108 g, 0.194 mmol) and the resulting mixture was flushed with N_2 (3x) and charged with H_2 (3x). The solution was shaken vigorously under 70 psi of H_2 at ambient temperature for 72 h. The solvent was removed under reduced pressure and the remaining residue was taken up in EtOAc. The brownish solution was then filtered through a plug of Silica Gel and eluted with EtOAc. The solvent was concentrated under vacuum to afford a clear oil corresponding to ester *Cap 176, step b* (3.4 g) .^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ ppm 7.28 - 7.43 (5 H, m), 5.32 (1 H, d, *J*=9.16 Hz), 5.06 - 5.16 (2 H, m), 4.37 (1 H, dd, *J*=9.00, 5.04 Hz), 3.92 (4 H, t, *J*=3.05 Hz), 3.75 (3 H, s), 1.64 - 1.92 (4 H, m), 1.37 - 1.60 (5 H, m). LC (Cond. OL1): R_t = 1.95 min. LC/MS: Anal. Calcd. For $[M+H]^+$ $C_{19}H_{26}NO_6$: 364.18; found: 364.27.

Cap 176, step c



Ester *Cap 176, step b* (4.78 g, 13.15 mmol) was dissolved in THF (15 mL) followed by sequential addition of water (10 mL), glacial acetic acid (26.4 mL, 460 mmol) and dichloroacetic acid (5.44 mL, 65.8 mmol). The resulting mixture was stirred for 72 h at ambient temperature, and the reaction was quenched by slow addition of solid Na_2CO_3 with vigorous stirring until the release of gas was no longer visible. Crude product was extracted into 10% ethyl acetate-dichloromethane and the organic layers were combined, dried ($MgSO_4$) filtered and concentrated. The resulting residue was purified via Biotage (0 to 30% EtOAc/Hex; 25 g column) to afford ketone *Cap 176, step c* (3.86g) as a clear oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ ppm 7.28 - 7.41 (5 H, m), 5.55 (1 H, d, *J*=8.28 Hz), 5.09 (2 H, s), 4.46 (1 H, dd, *J*=8.16, 5.14 Hz), 3.74 (3 H, s), 2.18 - 2.46 (5 H, m), 1.96 - 2.06 (1 H, m), 1.90 (1 H, ddd, *J*=12.99, 5.96, 2.89 Hz), 1.44 - 1.68 (2 H, m, *J*=12.36, 12.36, 12.36, 12.36, 4.77 Hz). LC (Cond. OL1): R_t = 1.66 min. LC/MS: Anal. Calcd. For $[M+Na]^+$ $C_{17}H_{21}NNaO_5$: 342.13; found: 342.10.

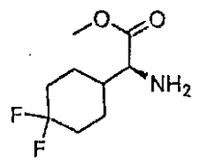
Cap 176, step d



Deoxo-Fluor® (3.13 mL, 16.97 mmol) was added to a solution of ketone *Cap 176, step c* (2.71 g, 8.49 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) followed by addition of a catalytic ammount of EtOH (0.149 mL, 2.55 mmol). The resulting yellowish solution was stirred at rt overnight. The reaction was quenched by addition of sat. aq. $NaHCO_3$ (25 mL) and the mixture was extracted with EtOAc (3X75 mL)). The combined organic layers were dried ($MgSO_4$), filtered and dried to give a yellowish oil. The residue was purified via Biotage chromatography (2% to 15% EtOAc/Hex; 90g column) and a white solid corresponding to the difluoro amino acid dilforide *Cap*

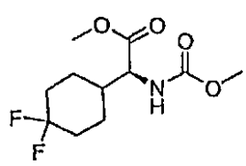
176, step d (1.5 g) was recovered. ^{1}H NMR (400 MHz, , $CDCl_3$-*d*) δ ppm 7.29 - 7.46 (5 H, m), 5.34 (1 H, d, *J*=8.28 Hz), 5.12 (2 H, s), 4.41 (1 H, dd, *J*=8.66, 4.89 Hz), 3.77 (3 H, s), 2.06 - 2.20 (2 H, m), 1.83 - 1.98 (1 H, m), 1.60 - 1.81 (4 H, m), 1.38 - 1.55 (2 H, m). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ ppm -92.15 (1 F, d, *J*=237.55 Hz), -102.44 (1 F, d, *J*=235.82 Hz). LC (Cond. OL1): R_t = 1.66 min. LC/MS: Anal. Calcd. For $[2M+Na]^+$ $C_{34}H_{42}F_4N_2NaO_8$: 705.28; found: 705.18.

Cap 176, step e



Difluoride *Cap 176, step d* (4 g, 11.72 mmol) was dissolved in MeOH (120 mL) and charged with Pd/C (1.247 g, 1.172 mmol). The suspension was flushed with N_2 (3x) and the reaction mixture was placed under 1 atm of H_2 (balloon). The mixture was stirred at ambient temperature for 48 h. The suspension was then filtered though a plug of Celite and concentrated under vacuum to give an oil that corresponded to amino acid *Cap 176, step e* (2.04 g) and that was used without further purification. ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 3.62 (3 H, s), 3.20 (1 H, d, *J*=5.77 Hz), 1.91 - 2.09 (2 H, m), 1.50 - 1.88 (7 H, m), 1.20 - 1.45 (2 H, m). ^{19}F NMR (376 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm -89.39 (1 F, d, *J*=232.35 Hz), -100.07 (1 F, d, *J*=232.35 Hz). ^{13}C NMR (101 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 175.51 (1 C, s), 124.10 (1 C, t, *J*=241.21, 238.90 Hz), 57.74 (1 C, s), 51.39 (1 C, s), 39.23 (1 C, br. s.), 32.02 - 33.83 (2 C, m), 25.36 (1 C, d, *J*=10.02 Hz), 23.74 (1 C, d, *J*=9.25 Hz). LC (Cond. OL2): R_t = 0.95 min. LC/MS: Anal. Calcd. For $[2M+H]^+$ $C_{18}H_{31}F_4N_2O_2$: 415.22; found: 415.40.

Cap 176, step f



Methyl chloroformate (1.495 mL, 19.30 mmol) was added to a solution of amino acid *Cap 176, step e* (2 g, 9.65 mmol) and DIEA (6.74 mL, 38.6 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL). The resulting solution was stirred at rt for 3 h and volatiles were removed under reduced pressure. The residue was purified via Biotage (0% to 20% EtOAc/Hex; 90g column). A clear oil that solidified upon standing under vacuum and corresponding to carbamate *Cap-176, step f* (2.22 g) was recovered. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ ppm 5.27 (1 H, d, *J*=8.55 Hz), 4.39 (1 H, dd, *J*=8.85, 4.88 Hz), 3.77 (3 H, s), 3.70 (3 H, s), 2.07 - 2.20 (2 H, m), 1.84 - 1.96 (1 H, m), 1.64 - 1.82 (4 H, m), 1.39 - 1.51 (2 H, m). ^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ ppm -92.55 (1 F, d, *J*=237.13 Hz), -102.93 (1 F, d, *J*=237.12 Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ ppm 171.97 (1 C, s), 156.69 (1 C, s), 119.77 - 125.59 (1 C, m), 57.24 (1 C, br. s.), 52.48 (1 C, br. s.), 52.43 (1 C, s), 39.15 (1 C, s), 32.50 - 33.48 (2 C, m), 25.30 (1 C, d, *J*=9.60 Hz), 24.03 (1 C, d, *J*=9.60 Hz). LC (Cond. OL1): R_t = 1.49 min. LC/MS: Anal. Calcd. For $[M+Na]^+$ $C_{11}H_{17}F_2NNaO_4$: 288.10; found: 288.03.

Cap-176

A solution of LiOH (0.379 g, 15.83 mmol) in Water (25 mL) was added to a solution of carbamate *Cap-176, step f* (2.1 g, 7.92 mmol) in THF (75 mL) and the resulting mixture was stirred at ambient temperature for 4 h. THF was removed under vacuum and the remaining aqueous phase was acidified with 1N HCl solution (2 mL) and then extracted with EtOAc (2 X 50 mL). The combined organic layers were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to give a white foam corresponding to *Cap-176* (1.92 g). ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 12.73 (1 H, s), 7.50 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 3.97 (1 H, dd, *J*=8.53, 6.02 Hz), 3.54 (3 H, s), 1.92 - 2.08 (2 H, m), 1.57 - 1.90 (5 H, m), 1.34 - 1.48 (1 H, m), 1.27 (1 H, qd, *J*=12.72, 3.26 Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm -89.62 (1 F, d, *J*=232.35 Hz), -99.93 (1 F, d, *J*=232.35 Hz). LC (Cond. OL2): R_t = 0.76 min. LC/MS: Anal. Calcd. For $[M-H]^+$ $C_{10}H_{14}F_2NO_4$: 250.09; found: 250.10.

EXAMPLES

The present disclosure will now be described in connection with certain embodiments which are not intended to limit its scope. On the contrary, the present

disclosure covers all alternatives, modifications, and equivalents as can be included within the scope of the claims. Thus, the following examples, which include specific embodiments, will illustrate one practice of the present disclosure, it being understood that the examples are for the purposes of illustration of certain embodiments and are presented to provide what is believed to be the most useful and readily understood description of its procedures and conceptual aspects.

Solution percentages express a weight to volume relationship, and solution ratios express a volume to volume relationship, unless stated otherwise. Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded either on a Bruker 300, 400, or 500 MHz spectrometer; the chemical shifts (δ) are reported in parts per million.

Low resolution mass analysis and purity assessment were conducted on a Shimadzu LC system coupled with Waters Micromass ZQ MS system (*Condition 1 & 1a*) or Waters Acquity HPLC with Waters PDA UV-Vis detection and Waters ZQ MS (*Condition 2*). Retention time (R_t) were derived by employing the following conditions, and it should be noted that retention times may vary slightly between instruments:

Condition 1

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

Condition 1a

Column	= Phenomenex-Luna 4.6X 30 mm S10
Start %B	= 0
Final %B	= 100
Gradient time	= 3 min

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

Condition 2

	Column	= Waters Acquity BEH C18; 1.7 µm ; 150 X 2.1 mm ID; (at 35C)
	Hold 10%B	0-1min
10	10-50%B	0-25 min
	50-98%B	25-33 min
	Hold 98%B	32-35 min
	98-10%B	35.0-35.5 min
	Hold 10%B	35.5-40 min
15	Flow rate	= 0.35 ml/min
	Wavelength	= 254 nm
	Solvent A	= 0.05% TFA in water
	Solvent B	= 0.05% TFA in CH_3CN

20 Homogeneity index assessments were made on a Shimadzu LC system coupled under the following conditions:

Condition 3

	Column	= Waters Sunfire C18, 4.6X150 mm, 3.5 µm
25	Start %B	= 10
	Final %B	= 50
	Gradient time	= 20 min
	Stop time	= 25 min
	Flow Rate	= 1 mL/min
30	Wavelength	= 220 & 254 nm
	Slovent A	= 0.1% TFA in 5% CH_3CN/95%H_2O
	Solvent B	= 0.1% TFA in 95% CH_3CN/5% H_2O

Condition 3a

Same as *Condition 3* with the exception that the Stop time = 50 min.

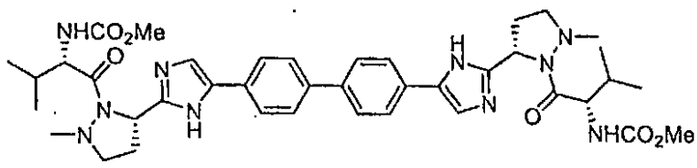
Condition 4

Column	= Waters Xbridge phenyl, 4.6X150 mm, 3 µm
Start %B	= 10
Final %B	= 50
Gradient time	= 20 min
Stop time	= 25 min
Flow Rate	= 1 mL/min
Wavelength	= 220 & 254 nm
Slovent A	= 0.1% TFA in 5% CH_3CN/95%H_2O
Solvent B	= 0.1% TFA in 95% CH_3CN/5% H_2O

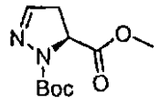
Condition 4a

Same as *Condition 4* with the exception that Stop time = 40 min.

Example 1



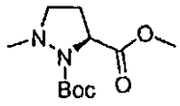
Example 1, Step a



DMAP (2.833 g, 23.19 mmol) was added to a CH_2Cl_2 (40 mL) solution of (S)-methyl 4,5-dihydro-1H-pyrazole-5-carboxylate (prepared according to *J. Am. Chem. Soc.* 1997, *119*, 8379-8380; 2.95 g, 23.02 mmol) and Boc_2O (11.89 mL, 51.2 mmol), and stirred at ambient condition for 22.5 hr. An additional Boc_2O (1.83 g) was added and stirring was continued for 15 hr. Silica gel was added to the reaction mixture and the solvent was removed in vacuo, and the resultant mesh was submitted

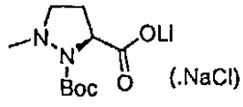
to a Biotage purification (300 g silica gel; column was eluted with 30-50% EtOAc/hexanes) to afford carbamate **1a** as a yellow oil (3.956 g). A sample of the starting pyrazoline, contaminated with the product, was also retrieved (695 mg). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ = 7.24 ppm, 400 MHz): 6.80 (s, 1H), 4.67 (dd, J = 12.6, 6.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.22 (ddd, J = 18.5, 12.6, 1.4 Hz, 1H), 2.94 (ddd, J = 18.5, 6.1, 1.7 Hz, 1H), 1.5 (s, 9H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+Na]^+$ $C_{10}H_{16}N_2NaO_4$: 251.10; found 251.26.

Example 1, Step b



Sodium cyanoborohydride (0.769 g, 12.23 mmol) was added in batches over 1 min to an acetic acid (7.0 mL) solution of carbamate **1a** (1.0523 g, 4.61 mmol), and stirred at ambient condition for 20 h. Formaldehyde (1mL of 37% in water) was added drop-wise over 4 min, and stirring was continued for 4.5 h. The volatile component was removed in vacuo and the residue was treated with saturated $NaHCO_3$ (10 mL) and CH_2Cl_2 (30 mL), and the mixture was shaken and the phases were separated. The organic layer was washed with an additional saturated $NaHCO_3$ solution (10 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. The resultant crude material was purified with a Biotage (240 g silica gel; sample was loaded with CH_2Cl_2; eluted with 60-100% EtOAc/hexanes) to afford carbamate **1b** as a colorless oil (861 mg). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ = 7.24 ppm, 400 MHz): 4.39 (app br t, J = 7.7, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.15-3.02 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 1.45 (s, 9H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+Na]^+$ $C_{11}H_{20}N_2NaO_4$: 267.13; found 267.28.

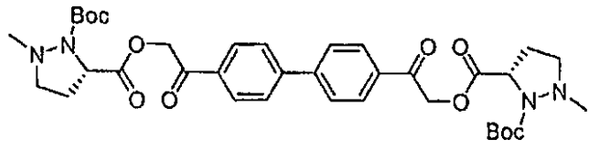
Example 1, Step c



A water (5 mL) solution of LiOH (0.1459 g, 6.09 mmol) was added to a methanol (5 mL) solution of ester **1b** (0.76 g, 3.11 mmol), and stirred at ambient conditions for ~7 h. The reaction mixture was cooled with an ice-water bath, and

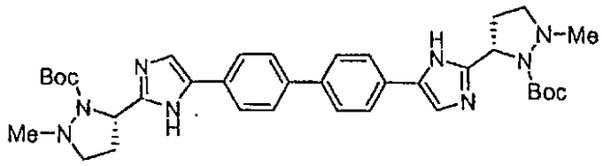
HCl/H_2O (3 mL of 1.00 N; 3.0 mmol) was added drop-wise and stirred for a few minutes. Then, the volatile component was removed in vacuo and the resultant viscous oil was exposed to high vacuum to afford carboxylate **1c** as a white foam, which was employed as such for the next step. ^1H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.50 ppm, 400 MHz) for crude sample: 3.98 (dd, J = 8.5, 6.3, 1H), 2.86-2.74 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.35 (s, 9H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{10}H_{19}N_2O_4$: 231.13; found 231.21.

Example 1, Step d



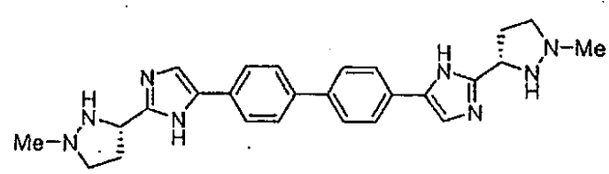
1,1'-(biphenyl-4,4'-diyl)bis(2-bromoethanone) (0.601 g, 1.517 mmol) was added in one batch to a DMF (10 mL) solution of carboxylate **1c** (3.1 mmol) and DIEA (0.55 mL, 3.15 mmol), and the resulting heterogeneous mixture was stirred at ambient condition for ~20.6 h, after which it attained a homogeneous appearance. The volatile component was removed in vacuo, and the residue was partitioned between CH_2Cl_2 (100 mL), water (20 mL) and saturated $NaHCO_3$ solution (1 mL). An unusually milky looking organic layer was retrieved which required more than usual amount of $MgSO_4$ to dry. The organic layer was concentrated in vacuo, and the resulting residue was submitted to a Biotage purification (110 g silica gel; CH_2Cl_2 was used to load the sample; 50-100% EtOAc/hexanes to remove higher R_f impurities, followed by 10% MeOH/EtOAc) to afford diester **1d** as a yellow foam (808 mg). ^1H NMR analysis indicated that the sample contains residual solvents in a 1.0:0.2:0.1 product/DMF/EtOAc mole ratio, and that minor unidentified impurities are present according to LC/MS analysis. ^1H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.50 ppm, 400 MHz): 8.11 (d, J = 8.3, 4H), 7.97 (d, J = 8.6, 4H), 5.68 (d, J = 17.1, 2H), 5.57 (d, J = 16.9, 2H), 4.51 (dd, J = 8.9, 6.4, 2H), 3.05-2.95 (m, 4H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.48 (s, 6H), 2.45-2.37 (m, 2H), 1.39 (s, 18H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{36}H_{47}N_4O_{10}$: 695.33; found 695.35.

Example 1, Step e



Ammonium acetate (1.75 g, 22.7 mmol) was added to a Xylene (11 mL) solution of ketoester **1d** (802 mg), and the reaction flask was capped and heated with a microwave at 140 °C for 90 min to afford a reddish heterogeneous mixture with a dark red tar settled at the bottom of the reaction flask. The reaction mixture was treated with CH_2Cl_2 (90 mL), MeOH (3 mL), water (60 mL), saturated $NaHCO_3$ (6 mL), and stirred vigorously to effect total dissolution and then the phases were separated. The aqueous layer was washed with CH_2Cl_2 (45 mL), and the combined organic phase was dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. The residual material was dissolved in MeOH and purified with a reverse phase HPLC (H_2O/MeOH/TFA), and the HPLC elute was treated with excess 2 N NH_3/MeOH to quench the TFA. The volatile component was removed in vacuo, and the resulting material was partitioned between 10% MeOH/CH_2Cl_2 (60 mL), water (20 mL), and saturated $NaHCO_3$ (2 ML). The aqueous phase was then washed with 20% MeOH/$CHCl_3$ (25 mL) to help solubilize the solid suspension. The combined organic phase was dried ($MgSO_4$) and evaporated in vacuo to afford imidazole **1e** as an off-white solid (287 mg; ^{1}H NMR analysis indicated that the sample contains ~1 mol. equiv. of MeOH). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.50 ppm, 400 MHz): 12.34 (br s, 0.36H), 11.88 (br s, 1.64H), 7.85-7.64 (m, 8H), 7.54-7.52 (m, 1.62H), 7.37-7.35 (m, 0.38H), 4.94-4.89 (m, 2H), 3.14-3.08 (m, 2H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.62(br s, 6H), ~2.47 (m, 4H; partially overlapped with solvent signal), 1.30/1.26 (2 partially overlapped s, 18H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{36}H_{47}N_8O_4$: 655.37; found 655.28.

Example 1, Step f

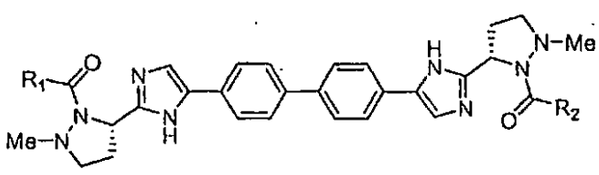


4.0 N HCl/dioxane (5 mL, 20 mmol) and MeOH (1 mL) were added sequentially to carbamate **1e** (276 mg), and the mixture was stirred at ambient condition for 4.5 h. The volatile component was removed in vacuo to afford the HCl salt of pyrazolidine **1f** as off-white solid (270 mg), which was submitted to the next step without purification. ^{1}H NMR analysis indicated the sample contained minor unidentified impurities. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.50 ppm, 400 MHz): 8.20 (s, 2H), 8.07 (d, J = 8.3, 4H), 7.94 (d, J = 8.6, 4H), 7.55 (br s, ~1.6H), 5.17 (br s, 2H), 3.06 (s, 6H), 2.93-2.64 (br m, 4H) (Note: the signals of CH_2N could not be discerned in part due to signal broadening and overlapping with that of water). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{26}H_{31}N_8$: 455.27; found 455.17.

Example 1

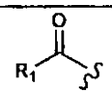
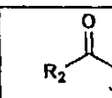
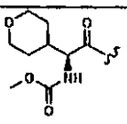
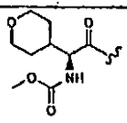
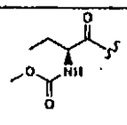
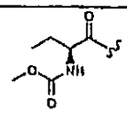
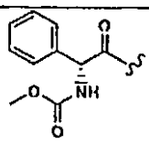
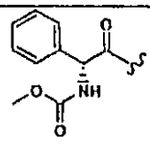
DIEA (0.14 mL, 0.802 mmol) was added to a mixture of pyrrazolidine **1f** (81 mg, 0.12 mmol), (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoic acid (0.049 mg, 0.281 mmol) and HATU (97.7 mg, 0.257 mmol) in DMF (2 mL), and the resultant reaction mixture was stirred at room temperature for 36 min. Most of the volatile component was removed in vacuo, and the residue was purified with two different reverse phase HPLC conditions (MeOH/water/TFA followed by CH_3CN/water/TFA) to afford the TFA salt of **Example 1** as an off-white foam (30.3 mg). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 spiked with D_2O, δ = 2.50 ppm, 400 MHz): 8.13-7.96 (br m, 2H), 7.91 (app s, 8H), 5.29 (m, 2H), 4.71/4.52 (two overlapping br s, 2H), 3.52 (s, 6H), 3.25-2.90 (br m, 4.66H), 2.82-2.59 (overlapping of m & s, s is at 2.66, 8.34H), 2.35-2.23 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 2H), 0.92-0.67 (overlapped br m, 12H). LC (*Condition 3 & 4*): >95% homogeneity index. LC/MS (*Condition 1*): R_t = 1.80 min. LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{40}H_{53}N_{10}O_6$: 769.41; found 769.34.

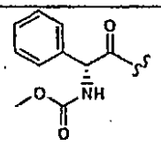
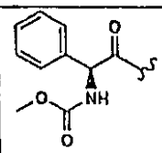
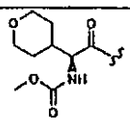
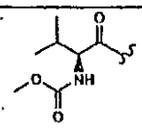
Example 2-6



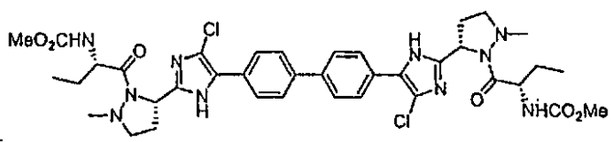
Example 2-4 were prepared as TFA salts from intermediate **1f** and appropriate acids according to the procedure described for the synthesis of **Example**

1. **Example 5** was isolated during the preparation of **Example 4**, presumably resulting from an epimerization of the benzylic center during the coupling step. **Example 6** (TFA salt) was prepared similarly from intermediate **1f** by employing an equimolar mixture of (*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoic acid and (*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetic acid for the coupling step and separating the resultant statistical mixture of products by the HPLC technique that is described for **Example-1**.

Example			R_t (*Condition 1* for Ex. 4 & 5; *Condition 1a* for Ex. 2, 3 & 6); homogeneity index (*Condition 3 & 4*)	MS data
2			1.56 min; > 95%	LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{44}H_{57}N_{10}O_8$: 853.44; found 853.51.
3			1.71 min; > 95%	LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{38}H_{49}N_{10}O_6$: 741.38; found 741.50.
4			1.91 min; > 95%	LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{46}H_{49}N_{10}O_6$: 837.38; found 837.31.

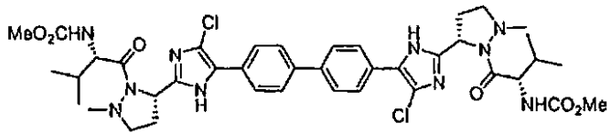
5			1.92 min; > 95%	LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{46}H_{49}N_{10}O_6$: 837.38; found 837.31.
6			1.73; >95%	LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{42}H_{55}N_{10}O_7$: 811.43; found 811.43.

Example 7



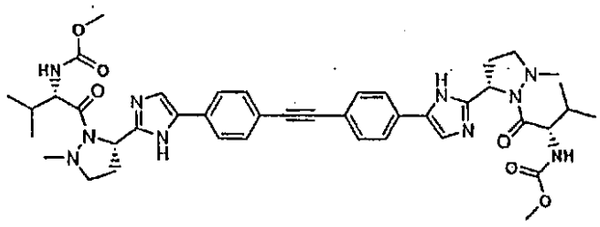
Example 3 (TFA salt; 45.6 mg; 0.047 mmol) was free-based (1 g MCX; MeOH wash; 2.0 M NH_3/MeOH elution), and the elute was concentrated and exposed to high vacuum for ~ 2 hr. NCS (0.0153 g, 0.112 mmol) and DMF (1.5 mL) were added to the above material, and the reaction mixture was heated at 50 °C for ~21 hr. After it was allowed to cool to room temperature, it was diluted with MeOH and purified with a reverse phase HPLC (MeOH/water/TFA) to afford the TFA salt of **Example 7** as a light-yellow foam (32.7 mg). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.50 ppm, 400 MHz): 7.88-7.82 (m, 8H), 7.27-6.89 (two br m, 2H), 5.12-4.98 (br m, 2H), 4.70 (br m, 1.52H), 4.46 (br m, 0.48H), 3.56-2.50 (two 's' overlapped with 'm', 19.5H), 2.03 (br m, 0.5H), 1.74-1.38 (m, 4H), 0.90 (m, 6H). LC (*Condition 3a & 4a*): >95% homogeneity index. LC/MS (*Condition 1a*): R_t = 2.87 min. LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{38}H_{47}Cl_2N_{10}O_6$: 809.31; found 809.29.

Example 7.1

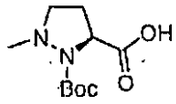


Example 7.1 (TFA salt) was prepared from Example 1 according to the procedure described for the preparation of Example 7. LC (*Condition 3a & 4a*): >95% homogeneity index. LC/MS (*Condition 1a*): R_t = 2.99 min. LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{40}H_{51}Cl_2N_{10}O_6$: 837.34; found 837.34.

Example 8

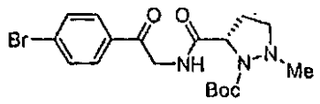


Example 8, step a



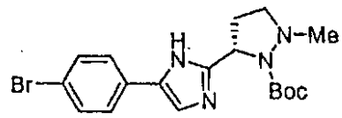
A water (1.5 mL) solution of LiOH (0.030 g, 1.25 mmol) was added to a MeOH (1.5 mL) solution of ester **1b** (0.157 g, 0.643 mmol), and stirred at room temperature for 3.5 h. Most of the volatile component was removed in vacuo and the residue was diluted with water (10 mL), 1.3 mL of 1N HCl was added dropwise, and then was extracted with EtOAc (25 mL, 4x). The combined organic phase was dried ($MgSO_4$) and evaporated in vacuo to afford acid **8a** as a colorless oil, which solidified partially upon extended exposure to high vacuum (115.8 mg). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.50 ppm, 400 MHz): 4.19 (dd, J = 8.8, 6.8, 1H), 2.96-2.86 (m, 2H), 2.47-2.39 [overlapped (m, 1H) & (s, 3H)], 2.16-2.07 (m, 1H), 1.36 (s, 9H). [Note that the ^{1}H NMR profile is different from that of its lithium carboxylate analog **1c**.]

Example 8, step b



DIEA (0.45 mL, 2.58 mmol) was added drop-wise over 30 second to a mixture of 2-amino-1-(4-bromophenyl)ethanone hydrochloride (0.218 g, 0.871 mmol), acid **8a** (0.20 g, 0.87 mmol) and HATU (0.331 g, 0.871 mmol) in DMF (3 mL), and the resultant solution was stirred at room temperature for 130 min. Most of the DMF was removed in vacuo, and the residue was partitioned between CH_2Cl_2 (50 mL) and water (20 mL). The organic layer was dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. The crude material was purified with a Biotage (90g silica gel; sample was loaded with the assistance of CH_2Cl_2; EtOAc elution) to afford ketoamide **8b** as an off-white solid (317 mg). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.50 ppm, 400 MHz): 8.25 (app br t, J = 5.6, 1H), 7.93 (d, J = 8.6, 2H), 7.76 (d, J = 8.5, 2H), 4.67 (dd, J = 18.4, 5.8, 1H), 4.56 (dd, J = 18.4, 5.5, 1H), 4.34 (dd, J = 8.5, 6.8, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.37 (s, 9H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+Na]^+$ $C_{18}H_{25}{}^{81}BrN_3NaO_4$: 450.08; found 450.07.

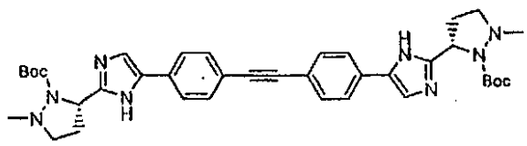
Example 8, Step c



Ammonium acetate (0.388 g, 5.03 mmol) was added to a 15 mL pressure tube containing a mixture of ketoamide **8b** (0.313 g, 0.734 mmol) and xylenes (7.0 mL), and the pressure tube was capped and heated with an oil bath equilibrated between 133-135 °C for 130 min. Most of the volatile component was removed in vacuo, and the residue was partitioned between CH_2Cl_2 (50 mL), water (20 mL) and saturated $NaHCO_3$ solution (2 mL). The organic layer was dried ($MgSO_4$), concentrated in vacuo and purified with a Biotage (40 g silica gel; sample was loaded onto column with CH_2Cl_2; EtOAc elution) to afford imidazole **8c** as a dark yellow solid (202 mg). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.50 ppm, 400 MHz): 12.36 (br s, 0.11H), 11.93 (br s, 0.89H), 7.71-7.49 (m, 5H), 4.89 (app t, J = 7.6, 1H), 3.11-2.97 (m, 2H), 2.60 (s, 3H),

~2.46 (br m, partially overlapped with solvent signal, 2H), 1.29/1.25 (two overlapped s, 9H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{18}H_{24}{}^{81}BrN_4O_4$: 409.11; found 409.11.

Example 8, Step d

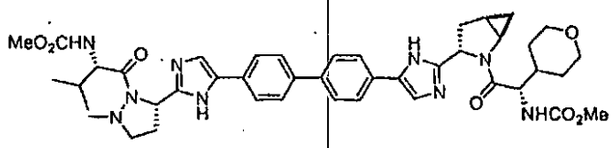


$Pd(Ph_3P)_4$ (0.025 g, 0.022 mmol) was added to a DMF (3 mL) solution of bromide **8c** (0.19 g, 0.466 mmol) and 1,2-bis(trimethylstannyl)ethyne (0.081 g, 0.230 mmol) in a vial. Nitrogen was bubbled through the reaction mixture for 1.5 min, and the vial was capped and heated at 90 °C behind a blast-shield for 16.5 hr. Most of the volatile component was removed in vacuo, and the residue was purified with a Biotage (30 g silica gel; 0-30% MeOH/EtOAc) to afford alkyne **8d**, containing residual solvent and minor unidentified impurity, as a yellow foam/solid (108 mg). ^1H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.50 ppm, 400 MHz): 12.41 (s, 0.26H), 11.97 (s, 1.74H), 7.81-7.40 (m, 10H), 4.90 (app t, J = 7.7, 2H), 3.13-2.98 (m, 4H), 2.61 (s, 6H), ~2.47 (m, partially overlapped with solvent signal, 4H), 1.30/1.26 (two overlapped s, 18H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{38}H_{47}N_8O_4$: 697.37; found 697.44.

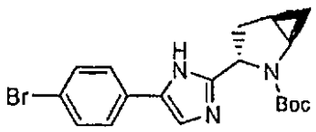
Example 8

Example 8 (TFA salt) was prepared from carbamate **8d** according to the procedure described for the synthesis of **Example 1** (TFA salt) from carbamte **1e** and by employing the appropriate acid. LC (*Condition 3 & 4*): >95% homogeneity index. LC/MS (*Condition 1a*): R_t = 2.01 min. LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{42}H_{53}N_{10}O_6$: 793.41; found 793.39.

Example 9

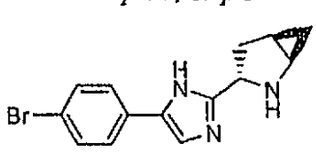


Example 9, Step a



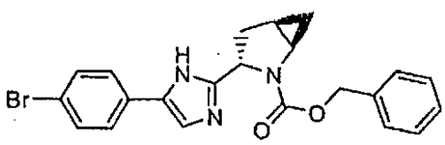
Bromide **9a** was prepared starting from 2-bromo-1-(4-bromophenyl)ethanone and (1R,3S,5R)-2-methyl-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylic acid (see patent application US20090068140 for its preparation) according to the procedure described for the synthesis of intermediate **1e**. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.50 ppm, 400 MHz): 12.21/11.93 (two br s, 1H), 7.70-7.47 (m, 4.87H), 7.29 (d, J = 1.6, 0.13H), 4.59 (br m, 1H), 3.41 (br m, 1H), 2.37-2.17 (br m, 2H), 1.62 (br m, 1H), 1.22 (very 'br s', 9H), 0.75 (m, 1H), 0.54 (m, 1H). LC/MS (*Condition 1*): R_t = 1.87 min. LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{19}H_{23}{}^{81}BrN_3O_2$: 406.10; found 406.07.

Example 9, Step b



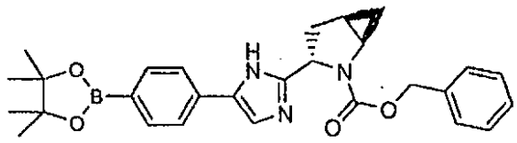
Carbamate **9a** (4.13 g, 10.22 mmol) was dissolved in Dioxane (100 mL), and 4N HCl in dioxane (40 mL, 160 mmol) was added slowly and the reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hr. All the volatile component was removed in vacuo to afford pyrrolidine **9b**/2HCl as a yellow solid (3.8 g). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.50 ppm, 400 MHz): 10.38/9.94 (overlapping two 'br s', ~2H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.5, 2H), 7.63 (d, J = 8.6, 2H), 4.68 (m, 1H), 3.39(m, 1H), ~2.5 ('m' partially overlapped with solvent signal, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.11 (m, 1H), 0.83 (m, 1H). LC/MS (*Condition 1*): R_t = 1.39 min. LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{14}H_{15}{}^{79}BrN_3$: 304.04; found 304.10.

Example 9, Step c



Benzylchloroformate (0.5 mL, 3.33 mmol) was added drop-wise over ~ 1min to a cooled (ice/water) mixture of pyrrolidine 9b /(2HCl) (1.05 g, 2.78 mmol), sodium carbonate (0.301 g, 2.84 mmol) in Dioxane (10 mL) and Water (10.00 mL) and the semi-heterogeneous mixture was stirred at the same temperature for 15 hr. Since LC/MS analysis indicated the presence of bis-Cbz side product in addition to the targeted product, NH_3/MeOH (2 N, 12 mL) was added and stirring was continued for 5 hr. The reaction mixture was concentrated to 1/3 of its volume, partitioned between CH_2Cl_2 (50 mL) and water (20 mL), and the organic layer was dried ($MgSO_4$) and evaporated in vacuo. The resultant crude material was purified with a Biotage (80 g silica gel; sample was loaded with CH_2Cl_2; 60-70% EtOAc/hexanes) to afford bromide 9c as an off-white foam (0.992 g). ^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, δ = 2.50 ppm, 400 MHz): 12.24/12.02 (two br s, 1H), 7.71(d, J = 8.3, 1.8H), 7.61-6.97 (br m, 8.2H), 5.15-4.89 (m, 2H), 4.80-4.72 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.44-2.26 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 0.85-0.80 (m, 1H), 0.62-0.59 (m, 1H). LC/MS (*Condition 1*): R_t = 2.06 min. LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{22}H_{21}{}^{81}BrN_3O_2$: 440.08; found 440.09.

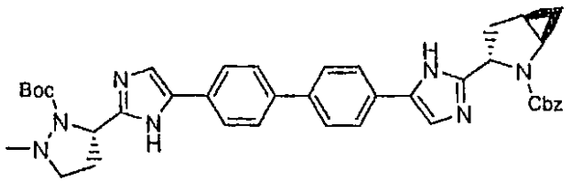
Example 9, Step d



$Pd(Ph_3P)_4$ (0.105 g, 0.091 mmol) was added to a mixture of bromide 9c (0.988 g, 2.254 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (1.167 g, 4.60 mmol), potassium acetate (0.582 g, 5.93 mmol) and dioxane (19 mL) in a 75 mL pressure tube. Nitrogen was bubbled through the mixture for 1 min, the vessel was capped and heated with 80 °C oil bath for 15.3 hr. The yellow heterogeneous mixture was removed from the heating bath, the volatile component was removed in vacuo, and a silica gel mesh was prepared from the residue and purified with a Biotage (60-70% EtOAc/hexnaes). The resultant material was dissolved in CH_2Cl_2 (60 mL), washed with water (20 mL, 2x), dried ($MgSO_4$) and evaporated in vacuo to afford boronate 9d as an off-white foam (898.4 mg). ^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, δ = 2.50 ppm, 400 MHz): 12.29 (br s, 0.14H), 12.03 (br s, 0.86H), 7.77 (d, J = 8.1, 1.71H), 7.67-7.63 (m, 2.38H), 7.57 (s, 1H), 7.25 (br s, 5H), 5.11-4.91

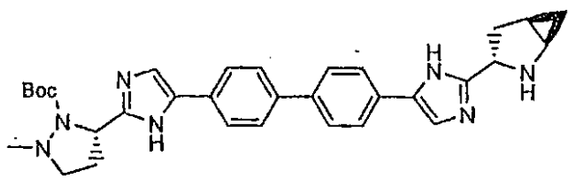
(m, 2H), 4.81-4.73 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.30 (s, 12H), 0.86-0.81 (m, 1H), 0.62-0.58 (m, 1H). LC/MS (*Condition 1*): R_t = 2.29 min. LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{28}H_{33}{}^{11}BN_3O_4$: 486.26; found 486.24. [Note: a pinacol-hydrolyzed variant is also observed in the LC/MS at R_t = 1.63 min].

Example 9, Step e



$Pd(Ph_3P)_4$ (0.023 g, 0.020 mmol) was added to a mixture of bromide **8c** (0.1483g, 0.364 mmol), boronate **9d** (0.205 g, 0.422 mmol), and $NaHCO_3$ (0.105 g, 1.250 mmol) in 1,2-Dimethoxyethane (2.4 mL) and Water (0.8 mL), flushed with nitrogen and heated at 80 °C for 8 hr. Most of the volatile component was removed in vacuo and the residue was partitioned between CH_2Cl_2 (50 mL) and water (20 mL). The organic layer was dried ($MgSO_4$), concentrated in vacuo and purified with a Biotage (40 g silica gel; sample was loaded with CH_2Cl_2; eluted with 0-10% MeOH/EtOAc) to afford biphenyl **9e** as light yellow film of solid, containing residual EtOAc in a 2.5/ 1.0 product/solvent ratio. Taking into consideration the residual solvent, the sample had an effective mass of 126 mg. ^1H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.50 ppm, 400 MHz): 12.34 (s, 0.18H), 12.24 (s, 0.17H), 11.99/11.89 (two overlapping 'br s', 1.65H), 7.90-7.53 (m, 10H), 7.25 (br m, 5H), 5.13-4.75 (m, 4H), 3.52-3.48 (m, 1H), 3.16-2.98 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.47-2.31 (m, 4H; partially overlapped with solvent signal), 1.70 (m, 1H), 1.30/1.27 (two overlapping s, 9H), 0.87-0.81 (m, 1H), 0.62 (m, 1H). LC/MS (*Condition 1*): R_t = 1.99 min. LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{40}H_{44}N_7O_4$: 686.35; found 686.42.

Example 9, Step f

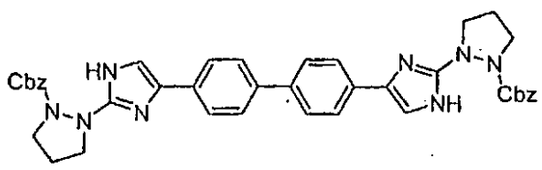


A slurry of Pd/C (32.6 mg) in EtOH (1.0 mL) was added to a mixture of carbamate **9e** (0.127 g, 0.185 mmol) and K_2CO_3 (0.0287 g, 0.208 mmol) in EtOH (2 ML), and stirred under a balloon of hydrogen for ~5 hr. The reaction mixture was filtered through a pad of diatomaceous earth (Celite®), washed with MeOH and concentrated in vacuo to afford pyrrolidine **9f** as a film of yellow solid. The sample weighed 117.2 mg (which is above the expected theoretical value, and likely an indication of the presence of either $KHCO_3$ or K_2CO_3). The material was submitted to the next step as such. LC/MS (*Condition 1*): R_t = 1.67 min. LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{32}H_{38}N_7O_2$: 552.31; found 552.30.

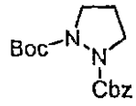
Example 9

Example 9 (TFA salt) was prepared from pyrrolidine **9f** according to the following three-steps sequence: (i) Pyrrolidine **9f** was coupled with (*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetic acid by employing the procedure described for **Example 1** with the exception that the purification of the crude material was conducted according to the procedure described for intermediate **1e**, including the free-basing step; (ii) the deprotection of the Boc group was conducted according to the preparation of intermediate **1f**; and, (iii) the resulting product was coupled with (*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoic acid according to the procedure described for **Example 1**. ^1H NMR (DMSO-d_6 spiked with D_2O, δ = 2.50 ppm, 400 MHz): 8.13-7.85 (m, 10H), 5.29 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.79-4.36 (overlapped 'm' & 'd', J = 6.8 for 'd', 2H), 3.85-3.81 (m, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.33-2.59 (overlapped 'br m' & s, 's' is at 2.67, 9H), 2.56-2.25 (m, 2H), 2.12-2.04 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.48-1.32 (m, 4H), 0.98-0.68 (m, 8H). LC/MS (*Condition 1a*): R_t = 1.80 min. LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{43}H_{54}N_9O_7$: 808.41; found 808.46. LC (*Condition 3 & 4*): >95% homogeneity index.

Example 10

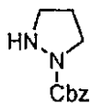


Example 10, Step a



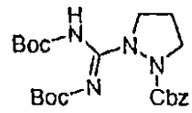
A DMF (24 mL) solution of 1-benzyl 2-*tert*-butyl hydrazine-1,2-dicarboxylate (4.871 g, 18.29 mmol) was added drop-wise over 12 min to an ice-water cooled DMF (45 mL) suspension of NaH (1.63 g, 40.8 mmol). The resulting heterogeneous mixture was stirred for 15 min, and the cooling bath was removed and stirring was continued for 3.5 h. Then, 1,3-dibromopropane (2.5 mL, 24.48 mmol) was added drop-wise over 5 min to the above heterogeneous mixture, at which time a rigorous evolution of gas accompanied by the gradual homogenization of the reaction mixture, was observed. The mixture was stirred for ~18.5 h, excess MeOH was added, and the volatile component was removed in vacuo. The residue was partitioned between CH_2Cl_2 (100 mL) and water (20 mL). The organic layer was washed with water (20 mL), dried ($MgSO_4$), concentrated in vacuo, and the resultant oil was submitted to a Biotage purification (300 g silica gel; 20-50% EtOAc/hexanes) to afford pyrazolidine **10a** as a colorless oil (4.963 g). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.50 ppm, 400 MHz): 7.37-7.30 (m, 5H), 5.17 (br d, J = 12.4, 1H), 5.07 (br d, J = 12.1, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.23-3.09 (m, 2H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.35 (s, 9H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+Na]^+$ $C_{16}H_{22}N_2NaO_4$: 329.15; found 329.23.

Example 10, Step b



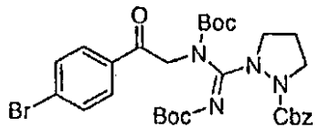
A Dioxane (41 mL) solution of carbamate **10a** (4.96 g, 16.19 mmol) was chilled with ice/water for ~ 3 min, and HCl/dioxane (21 mL of 4.0 N, 84 mmol) was added over ~2 min. The cooling bath was removed immediately after the end of addition and stirring was continued at ambient temperature for 16 h. Removal of the volatile component in vacuo afforded the HCl salt of pyrazolidine **10b** as a white solid (3.848 g). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.50 ppm, 400 MHz): 7.45-7.33 (m, 5H), 5.21 (s, 2H), 3.62 (t, J = 7.1, 2H), 3.37 (t, J = 7.0, 2H), 2.21-2.14 (m, 2H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+Na]^+$ $C_{11}H_{14}N_2NaO_2$: 229.10; found 229.12.

Example 10, Step c



Triethylamine (4.80 mL, 34.4 mmol) was added to a mixture of DMF (26 mL) and pyrazolidine **10b**/HCl (2.353 g, 9.70 mmol) and stirred vigorously for 10 min, followed by a sonication for ~1 min. The resultant heterogeneous mixture was cooled with ice/water bath and treated with 2,2,10,10-tetramethyl-6-thioxo-3,9-dioxa-5,7-diazaundecane-4,8-dione (2.815 g, 10.19 mmol), stirred for 5 min and then $HgCl_2$ (2.95 g, 10.87 mmol) was added in portions over 30 s. Stirring was continued for 5 h while allowing the bath to thaw to 10 °C, and then the bath was removed and stirring was continued for 4 h. The reaction mixture was filtered through a pad of diatomaceous earth (Celite®) and the filtrate was concentrated in vacuo. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 (100 mL) and was washed with water (40 mL, 2x), dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. The residue was submitted to a Biotage purification (300 g silica gel; 20-50% EtOAc/hexanes) to afford guanidine **10c** as a white foam (3.924 g). Note that the E/Z stereochemistry of the product was not determined. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.50 ppm, 400 MHz): 9.61 (br s, 1H), 7.36-7.29 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 3.77 (very broad signal, 2H), 3.26 (very broad signal, 2H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.39/1.37 (two overlapping s, 18H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+Na]^+$ $C_{22}H_{32}N_4NaO_6$: 471.22; found 471.11.

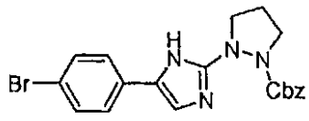
Example 10, Step d



A THF (10 mL) solution of guanidine **10c** (1.452 g, 3.24 mmol) was added drop-wise over 10 min to a THF (20 mL) suspension of NaH (0.14 g of 60% oil dispersion, 3.50 mmol) and the mixture was stirred for 10 min. A mixture of 2-bromo-1-(4-bromophenyl)ethanone (1.883 g, 6.77 mmol) and KI (0.051 g, 0.307 mmol) was added to the above mixture, and stirring of the semi-heterogeneous mixture was continued at ambient temperature for 4 h. The volatile component was removed in vacuo and the residue was partitioned between CH_2Cl_2 (100 mL), water

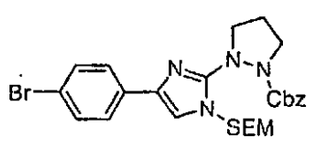
(20 mL) and saturated NH_4Cl (2 mL). The organic layer was dried ($MgSO_4$), concentrated in vacuo and the resultant oil was submitted to a Biotage purification (300 g silica gel; sample was loaded with 20% EtOAc/hexanes; column elution with 20-50% EtOAc/hexanes) to afford ketone **10d** (white foam, 0.910 g) and non-consumed starting material **10c** (0.606 g). The E/Z stereochemistry of the product was not determined. ^1H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.50 ppm, 400 MHz): 7.85/7.76 (overlapping of br s & d, J = 8.3, 4H), 7.42-7.30 (m, 5H), 5.20-4.38 (very broad m, 4H), 4.17-3.70 (very broad m, 2H), 3.30 (app br s, 2H), 2.13 (app br s, 2H), 1.33/1.28 (overlapping s, 18H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{30}H_{38}{}^{81}BrN_4O_7$: 647.19; found 647.25.

Example 10, Step e



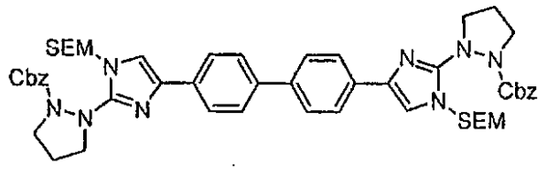
25% TFA/CH_2Cl_2 (28 mL) was added to ketone **10d** (1.846g, 2.86 mmol) and stirred at room temperature for ~21 h. Most of the dichloromethane was removed in vacuo and the residue was treated with MeOH (200 mL) and stirred for 28 h. Most of the volatile component was removed in vacuo and the residue was treated with CH_2Cl_2 (80 mL), water (20 mL) and saturated $NaHCO_3$ solution (10 mL), stirred vigorously for a few minutes and the phases were partitioned. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo and the crude material was purified with a Biotage (240 g silica gel; sample was loaded with 50% EtOAc/hexanes; column eluted with 50-80% EtOAc /hexanes) to afford imidazole **10e** as a white foam (1.138 g). ^1H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.50 ppm, 400 MHz): 11.60/11.53 (overlapping br s, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.39-7.29 (m, 6H), 5.15 (s, 2H), 3.64/3.57 (overlapping m, 4H), 2.04-1.97 (m, 2H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{20}H_{20}{}^{79}BrN_4O_2$: 427.08; found 427.10.

Example 10, Step f



NaH (0.092 g of 60% oil dispersion, 2.30 mmol) was added in one batch to a cooled (ice/water) THF (12.5 mL) solution of imidazole **10e** (0.918 g, 2.148 mmol) and stirred for 10 min. Then SEMCl (0.46 mL, 2.48 mmol) was added drop-wise over 1 min, and stirred at similar temperature for 25 min. The cooling bath was removed and stirring of the reaction mixture was continued for 65 min, and then MeOH (2 mL) was added and a few minutes later the volatile component was removed in vacuo. A silica gel mesh was prepared directly from the crude material and submitted to a Biotage purification (240 g silica gel; 10-20% EtOAc/hexnes) to afford bromide **10f** as a colorless viscous oil (744 mg). Note that the regiochemistry of the SEM group on the imidazole ring was not determined, and was inconsequential for the current purpose. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.50 ppm, 400 MHz): 7.67-7.65 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.3, 2H), 7.34-7.27 (m, 5H), 5.32 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.68 (app t, J = 7.5, 2H), 3.51 (app t, J = 8.1, 2H), 3.37 (app t, J = 6.7, 2H), 2.32-2.25 (m, 2H), 0.82 (app t, J = 8.1, 2H), -0.05 (s, 9H). LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{26}H_{34}{}^{81}BrN_4O_3Si$: 559.16; found 559.04.

Example 10, Step g



A mixture of $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0.0473 g, 0.058 mmol) and dppf (0.0321g, 0.058 mmol) was added to the mixture of bromide **10f** (0.899 g, 1.61 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (0.218 g, 0.857 mmol) and K_2CO_3 (0.2391 g, 1.730 mmol) in DMSO (18 mL). Nitrogen was bubbled through the mixture for 10 min, and then it was heated with an oil bath (~80 °C) for 23 h. After the reaction mixture was allowed to cool to room temperature, it was diluted with CH_2Cl_2 (60 mL) and washed with water (20 mL, 3x). The organic layer was dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. A silica gel mesh was prepared from the resulting crude residue and submitted to a Biotage purification (90 g silica gel; 10-40% EtOAc/hexanes) to afford coupled product **10g** as a light yellow foam (359 mg). Note that the regiochemistry of the SEM group on the imidazole ring was not determined. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ = 7.24 ppm, 400 MHz): 7.77 (d, J = 8.3, 4H), 7.60

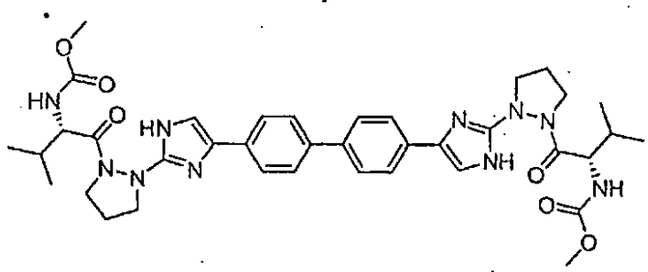
(d, J = 8.6, 4H), 7.35-7.28 (m, 10H), 7.14 (s, 2H), 5.37 (br s, 4H), 5.14 (s, 4H), 3.81 (app t, J = 3.5, 4H), 3.51 (app t, J = 8.2, 4H), 3.45 (app t, J = 7.0, 4H), 2.47 (m, 4H), 0.88 (app t, J = 8.2, 4H), -0.03 (s, 18H). HRMS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{52}H_{67}N_8O_6Si_2$: 955.4717; found 955.4725.

Example 10

A 2:1 (v/v) mixture of TFA/CH_2Cl_2 (3 mL) was added to intermediate **10g** (52.2 mg, 0.055 mmol) and the stirred at room temperature for 19 h. The volatile component was removed in vacuo, and the residue was partitioned between CH_2Cl_2 (30 mL), water (10 mL) and saturated $NaHCO_3$ solution (1 mL). The organic layer was dried ($MgSO_4$), concentrated in vacuo, and the residue was dissolved in DMF and purified with a reverse phase HPLC (MeOH/H_2O/TFA) to afford the TFA salt of **Example 10** as a white foam (16.2 mg). ^1H NMR (DMSO-d_6, δ = 7.24 ppm, 400 MHz): 7.88 (d, J = 9.1, 4H), 7.85 (d, J = 8.8, 4H), 7.77 (s, 2H), 7.40-7.30 (m, 10H), 5.19 (s, 4H), 3.79 (app t, J = 6.8, 4H), 3.71 (m, 4H), 2.19 (m, 4H). LC (*Condition 2 & 3*): >95% homogeneity index. LC/MS (*Condition 1*): R_t = 2.09 min. LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{40}H_{39}N_8O_4$: 695.31; found 695.35.

The free-base form of **Example 10** could be obtained instead by employing the following purification protocol: after the aqueous work up, a silica gel mesh was prepared and submitted to a Biotage purification (silica gel; 30% CH_2Cl_2/EtOAc) to afford **Example 10** as a light yellow solid.

Example 11

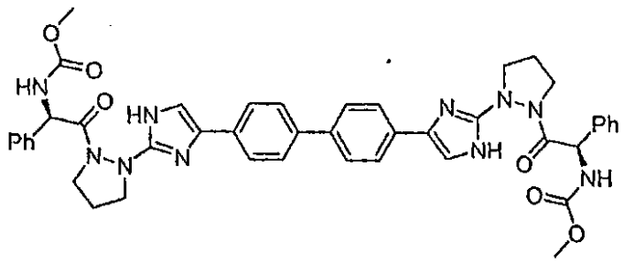


A solution of HCl in EtOH (0.1 mL of ~2.5 M, 0.250 mmol) was added drop-wise over 20 s to a CH_2Cl_2 (2.5 mL) semi-suspension of the free-base form of **Example 10** (59.2 mg, 0.085 mmol) and stirred for 10 min. A suspension of 10% Pd/C (0.012 g) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) was added, followed by MeOH (1.0 mL), and the

mixture was stirred under a balloon of hydrogen for 1.5 h. Additional HCl/EtOH (0.1 mL of 2.5 M, 0.250 mmol) was added and stirring was continued for 1.5 h. The mixture was filtered through a pad of Celite® with the assistance of excess methanol, the filtrate was concentrated, and the resultant material was exposed to high vacuum for 1.5 h and submitted to the next step without characterizations.

(S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoic acid (0.0361 g, 0.206 mmol), DMF (2.5 mL) and DIEA (0.09 mL, 0.515 mmol) were added sequentially to the above crude product, and the resultant mixture was treated with HATU (0.067 g, 0.176 mmol) and stirred at room temperature for 4.3 h. The volatile component was removed in vacuo, and the residue was passed through an MCX column (1g; MeOH wash; 2.0 M NH_3/MeOH elution) and the elute was concentrated in vacuo. The resultant material was dissolved in MeOH and purified with a reverse phase HPLC (MeOH/H_2O/TFA) to afford the TFA salt of **Example 11** (40.5 mg) as an off-white foam. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ = 7.24 ppm, 400 MHz): 7.85 (app s, 8H), 7.74 (br s, 2H), 7.60 (very br m, 2H; exchangeable with D_2O), 4.25 (app br s, 2H), 4.13/3.98 (two overlapping app br s, 4H), 3.52 (s, 6H), 3.34 (app br s, 4H), 2.12 (app br s, 4H), 1.95 (app br s, 2H), 0.89-0.85 (m, 12H). LC (*Condition 3 & 4*): >95% homogeneity index. LC/MS (*Condition 1*): R_t = 1.79 min. LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{38}H_{49}N_{10}O_6$: 741.38; found 741.48.

Example 12



Example 12 (TFA salt) was prepared according to the procedure described for **Example 11** with the exception that (*R*)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylacetic acid was employed in place of (*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoic acid. LC (*Condition 3 & 4*): 95% homogeneity index. LC/MS (*Condition 2*): R_t = 14.4 min. LC/MS: Anal. Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{44}H_{45}N_{10}O_6$: 809.35; found 809.60.

BIOLOGICAL ACTIVITY

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

HCV-neo replicon cells and replicon cells containing mutations in the NS5A region were used to test the currently described family of compounds. The compounds were determined to have more than 10-fold less inhibitory activity on cells containing mutations than wild-type cells. Thus, the compounds of the present disclosure can be effective in inhibiting the function of the HCV NS5A protein and are understood to be as effective in combinations as previously described in application PCT/US2006/022197 and commonly owned WO/O4014852. Further, the compounds of the present disclosure can be effective against the HCV 1b genotype. It should also be understood that the compounds of the present disclosure can inhibit multiple genotypes of HCV. Table 2 shows the EC_{50} (Effective 50% inhibitory concentration) values of representative compounds of the present disclosure against the HCV 1b genotype. In one embodiment, compounds of the present disclosure are inhibitory versus 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, and 5a genotypes. EC_{50} values against HCV 1b are as follows: A = >100 nM; B = 1-99 nM; C = 101-999 pM; and D = 0.7-100 pM.

Table 2

Example	*1b EC_{50} in μM*	*1b EC_{50} in Range*	*Name*
1	0.000003	D	methyl ((1S)-1-(((5S)-5-(5-(4'-(2-((3S)-2-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-1-methyl-3-pyrazolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-4-biphenylyl)-1H-imidazol-

			2-yl)-2-methyl-1-pyrazolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate
2		D	dimethyl (4,4'-biphenyldiylbis(1H-imidazole-4,2-diyl((5S)-2-methyl-5,1-pyrazolidinediyl)((1S)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,1-ethanediyl)))biscarbamate
3		D	dimethyl (4,4'-biphenyldiylbis(1H-imidazole-5,2-diyl((5S)-2-methyl-5,1-pyrazolidinediyl)((2S)-1-oxo-1,2-butanediyl)))biscarbamate
4		D	methyl ((1R)-2-((5S)-5-(5-(4'-(2-((3S)-2-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-2-phenylacetyl)-1-methyl-3-pyrazolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-4-biphenylyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-1-pyrazolidinyl)-2-oxo-1-phenylethyl)carbamate
5		D	dimethyl (4,4'-biphenyldiylbis(1H-imidazole-5,2-diyl((5S)-2-methyl-5,1-pyrazolidinediyl)((1R)-2-oxo-1-phenyl-2,1-ethanediyl)))biscarbamate
6		D	methyl ((1S)-1-(((5S)-5-(4-(4'-

			(2-((3S)-2-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl)-1-methyl-3-pyrazolidinyl)-1H-imidazol-4-yl)-4-biphenylyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-1-pyrazolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate
7		D	dimethyl (4,4'-biphenyldiylbis((4-chloro-1H-imidazole-5,2-diyl)((5S)-2-methyl-5,1-pyrazolidinediyl)((2S)-1-oxo-1,2-butanediyl)))biscarbamate
7.1	0.0000008	D	methyl ((1S)-1-(((5S)-5-(4-chloro-5-(4'-(4-chloro-2-((3S)-2-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-1-methyl-3-pyrazolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-4-biphenylyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-1-pyrazolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate
8	0.00020	C	methyl ((1S)-1-(((5S)-5-(5-(4-((4-(2-((3S)-2-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-1-methyl-3-pyrazolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)ethynyl)phenyl)-1H-

			imidazol-2-yl)-2-methyl-1-pyrazolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate
9		D	methyl ((1S)-1-(((5S)-5-(5-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)-4-biphenylyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-1-pyrazolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate
10		B	dibenzyl 2,2'-(4,4'-biphenyldiylbis(1H-imidazole-4,2-diyl))di(1-pyrazolidinecarboxylate)
11	<0.0137	≤B	methyl ((1S)-1-((2-(4-(4'-(2-(2-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-1-pyrazolidinyl)-1H-imidazol-4-yl)-4-biphenylyl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrazolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate
12		C	dimethyl (4,4'-biphenyldiylbis(1H-imidazole-

			4,2-diyl-2,1-pyrazolidinediyl((1R)-2-oxo-1-phenyl-2,1-ethanediyl)))biscarbamate

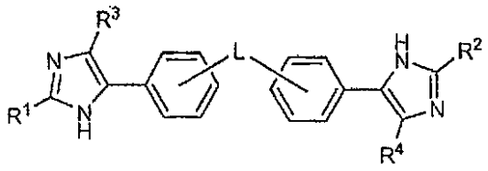
It will be evident to one skilled in the art that the present disclosure is not limited to the foregoing illustrative examples, and that it can be embodied in other specific forms without departing from the essential attributes thereof. It is therefore desired that the examples be considered in all respects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

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

CLAIMS

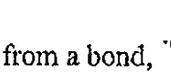
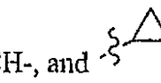
WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of Formula (I)

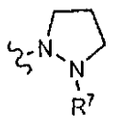


(I),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

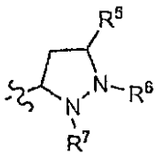
L is selected from a bond,  , -HC=CH-, and  ;

R^1 and R^2 are



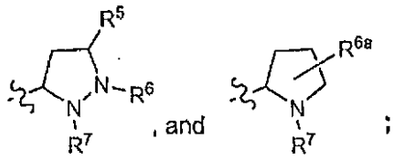
; or

R^1 is



and

R^2 is selected from



wherein " " denotes the point of attachment to the parent molecule;

R^3 and R^4 are independently selected from hydrogen and halo;

each R^5 is independently selcted from hydrogen and alkyl;

each R^6 is independently selected from hydrogen and alkyl;

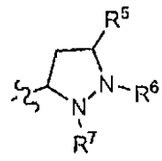
R^{6a} is hydrogen or alkyl, wherein the alkyl can optionally form a fused three-membered ring with an adjacent carbon atom;

each R^7 is independently selected from hydrogen and $-C(O)R^8$; and

each R^8 is independently selected from alkoxy, alkyl, arylalkoxy, arylalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, (NR^cR^d)alkenyl, and (NR^cR^d)alkyl.

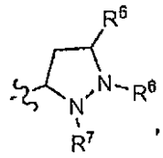
2. A compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein L is a bond.

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

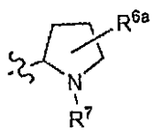


and

R^2 is selected from



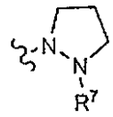
, and



;

4. A compound of claim 3, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^5 is hydrogen, R^6 is methyl, and R^{6a} is alkyl, wherein the alkyl forms a fused three-membered ring with an adjacent carbon.

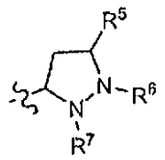
5. A compound of claim 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 and R^2 are each



.

6. A compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein L is  .

7. A compound of claim 6, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 and R^2 are each



8. A compound of claim 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^5 is hydrogen and R^6 is methyl.

9. A compound selected from

methyl ((1S)-1-(((5S)-5-(5-(4'-(2-((3S)-2-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-1-methyl-3-pyrazolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-4-biphenylyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-1-pyrazolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;

dimethyl (4,4'-biphenyldiylbis(1H-imidazole-4,2-diyl((5S)-2-methyl-5,1-pyrazolidinediyl)((1S)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,1-ethanediyl)))biscarbamate;

dimethyl (4,4'-biphenyldiylbis(1H-imidazole-5,2-diyl((5S)-2-methyl-5,1-pyrazolidinediyl)((2S)-1-oxo-1,2-butanediyl)))biscarbamate;

methyl ((1R)-2-((5S)-5-(5-(4'-(2-((3S)-2-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-2-phenylacetyl)-1-methyl-3-pyrazolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-4-biphenylyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-1-pyrazolidinyl)-2-oxo-1-phenylethyl)carbamate;

dimethyl (4,4'-biphenyldiylbis(1H-imidazole-5,2-diyl((5S)-2-methyl-5,1-pyrazolidinediyl)((1R)-2-oxo-1-phenyl-2,1-ethanediyl)))biscarbamate;

methyl ((1S)-1-(((5S)-5-(4-(4'-(2-((3S)-2-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl)-1-methyl-3-pyrazolidinyl)-1H-imidazol-4-yl)-4-biphenylyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-1-pyrazolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;

dimethyl (4,4'-biphenyldiylbis((4-chloro-1H-imidazole-5,2-diyl)((5S)-2-methyl-5,1-pyrazolidinediyl)((2S)-1-oxo-1,2-butanediyl)))biscarbamate;

methyl ((1S)-1-(((5S)-5-(5-(4-((4-(2-((3S)-2-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-1-methyl-3-pyrazolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)ethynyl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-1-pyrazolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;

methyl ((1S)-1-(((5S)-5-(5-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)-4-biphenylyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-1-pyrazolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;

dibenzyl 2,2'-(4,4'-biphenyldiylbis(1H-imidazole-4,2-diyl))di(1-pyrazolidinecarboxylate);

methyl ((1S)-1-((2-(4-(4'-(2-(2-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-1-pyrazolidinyl)-1H-imidazol-4-yl)-4-biphenylyl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrazolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;

dimethyl (4,4'-biphenyldiylbis(1H-imidazole-4,2-diyl-2,1-pyrazolidinediyl((1R)-2-oxo-1-phenyl-2,1-ethanediyl)))biscarbamate; and,

methyl ((1S)-1-(((5S)-5-(4-chloro-5-(4'-(4-chloro-2-((3S)-2-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-1-methyl-3-pyrazolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-4-biphenylyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-1-pyrazolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate.

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

11. The composition of claim 10 further comprising one or two additional compounds having anti-HCV activity.

12. The composition of claim 11 wherein at least one of the additional compounds is an interferon or a ribavirin.

13. The composition of claim 12 wherein the interferon is selected from interferon alpha 2B, pegylated interferon alpha, consensus interferon, interferon alpha 2A, and lymphoblastiod interferon tau.

14. The composition of claim 11 wherein at least one of the additional compounds is selected from interleukin 2, interleukin 6, interleukin 12, a compound that enhances the development of a type 1 helper T cell response, interfering RNA, anti-sense RNA, Imiqimod, ribavirin, an inosine 5'-monophospate dehydrogenase

inhibitor, amantadine, and rimantadine.

15. The composition of claim 11 wherein at least one of the additional compounds is effective to inhibit the function of a target selected from HCV metalloprotease, HCV serine protease, HCV polymerase, HCV helicase, HCV NS4B protein, HCV entry, HCV assembly, HCV egress, HCV NS5A protein, and IMPDH for the treatment of an HCV infection.

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

17. The method of claim 16 further comprising administering one or two additional compounds having anti-HCV activity prior to, after or simultaneously with the compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

18. The method of claim 17 wherein at least one of the additional compounds is an interferon or a ribavirin.

19. The method of claim 18 wherein the interferon is selected from interferon alpha 2B, pegylated interferon alpha, consensus interferon, interferon alpha 2A, and lymphoblastiod interferon tau.

20. The method of claim 17 wherein at least one of the additional compounds is selected from interleukin 2, interleukin 6, interleukin 12, a compound that enhances the development of a type 1 helper T cell response, interfering RNA, anti-sense RNA, Imiqimod, ribavirin, an inosine 5'-monophospate dehydrogenase inhibitor, amantadine, and rimantadine.

21. The method of claim 17 wherein at least one of the additional compounds is effective to inhibit the function of a target selected from HCV metalloprotease, HCV serine protease, HCV polymerase, HCV helicase, HCV NS4B portein, HCV entry, HCV assembly, HCV egress, HCV NS5A protein, and IMPDH for the treatment of

an HCV infection.

TRADUCCIÓN SOLICITUD

INHIBIDORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

REFERENCIA A SOLICITUDES DE PATENTE RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos número de serie 61/167,989 presentada el 9 de abril de 2009.

CAMPO DE LA DESCRIPCIÓN

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

ANTECEDENTES DE LA DESCRIPCIÓN

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

El actual tratamiento de referencia para el VHC, que emplea una combinación de interferón pegilado y ribavirina, presenta una tasa de éxito subóptima para conseguir una respuesta vírica mantenida y provoca numerosos efectos secundarios. Por lo tanto, existe una clara y percibida necesidad desde hace mucho tiempo, de desarrollar terapias eficaces para

cubrir esta necesidad médica no satisfecha.

El VHC es un virus de ARN de polaridad positiva. Basándose en una comparación de la secuencia de aminoácidos deducida y la gran similitud en la región 5' no traducida, el VHC ha sido clasificado como un género diferente de la familia Flaviviridae. Todos los miembros de la familia Flaviviridae presentan viriones encapsulados que contienen un genoma de ARN de polaridad positiva que codifica todas las proteínas específicas del virus conocidas mediante traducción de un marco de lectura abierto, ininterrumpido y único.

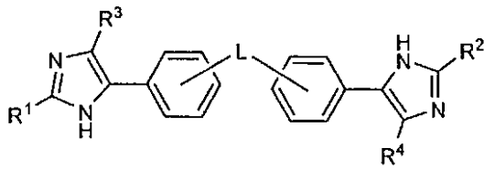
Se encuentra una heterogeneidad considerable en la secuencia de nucleótidos y de aminoácidos codificados en todo el genoma del VHC debido a la alta tasa de errores de la ARN polimerasa dependiente de ARN que carece de capacidad correctora. Se han caracterizado al menos seis genotipos principales, y se han descrito más de 50 subtipos distribuidos por todo el mundo. La significación clínica de la heterogeneidad genética del VHC ha demostrado una propensión a la aparición de mutaciones durante el tratamiento con monoterapia, por lo tanto es deseable el uso de otras opciones de tratamiento. El posible efecto modulador de los genotipos sobre la patogénesis y terapia sigue sin comprenderse.

El genoma de ARN monocatenario de VHC tiene una longitud de aproximadamente 9500 nucleótidos y tiene un único marco de lectura abierto (ORF) que codifica una única poliproteína grande de aproximadamente 3000 aminoácidos. En las células infectadas, esta poliproteína es escindida en múltiples sitios por proteasas celulares y víricas para producir las proteínas estructurales y no estructurales (NS). En el caso de VHC, la generación de proteínas no estructurales maduras (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, y NS5B)

es llevada a cabo por dos proteasas víricas. Se cree que la primera es una metaloproteasa y escinde la unión entre NS2 y NS3; la segunda es una serina proteasa contenida en la región del extremo N de NS3 (también denominada en el presente documento proteasa NS3) y actúa de mediadora de todas las posteriores escisiones aguas abajo de NS3, tanto en cis, en el sitio de escisión de NS3 y NS4A, como en trans, para el resto de los sitios NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B. La proteína NS4A parece desempeñar varias funciones, ya sea actuando de cofactor para la proteasa NS3 como ayudando en la localización en la membrana de NS3 y otros componentes de las replicasas víricas. Para la adecuada actividad de proteasa es necesaria la formación de un complejo NS3-NS4A lo que supone una eficacia proteolítica mayor de los eventos de escisión. La proteína NS3 también muestra actividades de nucleósido trifosfatasa y ARN helicasa. NS5B (también denominada VHC polimerasa) es una ARN polimerasa dependiente de ARN que está implicada en la replicación de VHC con otras proteínas de VHC, entre otras NS5A, en un complejo de replicasa.

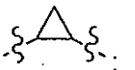
Se desean compuestos útiles para tratar pacientes infectados por VHC que inhiban de forma selectiva la replicación viral del VHC. En particular, son deseables compuestos que son eficaces para inhibir la función de la proteína NS5A. La proteína NS5A de VHC se describe, por ejemplo, en las siguientes referencias: S. L. Tan, et al., *Virology*, 284:1-12 (2001); K.-J. Park, et al., *J. Biol. Chem.*, 30711-30718 (2003); T. L. Tellinghuisen, et al., *Nature*, **435**, 374 (2005); R. A. Love, et al., *J. Virol*, **83**, 4395 (2009); N. Appel, et al., *J. Biol. Chem.*, **281**, 9833 (2006); L. Huang, *J. Biol. Chem.*, **280**, 36417 (2005); C. Rice, et al., documento WO2006093867.

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

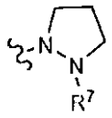


(I),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

L se selecciona de un enlace,  , -HC=CH- y  ;

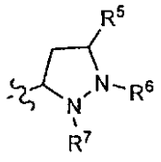
R^1 y R^2 son



;

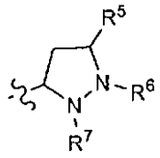
o

R^1 es

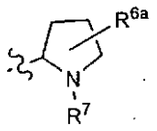


y

R^2 se selecciona de



y



;

en las que " ~ " denota el punto de unión a la molécula principal;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno y halo;

cada R^5 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo;

cada R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo;

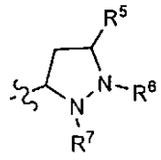
R^{6a} es hidrógeno o alquilo, pudiendo formar el alquilo opcionalmente un

anillo de tres miembros condensado con un átomo de carbono adyacente;

cada R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno y $-C(O)R^8$; y

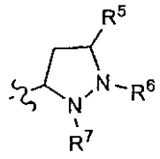
cada R^8 se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilalcoxi, arilalqiulo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, (NR^cR^d)alquenilo y (NR^cR^d)alquilo.

En una primera realización del primer aspecto, la presente revelación proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que L es un enlace. En una segunda realización del primer aspecto, R^1 es

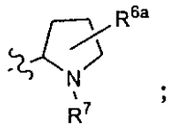


y

R^2 se selecciona de



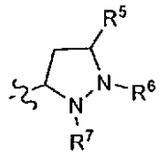
y



;

En una tercera realización del primer aspecto, R^5 es hidrógeno, R^6 es metilo y R^{6a} es alquilo, pudiendo el alquilo formar un anillo de tres miembros condensado con un átomo de carbono adyacente.

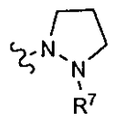
En una cuarta realización del primer aspecto, la presente revelación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que L es un enlace, R^1 y R^2 son cada uno



;

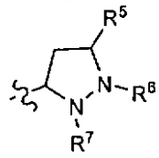
cada R^5 es hidrógeno, cada R^6 es metilo; y cada R^4 es cloro.

En una quinta realización del primer aspecto, la presente revelación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que L es un enlace y R^1 y R^2 son cada uno



En una sexta realización del primer aspecto, la presente revelación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que L es  .

En una séptima realización, R^1 y R^2 son cada uno



En una octava realización, R^5 es hidrógeno y R^6 es metilo.

En un segundo aspecto la presente revelación proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una primera realización del segundo aspecto la composición comprende además uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad contra el VHC. En una segunda realización del segundo aspecto, al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina. En una tercera realización el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2A e interferón linfoblastoide tau.

En una cuarta realización del segundo aspecto la presente revelación

proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad contra el VHC, seleccionándose al menos uno de los compuestos adicionales de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una reapuesta de linfocitos T auxiliares tipo 1, ARN interferente, ARN antisentido, Imiqimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

En una quinta realización del segundo aspecto la presente revelación proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad contra el VHC, siendo al menos uno de los compuestos adicionales eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada de metaloproteinasa de VHC, serina proteasa de VHC, polimerasa de VHC, helicasa de VHC, proteína NS4B de VHC, entrada de VHC, ensamblaje de VHC, salida de VHC, proteína NS5A de VHC y IMPDH para el tratamiento de una infección por VHC.

En un tercer aspecto la presente revelación proporciona un procedimiento de tratamiento de una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una primera realización del tercer aspecto el procedimiento comprende además administrar uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad contra el VHC antes, después o de forma simultánea con el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una

segunda realización del tercer aspecto, al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina. En una tercera realización del tercer aspecto, el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2A e interferón tau linfoblastoide.

En una cuarta realización del tercer aspecto, la presente revelación proporciona un procedimiento de tratamiento de una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad contra el VHC antes, después o de forma simultánea con el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seleccionándose al menos uno de los compuestos adicionales de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocitos T auxiliares tipo 1, ARN interferente, ARN antisentido, Imiqimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

En una quinta realización del tercer aspecto, la presente revelación proporciona un procedimiento de tratamiento de una infección por VHC en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad contra el VHC antes, después o de forma simultánea con el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, siendo al menos uno de los compuestos adicionales eficaz para inhibir la función de una diana

seleccionada de metaloproteinasa de VHC, serina proteasa de VHC, polimerasa de VHC, polimerasa de VHC, helicasa de VHC, proteína NS4B de VHC, entrada de VHC, ensamblaje de VHC, salida de VHC, proteína NS5A de VHC y IMPDH para el tratamiento de una infección por VHC.

Otras realizaciones de la presente revelación pueden comprender combinaciones adecuadas de dos o más de las realizaciones y/o aspectos revelados en la presente memoria.

Otras realizaciones y aspectos de la revelación serán evidentes de acuerdo con la descripción proporcionada a continuación.

Los compuestos de la presente revelación también existen como tautómeros; por tanto la presente revelación también incluye formas tautoméricas.

La descripción de la presente revelación en el presente documento debería interpretarse de forma congruente con las leyes y principios de los enlaces químicos.

Debe entenderse que los compuestos que incluye la presente revelación son los que son adecuadamente estables para usar como agente farmacéutico.

Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable (por ejemplo, R^5, R^6 y R^6) en una posición particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en cualquier otra parte de dicha molécula.

Todas las patentes, solicitudes de patente y referencias de la bibliografía citadas en la memoria descriptiva se incorporan al presente documento por referencia en su totalidad. En el caso de incoherencias, prevalecerá la presente revelación, incluidas las definiciones.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, los siguientes

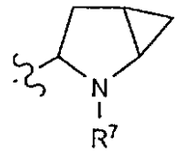
términos tienen los significados indicados:

Tal como se usa en el presente documento, las formas en singular "uno", "una", y "la" "el" incluyen las referencias en plural a no ser que el contexto claramente indique lo contrario.

A no ser que se indique de otro modo, todos los grupos arilo, cicloalquilo y heterociclilo de la presente revelación pueden estar sustituidos como se describe en cada una de sus respectivas definiciones. Por ejemplo, la parte arilo de un grupo arilalquilo puede estar sustituida como se describe en la definición del término "arilo".

El término "alcoxi," tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular principal a través de un átomo de oxígeno.

El término "alquilo," tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo derivado de un grupo hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono. En los compuestos de la presente revelación, cuando R^{6a} es alquilo, cada alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros condensado con un átomo de carbono adyacente proporcionando la estructura mostrada a continuación:



El término "arilo," tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo fenilo o un sistema de anillo bicíclico condensado en el que uno o ambos de los anillos es un grupo fenilo. Los sistemas de anillo bicíclico

condensado están constituidos por un grupo fenilo condensado con un anillo carbocíclico aromático o no aromático de cuatro a seis miembros. Los grupos arilo de la presente revelación pueden estar unidos al resto molecular principal a través de cualquier átomo de carbono sustituible en el grupo. Ejemplos representativos de grupos arilo incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, indanilo, indenilo, naftilo, fenilo y tetrahidronaftilo. Los grupos arilo de la presente revelación están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^xR^y$, (NR^xR^y)alquilo, oxo y $-P(O)OR_2$, donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo; y donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo está no sustituida y donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el heterociclilo y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro.

El término "arilalquilo," tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos arilo. La parte alquilo del arilalquilo está además opcionalmente sustituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente de alcoxi, alquilcarboniloxi, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxi y $-NR^cR^d$, estando el heterociclilo además opcionalmente sustituido con uno o dos

sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo no sustituido, arilalcoxi no sustituido, arilalcoxicarbonilo no sustituido, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, $-NR^xR^y$ y oxo.

El término "cicloalquilo," tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado saturado monocíclico que tiene de tres a siete átomos y ningún heteroátomo. Ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo de la presente revelación están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro y $-NR^xR^y$, estando el arilo y el heterociclilo además opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi y nitro.

El término "heterociclilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un anillo de cuatro, cinco, seis o siete miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de cuatro miembros no tiene ningún doble enlace, el anillo de cinco miembros tiene de ninguno a dos dobles enlaces y los anillos se seis y siete miembros tienen de ninguno a tres dobles enlaces. El término "heterociclilo" también incluye grupos bicíclicos en los que el anillo heterociclilo está condensado con otro grupo heterociclilo monocíclico o un anillo carbocíclico aromático o no aromático de cuatro a seis miembros; así como grupos bicíclicos con puente tales como 7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-ilo, 2-azabiciclo[2.2.2]oct-2-ilo y 2-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo. Los grupos heterociclilo

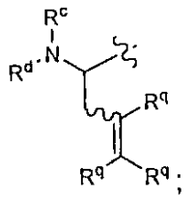
de la presente revelación pueden estar unidos al resto molecular principal a través de cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno en el grupo. Ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, benzotienilo, furilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinolinilo, tiazolilo, tienilo y tiomorfolinilo. Los grupos heterociclilo de la presente revelación están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente de alquenilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^xR^y$, (NR^xR^y)alquilo y oxo, donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo está no sustituida y donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el segundo grupo heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro.

El término "heterociclilalquilo," tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos heterociclilo. La parte alquilo del heterociclilalquilo está además opcionalmente sustituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente de alcoxi, alquilcarboniloxi, arilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi y $-NR^cR^d$, estando el arilo además opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo no sustituido,

arilalcoxi no sustituido, arilalcoxicarbonilo no sustituido, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi y $-NR^xR^y$.

El término "$-NR^cR^d$," tal como se usa en la presente memoria, se refiere a dos grupos, R^c y R^d, que están unidos al resto molecular principal a través de un átomo de nitrógeno. R^c y R^d se seleccionan independientemente de hidrógeno, alqueniloxicarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxicarbonilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquiloxicarbonilo, cicloalquilsulfonilo, formilo, haloalcoxicarbonilo, heterociclilo, heterociclilalcoxicarbonilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, (NR^eR^f)alquilo, (NR^eR^f)alquilcarbonilo, (NR^eR^f)carbonilo, (NR^eR^f)sulfonilo, -C(NCN)OR' y $-C(NCN)NR^xR^y$, donde R' se selecciona de alquilo y fenilo no sustituido y donde la parte alquilo del arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el heterociclilalquilo y el heterociclilalquilcarbonilo están además opcionalmente sustituidos con un grupo $-NR^eR^f$; y donde el arilo, la parte arilo del arilalcoxicarbonilo, el arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el arilcarbonilo, el ariloxicarbonilo y el arilsulfonilo, el heterociclilo y la parte heterociclilo del heterociclilalcoxicarbonilo, el heterociclilalquilo, el heterociclilalquilcarbonilo, el heterociclilcarbonilo y el heterocicliloxicarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro.

El término "(NR^cR^d)alquenilo, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a



en la que R^c y R^d son como se definen en la presente memoria y cada uno de R^q es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3}.

El término "(NR^cR^d)alquilo," tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o dos grupos $-NR^cR^d$. La parte alquilo del (NR^cR^d)alquilo está además opcionalmente sustituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados de alcoxi, alcoxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilsulfanilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi y (NR^eR^f)carbonilo; estando el heterociclilo además opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro.

El término "$-NR^eR^f$," tal como se usa en la presente memoria, se refiere a dos grupos, R^e y R^f, que están unidos al resto molecular principal a través de un átomo de nitrógeno. R^e y R^f se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo no sustituido, arilalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, (cicloalquil)alquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido, heterociclilalquilo no sustituido, (NR^xR^y)alquilo y (NR^xR^y)carbonilo.

El término "$-NR^xR^y$," tal como se usa en la presente memoria, se refiere a dos grupos, R^x y R^y, que están unidos al resto molecular principal a través de un átomo de nitrógeno. R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo no sustituido, arilalcoxicarbonilo no sustituido, arilalquilo no sustituido, cicloalquilo no

sustituido, heterociclilo no sustituido y ($NR^{x'}R^{y'}$)carbonilo, seleccionándose $R^{x'}$ y $R^{y'}$ independientemente de hidrógeno y alquilo.

Existen centros asimétricos en los compuestos de la presente revelación. Estos centros se designan con los símbolos "R" o "S", dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Debe entenderse que la revelación engloba todas las formas isoméricas estereoquímicas, o sus mezclas, que poseen la capacidad de inhibir NS5A. Pueden prepararse estereoisómeros individuales de los compuestos sintéticamente a partir de materiales iniciales comercialmente disponibles que contienen centros quirales o por preparación de mezclas de productos enantioméricos seguido de separación como por ejemplo conversión a una mezcla de diastereómeros seguido de separación o recristalización, técnicas cromatográficas o separación directa de enantiómeros en columnas cromatográficas quirales. Los compuestos iniciales de estereoquímica particular o bien están comercialmente disponibles o pueden prepararse y resolverse mediante técnicas conocidas en la técnica.

Ciertos compuestos de la presente revelación también pueden existir en formas con conformación estable que puedan separarse. La asimetría de torsión debida a una rotación restringida en torno a un enlace único asimétrico, por ejemplo debido a impedimentos estéricos o a tensión anular, puede permitir la separación de los diferentes confórmeros. La presente revelación incluye cada uno de los isómeros conformacionales de estos compuestos y sus mezclas.

La expresión "compuestos de la presente revelación" y expresiones equivalentes, pretenden incluir compuestos de Fórmula (I), y sus enantiómeros,

diastereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables. De forma similar, las referencias a los intermedios se pretende que engloben sus sales cuando el contexto lo permita.

Se pretende que la presente revelación incluya todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. Como ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C. Los compuestos marcados con isótopos de la invención generalmente se pueden preparar por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado con isótopo apropiado en lugar del reactivo no marcado que se emplea en otros casos. Dichos compuestos pueden tener una diversidad de usos potenciales, por ejemplo como patrones y reactivos para determinar la actividad biológica. En el caso de los isótopos estables, dichos compuestos pueden tener el potencial de modificar favorablemente propiedades biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

Los compuestos de la presente revelación pueden existir en forma de sales farmacéuticamente aceptables. El término "sal farmacéuticamente aceptable," tal como se usa en el presente documento, representa sales o formas zwiteriónicas de los compuestos de la presente descripción que son solubles o dispersables en agua o aceite, que sean, según el alcance del criterio médico leal, adecuados para usar en contacto con los tejidos de los pacientes sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación correspondiente a una proporción beneficio/riesgo

razonable y que sea eficaz para el uso que se pretenda. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos o por separado haciendo reaccionar un átomo de nitrógeno adecuado con un ácido adecuado. Sales de adición de ácidos representativas incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canfosulfonato; digluconato, dihidrobromuro, dihidrocloruro, dihidroyoduro, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, fumarato, hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, mesitilenosulfonato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilproprionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato y undecanoato. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos como por ejemplo clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico y ácidos orgánicos como por ejemplo oxálico, maleico, succínico y cítrico.

Las sales de adición básicas pueden prepararse durante la etapa de aislamiento y purificación finales de los compuestos haciendo reaccionar un grupo carboxi con una base adecuada como por ejemplo el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico o con amoniaco o una amina primaria, secundaria o terciaria orgánica. Los cationes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, así como cationes de amina cuaternario no tóxicos tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-

dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, diciclohexilamina, procaína, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina y N,N'-dibenciletilendiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, y piperazina.

Cuando es posible que, para uso en terapia, se puedan administrar cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula (I), así como sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma de compuestos químicos en bruto, es posible presentar el ingrediente activo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la revelación proporciona además composiciones farmacéuticas que incluyen cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz," tal como se usa en la presente memoria, se refiere a la cantidad total de cada ingrediente activo que es suficiente para mostrar un beneficio significativo al paciente, por ejemplo, una reducción de la carga viral. Cuando se aplica a un principio activo individual, administrado solo, el término se refiere a ese ingrediente solo. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que provoca el efecto terapéutico, ya se administren combinados, en serie o de forma simultanea. Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, son como se han descrito antes. Los vehículo(s), diluyente(s) o excipiente(s) deben ser aceptables en el sentido de que sean compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no sean perjudiciales para el receptor de los mismos. De

acuerdo con otro aspecto de la presente revelación se proporciona también un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del criterio médico habitual, adecuados para usar en contacto con los tejidos de pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación proporcionado con una relación beneficio/riesgo razonable, y son eficaces para su uso deseado.

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas monodosis que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por monodosis. En una monoterapia para la prevención y tratamiento de enfermedad mediada por VHC son típicos niveles de dosis que varían de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 250 miligramos por kilogramo ("mg/kg") de peso corporal por día, con preferencia de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día de los compuestos de la presente revelación. Habitualmente, las composiciones farmacéuticas de la presente revelación se administrarán desde aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces al día o de forma alternativa, en forma de infusión continua. Dicha administración puede usarse como terapia crónica o aguda. La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales de vehículo para producir una única forma farmacéutica variará dependiendo de la afección que se esté tratando, de la gravedad de la afección, del tiempo de

administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del compuesto empleado, la duración del tratamiento, y la edad, sexo, peso y afección del paciente. Las formulaciones monodosis son las que contienen una dosis o subdosis diaria, tal como se indica anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de las mismas de un principio activo. El tratamiento se puede iniciar con pequeñas dosis sustancialmente menores que la dosis óptima del compuesto. Después, la dosis se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias dadas. En general, el compuesto se administra, de la forma más deseable a un nivel de concentración que generalmente conseguirá resultados antiviralmente eficaces sin provocar efectos secundarios dañinos ni perjudiciales.

Cuando las composiciones de esta revelación comprenden una combinación de un compuesto de la presente revelación y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional habitualmente están presentes a niveles de dosis de aproximadamente 10 a 150%, y más preferentemente entre aproximadamente 10 y 80% de la dosis que normalmente se administra en una pauta de monoterapia.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo por vía oral (que incluye bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (que incluye bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (que incluye inyecciones o infusiones subcutánea, intracutánea, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intrasternal, intratecal, intralesional, intravenosa o intradérmica). Dichas formulaciones pueden prepararse mediante cualquier procedimiento conocido

en la técnica de la farmacia, por ejemplo asociando el principio activo con los vehículo(s) o excipiente(s). Son preferentes la administración oral o la administración mediante inyección.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden presentarse en forma de unidades separadas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles, emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones de agua en aceite.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente medicamentoso activo puede combinarse con un vehículo inerte, oral, no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan moliendo el compuesto a un tamaño adecuado y mezclando con un vehículo farmacéutico molido de forma similar tal como un carbohidrato comestible, como por ejemplo, almidón o manitol. También puede haber presentes aromas, conservantes, dispersantes y agentes colorantes.

Las cápsulas se elaboran preparando una mezcla en polvo, tal como se describe anteriormente, y cargando vainas de gelatina formadas. Pueden añadirse deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. También puede añadirse un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato cálcico o carbonato sódico para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden

incorporarse aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados a la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto, o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y similares. Los lubricantes que se usan en estas formas farmacéuticas incluyen oleato sódico, cloruro sódico, y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana, y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o formando pepitas, añadiendo un lubricante y disgregante y dándole forma de comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto pulverizado de forma adecuada con un diluyente o base tal como se describe anteriormente, y de forma opcional, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina, o polivinilpirrolidona, un retardante de la solución tal como parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humedeciendo con un aglutinante tal como sirope, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y haciéndolos pasar por un tamiz. Como alternativa al granulado, la mezcla en polvo puede pasarse por la máquina de comprimidos produciendo pepitas de forma imperfecta que se descomponen en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para evitar que se peguen al comprimido formando moldes mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime después en forma de comprimidos. Los compuestos de la presente revelación

también pueden combinarse con un vehículo inerte fluido y darles forma de comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulado o formación de pellas. Puede proporcionarse un recubrimiento protector transparente u opaco formado por una capa sellante de laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento pulido de cera. Pueden añadirse tintes a estos recubrimientos para distinguir entre las diferentes monodosis.

Los líquidos orales como soluciones, jarabes y elixires pueden prepararse en forma monodosis de forma que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa aromatizada de forma adecuada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes de isostearilo etoxilados y éteres de polioxietilen sorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

Cuando sea apropiado, pueden microencapsularse las composiciones monodosis para la administración oral. La formulación también puede prepararse para prolongar o mantener la liberación como por ejemplo recubriendo o embebiendo el material en forma de partículas en polímeros, cera o similares.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar también en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol,

estearilamina, o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables también se pueden liberar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos para fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspartamidafenol, o poli(óxido de etileno)polilisina sustituido con restos palmitoilo. Además, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables de utilidad para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, polépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque anfipáticos de hidrogeles .

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica se pueden presentar como parches discretos destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período prolongado de tiempo. Por ejemplo, el ingrediente activo puede liberarse del parche por iontoforesis como se describe de forma general en *Pharmaceutical Research* 1986, 3(6), 318.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica pueden formularse en forma de ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden presentarse en forma de supositorios o de enemas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal

en las que el vehículo es un sólido incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partículas de por ejemplo en el intervalo de 20 a 500 micrómetros que se administra en la forma en que se toma rape, es decir, por inhalación rápida a través de la vía nasal desde un recipiente de polvo mantenido próximo a la nariz. Formulaciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para administración como una pulverización nasal o como gotas nasales incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación incluyen polvos o pulverizaciones de partículas finas, que pueden generarse por medio de diversos tipos de aerosoles, nebulizadores o insufladores presurizados dosificados.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden presentarse en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en forma de pulverizador.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacterioestáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor que se pretenda; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en envases monodosis o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en estado liofilizado que requiera únicamente la adición de vehículo líquido estéril, por ejemplo agua inyectable, antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables inmediatas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Debe entenderse que además de los ingredientes que se mencionan de forma particular anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica dependiendo del tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para la administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

El término "paciente" incluye seres humanos y otros animales.

El término "tratamiento" se refiere a: (i) prevenir la aparición de una enfermedad, trastorno o estado patológico en un paciente que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o estado patológico pero al que todavía no se le ha diagnosticado que lo tiene; (ii) inhibir la enfermedad, trastorno o estado patológico, es decir, detener su desarrollo; y (iii) aliviar la enfermedad, trastorno o estado patológico, es decir, causando la regresión de la enfermedad, trastorno y/o estado patológico.

Los compuestos de la presente revelación también se pueden administrar con una ciclosporina, por ejemplo, ciclosporina A. Ciclosporina A ha demostrado ser activa contra el VHC en ensayos clínicos (*Hepatology* 2003, *38*, 1282; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004, *313*, 42; *J. Gastroenterol.* 2003, *38*, 567).

La Tabla 1 a continuación enumera algunos ejemplos ilustrativos de compuestos que se pueden administrar con los compuestos de la presente revelación. Los compuestos de la revelación se pueden administrar con otros compuestos activos contra VHC en terapia de combinación, bien de forma conjunta o por separado o combinando los compuestos para formar una composición.

Tabla 1

Nombre comercial	*Clase fisiológica*	*Tipo de inhibidor o diana*	*Compañía suministradora*
NIM811		Inhibidor de ciclofilina	Novartis
Zadaxin		Immunomodulador	Sciclone
Suvus		Azul de metileno	Bioenvision
Actilon (CPG10101)		Agonista de TLR9	Coley
Batabulin (T67)	Anticanceroso	Inhibidor de β-tubulina	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	Antiviral	Antisentido	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Phamaceuticals Inc., New York, NY
Summetrel	Antiviral	Antiviral	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132 (ACH-806)	Antiviral	Inhibidor del VHC	Achillion / Gilead

Nombre comercial	*Clase fisiológica*	*Tipo de inhibidor o diana*	*Compañía suministradora*
Compuestos y sales de pirazolopirimidina Del documento WO-2005047288 26 de mayo de 2005	Antiviral	Inhibidores del VHC	Arrow Therapeutics Ltd.
Levovirina	Antiviral	Inhibidor de IMPDH	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Merimepodib (VX-497)	Antiviral	Inhibidor de IMPDH	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865 (XTL-002)	Antiviral	Anticuerpo monoclonal	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Israel
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	Antiviral	Inhibidor de la serina proteasa NS3	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly y Co. Inc., Indianapolis, IN
HCV-796	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Wyeth / Viropharma

Nombre comercial	*Clase fisiológica*	*Tipo de inhibidor o diana*	*Compañía suministradora*
NM-283	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Idenix / Novartis
GL-59728	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gene Labs / Novartis
GL-60667	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gilead
PSI6130	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Roche
R1626	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Roche
2'C Metil adenosina	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Merck
JTK-003	Antiviral	Inhibidor de RdRp	Japan Tobacco Inc., Tokio, Japón
Levovirina	Antiviral	Ribavirina	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
Ribavirina	Antiviral	Ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Viramidina	Antiviral	Profármaco de ribavirina	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA

Nombre comercial	*Clase fisiológica*	*Tipo de inhibidor o diana*	*Compañía suministradora*
Heptazyme	Antiviral	Ribozima	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	Antiviral	Inhibidor de la serina proteasa	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania
SCH 503034	Antiviral	Inhibidor de la serina proteasa	Schering Plough
Zadazim	Inmunomodulador	Inmunomodulador	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Ceplene	Inmunomodulador	Inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
CellCept	Inmunosupresor	Inmunosupresor de IgG de VHC	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Civacir	Inmunosupresor	Inmunosupresor de IgG de VHC	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL

Nombre comercial	*Clase fisiológica*	*Tipo de inhibidor o diana*	*Compañía suministradora*
Albuferon - α	Interferón	IFN de albúmina α2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Infergen A	Interferón	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
Omega IFN	Interferón	IFN-ω	Intarcia Therapeutics
IFN-β y EMZ701	Interferón	IFN-β y EMZ701	Transición Therapeutics Inc., Ontario, Canadá
Rebif	Interferón	IFN-β1a	Serono, Ginebra, Suiza
Roferon A	Interferón	IFN-α2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Intrón A	Interferón	IFN-α2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ

Nombre comercial	*Clase fisiológica*	*Tipo de inhibidor o diana*	*Compañía suministradora*
Intrón A y Zadaxin	Interferón	IFN-α2b/α1-timosina	RegeneRx Biopharma. Inc., Bethesda, MD / SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Rebetron	Interferón	IFN-α2b/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Actimmune	Interferón	INF-γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
Interferón-β	Interferón	Interferón-β-1a	Serono
Multiferon	Interferón	IFN de acción prolongada	Viragen/ Valentis
Wellferon	Interferón	IFN-αn1 linfoblastoide	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, Reino Unido
Omniferon	Interferón	IFN-α natural	Viragen Inc., Plantation, FL
Pegasys	Interferón	IFN-α2a pegilado	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Pegasys y Ceplene	Interferón	IFN-α2a pegilado Inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA

Nombre comercial	*Clase fisiológica*	*Tipo de inhibidor o diana*	*Compañía suministradora*
Pegasys y Ribavirina	Interferón	IFN-α2a pegilado/ribavirina	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
PEG-Intrón	Interferón	IFN-α2b PEGilado	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intrón / ribavirina	Interferón	IFN-α2b PEGilado/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
IP-501	Protección hepática	Antifibrótico	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
IDN-6556	Protección hepática	Inhibidor de caspasa	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
ITMN-191 (R-7227)	Antiviral	Inhibidor de la serina proteasa	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
GL-59728	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Genelabs
ANA-971	Antiviral	Agonista de TLR-7	Anadys
Boceprevir	Antiviral	Inhibidor de la serina proteasa	Schering Plough

Nombre comercial	*Clase fisiológica*	*Tipo de inhibidor o diana*	*Compañía suministradora*
TMS-435	Antiviral	Inhibidor de la serina proteasa	Tibotec BVBA, Mechelen, Bélgica
BI-201335	Antiviral	Inhibidor de la serina proteasa	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania
MK-7009	Antiviral	Inhibidor de la serina proteasa	Merck
PF-00868554	Antiviral	inhibidor de replicasa	Pfizer
ANA598	Antiviral	Inhibidor de NS5B Polimerasa no nucleósido	Anadys Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, USA
IDX375	Antiviral	Inhibidor de replicasa no nucleótido	Idenix Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA
BILB 1941	Antiviral	Inhibidor de NS5B Polimerasa	Boehringer Ingelheim Canada Ltd R&D, Laval, QC, Canadá

Nombre comercial	*Clase fisiológica*	*Tipo de inhibidor o diana*	*Compañía suministradora*
PSI-7851	Antiviral	Inhibidor de polimerasa nucleósido	Pharmasset, Princeton, NJ, USA
VCH-759	Antiviral	Inhibidor de NS5B Polimerasa	ViroChem Pharma
VCH-916	Antiviral	Inhibidor de NS5B Polimerasa	ViroChem Pharma
GS-9190	Antiviral	Inhibidor de NS5B Polimerasa	Gilead
Peg-interferón lamda	Antiviral	Interferón	ZymoGenetics / Bristol-Myers Squibb

Los compuestos de la presente revelación también se pueden emplear como reactivos de laboratorio. Los compuestos pueden ser una contribución decisiva para proporcionar herramientas de investigación para diseñar ensayos de replicación del virus, validación de sistemas de ensayo en animales y estudios de biología estructural para potenciar más el conocimiento de los mecanismos de la enfermedad de VHC. Además, los compuestos de la presente revelación son útiles para establecer o determinar el sitio de unión de otros compuestos antivirales, por ejemplo, por inhibición competitiva.

Los compuestos de esta revelación también pueden ser útiles para tratar o prevenir contaminación viral de materiales y por tanto reducir el riesgo de infección viral de laboratorio o personal médico o pacientes que entren en contacto con tales materiales, por ejemplo, sangre, tejidos, instrumental y

prendas quirúrgicas, instrumental y prendas de laboratorio, y aparatos y materiales para la extracción o transfusión de sangre.

Esta revelación pretende incluir compuestos que tienen la fórmula (I) cuando se preparan por procedimientos de síntesis o por procedimientos metabólicos que incluyen los que se producen en el cuerpo humano o animal (*en vivo*) o procedimientos que se producen *en vitro*.

Las abreviaturas usadas en la presente solicitud, incluyendo en particular en los esquemas ilustrativos y ejemplos siguientes, son bien conocidas por los expertos en la técnica. Algunas de las abreviaturas usadas son las siguientes: min para minutos; TFA para ácido trifluoracético; DMAP para N,N-dimetilaminopiridina; Boc o BOC para terc-butoxicarbonilo; EtOAc para acetato de etilo; DMF para N,N-dimetilformamida; DIEA para diisopropiletilamina; MeOH para metanol; HATU para hexafluorfosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametetiluronio; Ph para fenilo; h para horas; THF para tetrahidrofurano; SEM para 2-trimetilsililetoxmetoxi; Cbz para carbonilbenciloxi; dppf para difenilfosfinoferrocina; EtOH para etanol; TA para temperatura ambiente; y T_R para tiempo de retención.

Los compuestos y procedimientos de la presente revelación se comprenderán mejor en relación con los siguientes esquemas de síntesis que ilustran los procedimientos por medio de los cuales se pueden preparar los compuestos de la presente revelación. Los materiales de partida se pueden obtener de suministradores comerciales o prepararse por procedimientos de la bibliografía bien conocidos por los expertos en la técnica. Será fácilmente evidente para un experto en la técnica que los compuestos definidos antes se pueden sintetizar por sustitución de los reactivos y agentes apropiados en las

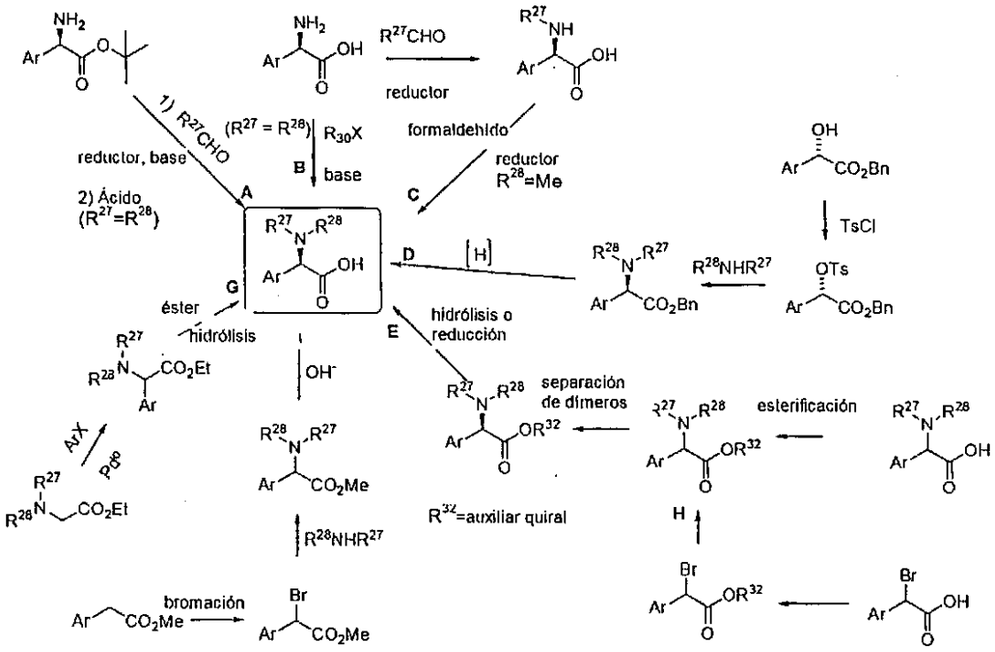
síntesis mostradas a continuación. También será evidente para un experto en la técnica que las etapas de protección y desprotección selectiva, además del orden de las propias etapas, se pueden llevar a cabo en un orden variable, dependiendo de la naturaleza de las variables para completar con éxito las síntesis siguientes. Las variables son como se han definido antes a no ser que de indique de otro modo más adelante.

Esquema 1: Derivados de fenilglicina sustituidos

Los derivados de fenilglicina sustituidos se pueden preparar por una serie de procedimientos mostrados a continuación. Se puede alquilar de forma reductora (ruta A) éster t-butílico de fenilglicina con un aldehído apropiado y un reductor tal como cianoborohidruro sódico en medio ácido. La hidrólisis del éster t-butílico se puede llevar a cabo con un ácido fuerte tal como HCl o ácido trifluoroacético. De forma alternativa, se puede alquilar fenilglicina con un haluro de alquilo tal como yoduro de etilo y una base como bicarbonato sódico o carbonato potásico (ruta B). La ruta C ilustra la alquilación reductora de fenilglicina como en la ruta A seguida por una segunda alquilación reductora con un aldehído alternativo como formaldehído en presencia de un agente reductor y ácido. La ruta D ilustra la síntesis de fenilglicinas sustituidas a través de los análogos de ácido mandélico correspondientes. La conversión del alcohol secundario a un grupo saliente competente se puede llevar a cabo con cloruro de p-toluenosulfonilo. El desplazamiento del grupo tosilato con una amina apropiada seguida por retirada reductora del éster bencílico puede proporcionar derivados de fenilglicina sustituidos. En la ruta E se resuelve un derivado de fenilglicina sustituido racémico por esterificación con un compuesto

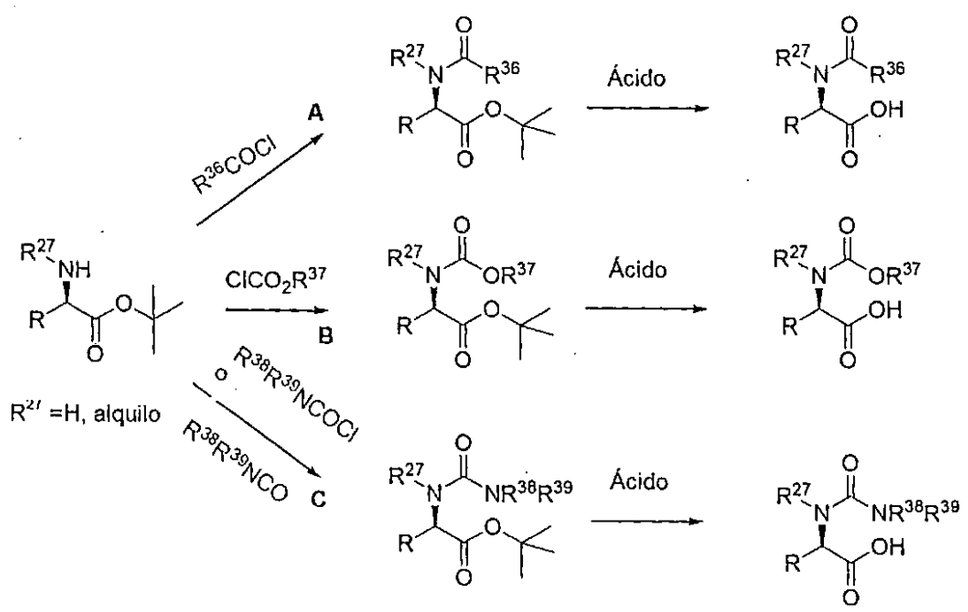
auxiliar quiral enantioméricamente puro tal como, aunque sin quedar limitados a los mismos, (+)-1-feniletanol, (-)-1-feniletanol, una oxazolidinona de Evan, o pantolactona enantioméricamente pura. La separación de diastereoisómeros se lleva a cabo por cromatografía (gel de sílice, HPLC, cristalización y similares) seguida por la retirada del compuesto auxiliar quiral proporcionando derivados de fenilglicina enantioméricamente puros. La ruta H ilustra una secuencia de síntesis que interseccíona con la ruta E en la que se instala el compuesto auxiliar quiral citado antes de la adición de la amina. De forma alternativa, se puede bromar un éster de un ácido arilacético con una fuente de ion bromonio tal como bromo, N-bromosuccinimida o CBr_4. El bromuro de bencilo resultante se puede desplazar con una diversidad de aminas mono o disustituidas en presencia de una base de amina terciaria tal como trietilamina o base de Hunig. La hidrólisis del éster metílico por tratamiento con hidróxido de litio a baja temperatura o HCl 6N a temperatura elevada proporciona los derivados de fenilglicina sustituidos. Otro procedimiento se muestra en la ruta G. Los análogos de glicina se pueden obtener con una diversidad de haluros de arilo en presencia de una fuente de paladio(0) tal como bis(tributilfosfina) paladio y base como fosfato potásico. El éster resultante se puede hidrolizar entonces por tratamiento con base o ácido. Se sobreentiende que en la técnica existen otros procedimientos bien conocidos para preparar derivados de fenilglicina y se pueden modificar para proporcionar los compuestos deseados en la presente descripción. Se sobreentiende que los derivados de fenilglicina finales se pueden purificar hasta una pureza enantiomérica mayor que 98% de ee por HPLC preparativa.

00208



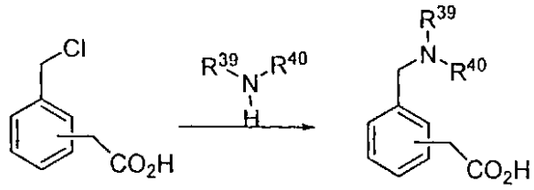
Esquema 2: Derivados de aminoácido acilados

En otra realización de la presente revelación, se pueden preparar derivados de fenilglicina acilados como se ilustra a continuación. Los derivados de fenilglicina en los que se protege el ácido carboxílico como un éster que se retira fácilmente se pueden acilar con un cloruro de ácido en presencia de una base tal como trietilamina para proporcionar las amidas correspondientes (ruta A). La ruta B ilustra la acilación del derivado de fenilglicina de partida con un cloroformiato apropiado mientras que la ruta C muestra la reacción con un isocianato o cloruro de carbamoilo apropiado. Cada uno de los intermedios mostrados en las rutas A – C se pueden desproteger por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica (es decir; tratamiento del éster t-butílico con base fuerte tal como HCl o ácido trifluoroacético).



Esquema 3

Los ácidos fenilacéticos sustituidos con amino se pueden preparar por tratamiento de un ácido clorometilfenilacético con un exceso de una amina.



Síntesis de precursores de ácido comunes

La valoración de la pureza y el análisis de masas de baja resolución se llevaron a cabo en un sistema de CL Shimadzu CL acoplado con un sistema de EM Waters Micromass ZQ. Se apreciará que los tiempos de retención pueden variar ligeramente entre máquinas. Condiciones de CL aplicables a la presente sección, a no ser que se indique de otro modo.

Condiciones de EM-W1

Columna	= XTERRA 3,0 X 50 mm S7
% Inicial de B	= 0
% Final de B	= 100
Tiempo de gradiente	= 2 min
Tiempo de parada	= 3 min
Caudal	= 5 ml/min
Longitud de onda	= 220 nm
Disolvente A	= TFA al 0,1% en metanol al 10%/H_2O al 90%
Disolvente B	= TFA al 0,1% en metanol al 90%/H_2O al 10%

Condiciones de EM-W2

Columna	= XTERRA 3,0 X 50 mm S7
% Inicial de B	= 0
% Final de B	= 100
Tiempo de gradiente	= 3 min
Tiempo de parada	= 4 min
Caudal	= 4 ml/min
Longitud de onda	= 220 nm
Disolvente A	= TFA al 0,1% en metanol al 10%/H_2O al 90%
Disolvente B	= TFA al 0,1% en metanol al 90%/H_2O al 10%

Condiciones de EM-W5

Columna	= XTERRA 3,0 X 50 mm S7
% Inicial de B	= 0

% Final de B = 30

Tiempo de gradiente = 2 min

Tiempo de parada = 3 min

Caudal = 5 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/H_2O al 90%

Disolvente B = TFA al 0,1% en metanol al 90%/H_2O al 10%

Condiciones-D1

Columna = XTERRA C18 3,0 X 50 mm S7

% Inicial de B = 0

% Final de B = 100

Tiempo de gradiente = 3 min

Tiempo de parada = 4 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/H_2O al 90%

Disolvente B = TFA al 0,1% en metanol al 90%/H_2O al 10%

Condiciones-D2

Columna = Phenomenex-Luna 4,6 X 50 mm S10

% Inicial de B = 0

% Final de B = 100

Tiempo de gradiente = 3 min

Tiempo de parada = 4 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/H_2O al 90%

Disolvente B = TFA al 0,1% en metanol al 90%/H_2O al 10%

Condiciones-M3

Columna = XTERRA C18 3,0 X 50 mm S7

% Inicial de B = 0

% Final de B = 40

Tiempo de gradiente = 2 min

Tiempo de parada = 3 min

Caudal = 5 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/H_2O al 90%

Disolvente B = TFA al 0,1% en metanol al 90%/H_2O al 10%

Condición I

Columna = Phenomenex-Luna 3,0X 50 mm S10

% Inicial de B = 0

% Final de B = 100

Tiempo de gradiente = 2 min

Tiempo de parada = 3 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/H_2O al 90%

Disolvente B = TFA al 0,1% en metanol al 90%/H_2O al 10%

Condición II

Columna = Phenomenex-Luna 4,6X50 mm S10

% Inicial de B = 0

% Final de B = 100

Tiempo de gradiente = 2 min

Tiempo de parada = 3 min

Caudal = 5 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/H_2O al 90%

Disolvente B = TFA al 0,1% en metanol al 90%/H_2O al 10%

Condición III

Columna = HPLC XTERRA C18 3,0 x 50mm S7

% Inicial de B = 0

% Final de B = 100

Tiempo de gradiente = 3 min

Tiempo de parada = 4 min

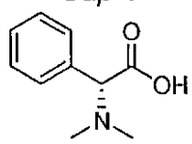
Caudal = 4 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/H_2O al 90%

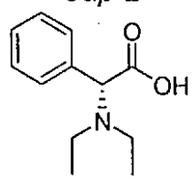
Disolvente B = TFA al 0,1% en metanol al 90%/H_2O al 10%

Cap-1



Se añadió una suspensión de Pd al 10%/C (2,0 g) en metanol (10 ml) a una mezcla de (R)-2-fenilglicina (10 g, 66,2 mmol), formaldehído (33 ml de 37% en peso en agua), HCl 1N (30 ml) y metanol (30 ml) y se expuso a H_2 (413,57 kPa) durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró a vacío. El material bruto resultante se recristalizó en isopropanol proporcionando la sal HCl de *Cap*-1 como agujas blancas (4,0 g). Rotación óptica: -117,1° [c = 9,95 mg/ml en H_2O; λ = 589 nm]. RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 7,43-7,34 (m, 5H), 4,14 (s, 1H), 2,43 (s, 6H); CL (Cond. I): T_R = 0,25; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{14}NO_2$ 180,10; encontrado 180,17; EMAR: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{14}NO_2$ 180,1025; encontrado 180,1017.

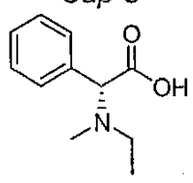
Cap-2



Se añadió $NaBH_3CN$ (6,22 g, 94 mmol) en porciones durante unos pocos minutos a una mezcla enfriada (hielo/agua) de (R)-2-fenilglicina (6,02 g, 39,8 mmol) y MeOH (100 ml), y se agitó durante 5 min. Se añadió acetaldehído (10 ml) gota a gota durante 10 minutos y se continuó agitando a la misma temperatura fría durante 45 minutos y a temperatura ambiente durante ~6,5 horas. La mezcla de reacción se volvió a enfriar con baño de hielo-agua, se

trató con agua (3 ml) y luego se inactivó con una adición gota a gota de HCl concentrado durante ~ 45 min hasta que el pH de la mezcla fue ~ 1,5 – 2,0. El baño de enfriamiento se retiró y se continuó agitando mientras se añadía HCl concentrado con el fin de mantener el pH de la mezcla aproximadamente a 1,5-2,0. La mezcla de reacción se agitó durante una noche, se filtró para separar la suspensión blanca y el filtrado se concentró a vacío. El material bruto se recristalizó en etanol proporcionando la sal HCl de *Cap*-2 como un sólido blanco brillante en dos tandas (tanda-1: 4,16 g; tanda-2: 2,19 g). RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 10,44 (1,00, s ancho, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,51 (m, 3H), 5,30 (s, 1H), 3,15 (m ancho, 2H), 2,98 (m ancho, 2H), 1,20 (s ancho aparente, 6H). Tanda-1: $[\alpha]^{25}$ -102,21° (c = 0,357, H_2O); canda-2: $[\alpha]^{25}$ -99,7° (c = 0,357, H_2O). CL (Cond. I): T_R = 0,43 min; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{18}NO_2$: 208,13; encontrado 208,26

Cap-3

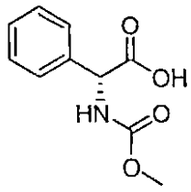


Se añadió secuencialmente acetaldehído (5,0 ml, 89,1 mmol) y una suspensión de Pd al 10%/C (720 mg) en metanol/H_2O (4 ml/1 ml) a una mezcla enfriada (~ 15 °C) de (R)-2-fenilglicina (3,096g, 20,48 mmol), HCl 1N (30 ml) y metanol (40 ml). Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó bajo un globo de H_2 durante 17 horas. Se añadió más acetaldehído (10 ml, 178,2 mmol) y se continuó agitando en atmósfera de H_2 durante 24 horas [Nota: el suministro de H_2 se reponía cuando era necesario a través de la

reacción]. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró a vacío. El material bruto resultante se recristalizó en isopropanol proporcionando la sal HCl de ácido (R)-2-(etilamino)-2-fenilacético como un sólido blanco brillante (2,846 g). RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 14,15 (s ancho, 1H), 9,55 (s ancho, 2H), 7,55-7,48 (m, 5H), 2,88 (m ancho, 1H), 2,73 (m ancho, 1H), 1,20 (t aparente, J = 7,2, 3H). CL (Cond. I): T_R = 0,39 min; índice de homogeneidad >95%; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{14}NO_2$: 180,10; encontrado 180,18.

Se añadió una suspensión de Pd al 10%/C (536 mg) en metanol/H_2O (3 ml/1 ml) a una mezcla de ácido (R)-2-(etilamino)-2-fenilacético/HCl (1,492 g, 6,918 mmol), formaldehído (20 ml de 37% en peso en agua), HCl 1N (20 ml) y metanol (23 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo un globo de H_2 durante ~72 horas, en el que se el suministro de H_2 se reanudaba según se necesitaba. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró a vacío. El material bruto resultante se recristalizó en isopropanol (50 ml) proporcionando la sal HCl de *Cap*-3 como un sólido blanco (985 mg). RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 10,48 (s ancho, 1H), 7,59-7,51 (m, 5H), 5,26 (s, 1H), 3,08 (s ancho aparente, 2H), 2,65 (s ancho, 3H), 1,24 (m ancho, 3H). CL (Cond. I): T_R = 0,39 min; índice de homogeneidad >95%; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{16}NO_2$: 194,12; encontrado 194,18; EMAR: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{16}NO_2$: 194,1180; encontrado 194,1181.

Cap-4

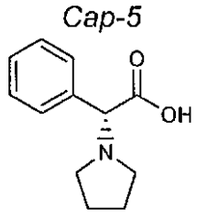


Se añadió $ClCO_2Me$ (3,2 ml, 41,4 mmol) gota a gota a una semisolución en THF enfriada (hielo/agua) (410 ml) de 2-amino-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo/HCl (9,877 g, 40,52 mmol) y diisopropiletilamina (14,2 ml, 81,52 mmol) durante 6 min, y se agitó a una temperatura similar durante 5,5 horas. El componente volátil se eliminó a vacío, y el residuo se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1N (25 ml) y solución saturada de $NaHCO_3$ (30 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío. El aceite resultante incoloro se trituró en hexanos, se filtró y se lavó con hexanos (100 ml) proporcionando 2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo como un sólido blanco (7,7 g). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 7,98 (d, J = 8,0, 1H), 7,37-7,29 (m, 5H), 5,09 (d, J = 8, 1H), 3,56 (s, 3H), 1,33 (s, 9H). CL (Cond. I): T_R = 1,53 min; índice de homogeneidad ~90 %; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+Na]^+$ $C_{14}H_{19}NNaO_4$: 288,12; encontrado 288,15.

Se añadió TFA (16 ml) gota a gota a una solución enfriada (hielo/agua) en CH_2Cl_2 (160 ml) del producto anterior durante 7 minutos y se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas. Puesto que la desprotección todavía no fue completa, se añadió más TFA (1,0 ml) y se continuó agitando durante otras 2 horas más. El componente volátil se eliminó a vacío, y el residuo oleoso resultante se trató con éter dietílico (15 ml) y hexanos (12 ml) proporcionando un precipitado. El precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico/hexanos (relación ~1:3; 30 ml) y se secó a vacío

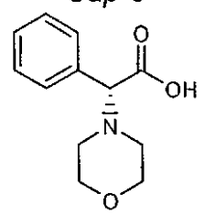
proporcionando *Cap*-4 como un sólido blanco apelusado (5,57 g). Rotación óptica: -176,9° [c = 3,7 mg/ml en H_2O; λ = 589 nm]. RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,84 (s ancho, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,41-7,29 (m, 5H), 5,14 (d, *J* = 8,3, 1H), 3,55 (s, 3H). CL (Cond. I): T_R = 1,01 min; índice de homogeneidad >95%; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{12}NO_4$ 210,08; encontrado 210,17; EMAR: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{12}NO_4$ 210,0766; encontrado 210,0756.

Cap-5



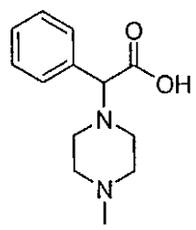
Se calentó a 100°C durante 21 horas una mezcla de (R)- 2-fenilglicina (1,0 g, 6,62 mmol), 1,4-dibromobutano (1,57 g, 7,27 mmol) y Na_2CO_3 (2,10 g, 19,8 mmol) en etanol (40 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en etanol y se acidificó con HCl 1N hasta pH 3-4, y el componente volátil se eliminó a vacío. El material bruto resultante se purificó por una HPLC de fase inversa (agua/metanol/TFA) proporcionando la sal TFA de *Cap*-5 como una espuma blanca semiviscosa (1,0 g). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5, 500 MHz) δ 10,68 (s ancho, 1H), 7,51 (m, 5H), 5,23 (s, 1H), 3,34 (s ancho aparente, 2H), 3,05 (s ancho aparente, 2H), 1,95 (s ancho aparente, 4H); T_R = 0,30 min (Cond. I); índice de homogeneidad >98%; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}NO_2$: 206,12; encontrado 206,25.

Cap-6



La sal TFA de *Cap*-6 se sintetizó a partir de (R)-2-fenilglicina y 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano usando el procedimiento de preparación de *Cap*-5. RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5, 500 MHz) δ 12,20 (s ancho, 1H), 7,50 (m, 5H), 4,92 (s, 1H), 3,78 (s ancho aparente, 4H), 3,08 (s ancho aparente, 2H), 2,81 (s ancho aparente, 2H); T_R = 0,32 min (Cond. I); >98%; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}NO_3$: 222,11; encontrado 222,20; EMAR: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}NO_3$: 222,1130; encontrado 222,1121.

Cap-7



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

Se añadió gota a gota una solución en CH_2Cl_2 (200 ml) de cloruro de p-toluenosulfonilo (8,65 g, 45,4 mmol) a una solución (-5 °C) en CH_2Cl_2 (200 ml) de 2-hidroxi-2-fenilacetato de (S)-bencilo (10,0 g, 41,3 mmol), trietilamina (5,75 ml, 41,3 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,504 g, 4,13 mmol), mientras se mantenía la temperatura de -5 °C a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 9 horas, y luego se almacenó en un congelador (-25 °C) durante 14 horas. Se dejó descongelar hasta temperatura ambiente y se lavó con agua (200 ml), HCl 1N (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a

vacío proporcionando 2-fenil-2-(tosiloxi)acetato de bencilo como un aceite viscoso que solidificó en reposo (16,5 g). La integridad quiral del producto no se verificó y dicho producto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5, 500 MHz) δ 7,78 (d, J = 8,6, 2H), 7,43-7,29 (m, 10H), 7,20 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,16 (d, J = 12,5, 1H), 5,10 (d, J = 12,5, 1H), 2,39 (s, 3H). T_R = 3,00 (Cond. III); índice de homogeneidad >90%; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{22}H_{20}NaO_5S$: 419,09; encontrado 419,04.

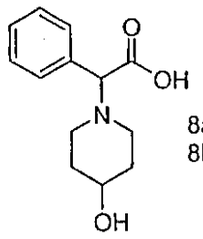
Se calentó a 65°C durante 7 horas una solución en THF (75 ml) de 2-fenil-2-(tosiloxi)acetato de bencilo (6,0 g, 15,1 mmol), 1-metilpiperazina (3,36 ml, 30,3 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (13,2 ml, 75,8 mmol). Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y el componente volátil se eliminó a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío. El material bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, etilo acetato) proporcionando 2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilacetato de bencilo como un aceite viscoso anaranjado-pardo (4,56 g). El análisis HPLC quiral (Chiralcel OD-H) indicó que la muestra es una mezcla de enantiómeros en una relación 38,2 a 58,7. La separación de los enantiómeros se realizó como sigue: se disolvió el producto en 120 ml de etanol/heptano (1:1) y se inyectó (5 ml/inyección) en una columna HPLC quiral (Chiracel OJ, 5 cm ID x 50 cm L, 20 µm) eluyendo con 85:15 Heptano/etanol a 75 ml/min, y se controló a 220 nm. El enantiómero-1(1,474 g) y el enantiómero-2 (2,2149 g) se recuperaron como aceite viscoso. RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, δ = 7,26, 500 MHz) 7,44-7,40 (m, 2H), 7,33-7,24 (m, 6H), 7,21-7,16 (m, 2H), 5,13 (d, J = 12,5, 1H), 5,08 (d, J = 12,5, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,65-2,38 (s ancho aparente, 8H), 2,25 (s, 3H). T_R = 2,10 (Cond.

III); índice de homogeneidad >98%; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{20}H_{25}N_2O_2$: 325,19; encontrado 325,20.

Se añadió una solución en metanol (10 ml) de cualquiera de los enantiómeros de 2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilacetato de bencilo (1,0 g, 3,1 mmol) a una suspensión de Pd al 10%/C (120 mg) en metanol (5,0 ml). La mezcla de reacción se expuso a un globo de hidrógeno con un control cuidadoso durante <50 min. Inmediatamente después de completarse la reacción, se filtró el catalizador a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró a vacío proporcionando *Cap*-7, contaminado con ácido fenilacético como una espuma color castaño (867,6 mg; la masa es superior al rendimiento teórico). El producto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5, 500 MHz) δ 7,44-7,37 (m, 2H), 7,37-7,24 (m, 3H), 3,92 (s, 1H), 2,63-2,48 (s ancho ap., 2H), 2,48-2,32 (m, 6H), 2,19 (s, 3H); T_R = 0,31 (Cond. II); índice de homogeneidad >90%; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{13}H_{19}N_2O_2$: 235,14; encontrado 235,15; EMAR: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{13}H_{19}N_2O_2$: 235,1447; encontrado 235,1440.

La síntesis de *Cap*-8 y *Cap*-9 se llevó a cabo de acuerdo con la síntesis de *Cap*-7 usando aminas apropiadas para la etapa de desplazamiento de SN_2 (es decir, 4-hidroxipiperidina para *Cap*-8 y (S)-3-fluoropirrolidina para *Cap*-9) y condiciones modificadas para la separación de los intermedios estereoisoméricos respectivos, como se describe más adelante.

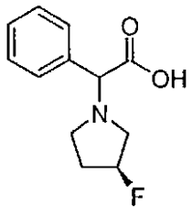
Cap-8



8a: enantiómero-1
8b: enantiómero-2

La separación enantiomérica del intermedio 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-fenil acetato de bencilo se efectuó empleando las siguientes condiciones: se disolvió el compuesto (500 mg) en etanol/heptano (5 ml/45 ml). La solución resultante se inyectó (5 ml/inyección) en una columna HPLC quiral (Chiracel OJ, 2 cm ID x 25 cm de longitud, 10 μm) eluyendo con 80:20 de heptano/etanol a 10 ml/min, controlada a 220 nm, proporcionando 186,3 mg de enantiómero-1 y 209,1 mg de enantiómero-2 como aceites viscosos amarillo claro. Estos ésteres bencílicos se sometieron a hidrogenación de acuerdo con la preparación de *Cap*-7 proporcionando *Cap*-8: RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5, 500 MHz) 7,40 (d, *J* = 7, 2H), 7,28-7,20 (m, 3H), 3,78 (s 1H), 3,46 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,42 (m, 2H). T_R = 0,28 (Cond. II); índice de homogeneidad >98%; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{13}H_{18}NO_3$: 236,13; encontrado 236,07; EMAR: Calculado para $[M+H]^+$ $C_{13}H_{18}NO_3$: 236,1287; encontrado 236,1283.

Cap-9

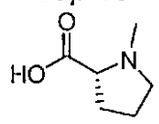


9a: diastereómero-1
9b: diastereómero-2

La separación diastereomérica del intermedio 2-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-2-fenilacetato de bencilo se efectuó empleando las siguientes condiciones:

se separó el éster (220 mg) en una columna HPLC quiral (Chiracel OJ-H, 0,46 cm ID x 25 cm L, 5 μm) eluyendo con 95% de CO_2 / 5% de metanol con 0,1% de TFA, a una presión de $10x10^5$ Pa, 70 ml/min de Caudal, y una temperatura de 35 °C. Se concentró el eluato de HPLC para los estereoisómeros respectivos y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (20 ml) y se lavó con un medio acuoso (10 ml agua + 1 ml de solución saturada de $NaHCO_3$). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío proporcionando 92,5 mg de fracción-1 y 59,6 mg de fracción-2. Estos ésteres bencílicos se sometieron a hidrogenación de acuerdo con la preparación de *Cap*-7 para preparar Caps 9a y 9b. *Cap*-9a (diastereómero-1; la muestra es una sal TFA como resultado de la purificación en una HPLC de fase inversa usando H_2O/metanol/TFA como disolvente): RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5, 400 MHz) 7,55-7,48 (m, 5H), 5,38 (d de m, *J* = 53,7, 1H), 5,09 (s ancho, 1H), 3,84-2,82 (m ancho, 4H), 2,31-2,09 (m, 2H). T_R = 0,42 (Cond. I); índice de homogeneidad >95%; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{15}FNO_2$: 224,11; encontrado 224,14; *Cap*-9b (diastereómero-2): RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5, 400 MHz) 7,43-7,21 (m, 5H), 5,19 (d de m, *J* = 55,9, 1H), 3,97 (s, 1H), 2,95-2,43 (m, 4H), 2,19-1,78 (m, 2H). T_R = 0,44 (Cond. I); CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{15}FNO_2$: 224,11; encontrado 224,14.

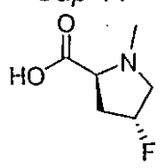
Cap-10



A una solución de D-prolina (2,0 g, 17 mmol) y formaldehído (2,0 ml de 37% en peso en H_2O) en metanol (15 ml) se añadió una suspensión de Pd al

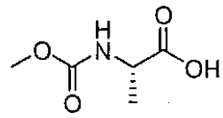
10%/C (500 mg) en metanol (5 ml). La mezcla se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 23 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró a vacío proporcionando *Cap*-10 como un sólido blanquecino (2,15 g). RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5, 500 MHz) 3,42 (m, 1H), 3,37 (dd, *J* = 9,4, 6,1, 1H), 2,85-2,78 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,21-2,13 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 1H). T_R = 0,28 (Cond. II); índice de homogeneidad >98%; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_6H_{12}NO_2$: 130,09; encontrado 129,96.

Cap-11



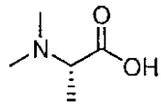
Una mezcla de ácido (2S,4R)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico (0,50 g, 3,8 mmol), formaldehído (0,5 ml de 37% en peso en H_2O), HCl 12 N (0,25 ml) y Pd al 10%/C (50 mg) en metanol (20 ml) se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 19 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se recristalizó en isopropanol proporcionando la sal HCl de *Cap*-11 como un sólido blanco (337,7 mg). RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5, 500 MHz) 5,39 (d m, *J* = 53,7, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,90 (ddd, *J* = 31,5, 13,5, 4,5, 1H), 3,33 (dd, *J* = 25,6, 13,4, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,60-2,51 (m, 1H), 2,39-2,26 (m, 1H). T_R = 0,28 (Cond. II); índice de homogeneidad >98%; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_6H_{11}FNO_2$: 148,08; encontrado 148,06.

Cap-12 (igual que Cap 52)



Se disolvió L-alanina (2,0 g, 22,5 mmol) en solución acuosa al 10% de carbonato sódico (50 ml), y se añadió a la misma una solución en THF (50 ml) de cloroformiato de metilo (4,0 ml). La mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 4,5 horas y se concentró a vacío. El sólido blanco resultante se disolvió en agua y se acidificó con HCl 1N hasta un pH ~ 2-3. Las soluciones resultantes se extrajeron con acetato de etilo (3 x 100 ml), y la fase orgánica reunida se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío proporcionando un aceite incoloro (2,58 g). Se purificaron 500 mg de este material por una HPLC de fase inversa (H_2O/metanol/TFA) proporcionando 150 mg de *Cap*-12 como un aceite incoloro. RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5, 500 MHz) 7,44 (d, *J* = 7,3, 0,8H), 7,10 (s ancho, 0,2H), 3,97 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 7,3, 3H).

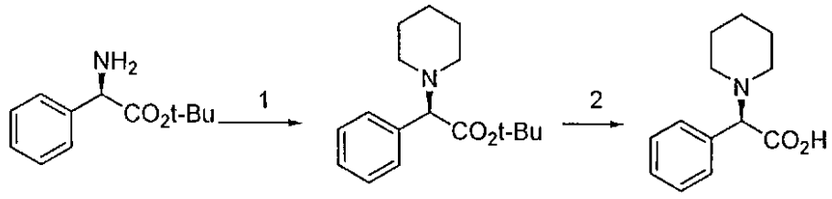
Cap-13



Se agitó una mezcla de L-alanina (2,5 g, 28 mmol), formaldehído (8,4 g, 37% en peso), HCl 1N (30 ml) y Pd al 10%/C (500 mg) en metanol (30 ml) en una atmósfera de hidrógeno (344,64 kPa) durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró a vacío proporcionando la sal HCl de *Cap*-13 como un aceite que solidificó en reposo a vacío (4,4 g; la masa es superior al rendimiento teórico).

El producto se usó sin purificación adicional. RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5, 500 MHz) δ 12,1 (s ancho, 1H), 4,06 (q, J = 7,4, 1H), 2,76 (s, 6H), 1,46 (d, J = 7,3, 3H).

Cap-14

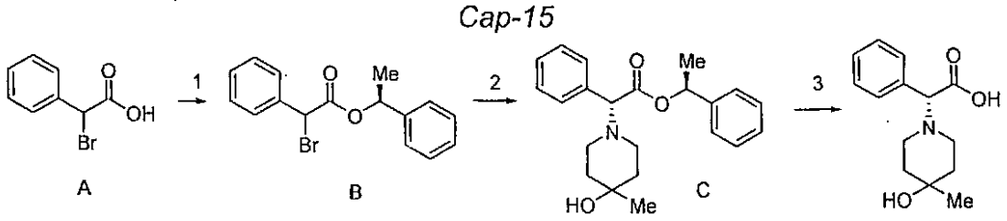


Cap-14

Etapa 1: Una mezcla éster terc-butílico de (R)-(-)-D-fenilglicina (3,00 g, 12,3 mmol), $NaBH_3CN$ (0,773 g, 12,3 mmol), KOH (0,690 g, 12,3 mmol) y ácido acético (0,352 ml, 6,15 mmol) se agitó en metanol a 0 °C. A esta mezcla se añadió dialdehído glutárico (2,23 ml, 12,3 mmol) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó calentando hasta temperatura ambiente y se continuó agitando a la misma temperatura durante 16 horas. El disolvente se eliminó seguidamente y el residuo se repartió con NaOH acuoso al 10% y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró hasta sequedad proporcionando un aceite transparente. Este material se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100mm; CH_3CN-H_2O-TFA al 0,1%) dando el éster intermedio (2,70 g, 56%) como un aceite transparente. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53-7,44 (m, 3H), 7,40-7,37 (m, 2H), 3,87 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,99 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,59 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,82 (d, J = 1,82 Hz, 3H), 1,40 (s, 9H). CL/EM: Anal. Calculado para $C_{17}H_{25}NO_2$: 275; encontrado: 276 $(M+H)^+$.

Etapa 2: A una solución agitada del éster intermedio (1,12 g, 2,88 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió TFA (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se concentró hasta sequedad dando un aceite amarillo claro. El aceite se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100mm; CH_3CN-H_2O-TFA al 0,1%). Las fracciones apropiadas se reunieron y se concentraron hasta sequedad a vacío. El residuo se disolvió entonces en una cantidad mínima de metanol y se aplicó en cartuchos de extracción MCX LP (2 x 6 g). Los cartuchos se aclararon con metanol (40 ml) y luego eluyó el compuesto deseado usando amoniaco 2M en metanol (50 ml). Las fracciones que contenían producto se reunieron y concentraron y el residuo se suspendió en agua. La liofilización de esta solución proporcionó el compuesto del epígrafe (0,492 g, 78%) como un sólido amarillo claro. RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 7,50 (s, 5H), 5,13 (s, 1H), 3,09 (s ancho, 2H), 2,92-2,89 (m, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,48 (s ancho, 2H). CL/EM: Anal. Calculado para $C_{13}H_{17}NO_2$: 219; encontrado: 220 $(M+H)^+$.

Cap-15



A B C *(R)*-Cap-15

Etapa 1: 2-Bromo-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo: A una mezcla de ácido α-bromofenilacético (10,75 g, 0,050 mol), (S)-(-)-1-feniletanol (7,94 g, 0,065 mol) y DMAP (0,61 g, 5,0 mmol) en diclorometano seco (100 ml) se añadió EDCI sólido (12,46 g, 0,065 mol) todo de una vez. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente en Ar durante 18 horas y luego se

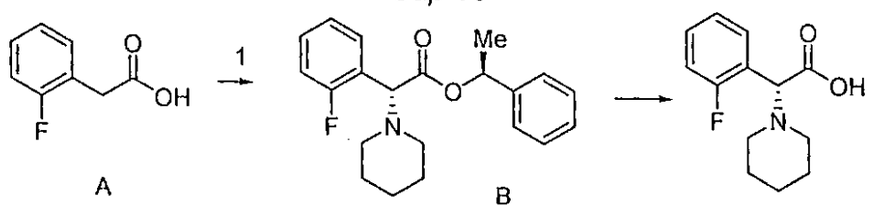
diluyó con acetato de etilo, se lavó (H_2O x 2, salmuera), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró dando un aceite amarillo pálido. La cromatografía ultrarrápida (SiO_2/ hexano-etilo acetato, 4:1) de este aceite proporcionó el compuesto del epígrafe (11,64 g, 73%) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53-7,17 (m, 10H), 5,95 (q, *J* = 6,6 Hz, 0,5H), 5,94 (q, *J* = 6,6 Hz, 0,5H), 5,41 (s, 0,5H), 5,39 (s, 0,5H), 1,58 (d, *J* = 6,6 Hz, 1,5H), 1,51 (d, *J* = 6,6 Hz, 1,5H).

Etapa 2: (R)-2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo: A una solución de 2-bromo-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo (0,464 g, 1,45 mmol) en THF (8 ml) se añadió trietilamina (0,61 ml, 4,35 mmol), seguido por yoduro de tetrabutilamonio (0,215 g, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se añadió una solución de 4-metil-4-hidroxipiperidina (0,251 g, 2,18 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se calentó a 55-60 °C (temperatura de baño de aceite) durante 4 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó entonces con acetato de etilo (30 ml), se lavó (H_2O x2, salmuera), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-60% de etilo acetato-hexano) proporcionando primero el isómero (S,R) del compuesto del epígrafe (0,306 g, 60%) como un sólido blanco y luego el correspondiente isómero (S,S)(0,120 g, 23%), también como un sólido blanco. Isómero (S,R): RMN de ^1H (CD_3OD) δ 7,51-7,45 (m, 2H), 7,41-7,25 (m, 8H), 5,85 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 2,56-2,45 (m, 2H), 2,41-2,29 (m, 2H), 1,71-1,49 (m, 4H), 1,38 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,18 (s, 3H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{22}H_{27}NO_3$: 353; encontrado: 354 $(M+H)^+$. Isómero (S,S): RMN de ^1H (CD_3OD) δ 7,41-7,30 (m, 5H), 7,20-7,14

(m, 3H), 7,06-7,00 (m, 2H), 5,85 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,51 (dt, *J* = 6,6, 3,3 Hz, 1H), 2,44-2,31 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,65-1,54 (m, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,20 (s, 3H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{22}H_{27}NO_3$: 353; encontrado: 354 $(M+H)^+$.

Etapa 3: ácido (R)-2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilacético: A una solución de (R)-2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo (0,185 g, 0,52 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió ácido trifluoracético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron seguidamente a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 20 x 100mm; CH_3CN-H_2O-TFA al 0,1%) dando el compuesto del epígrafe (como sal TFA) como un sólido azulado pálido (0,128 g, 98%). CLEM: Anal. Calculado para $C_{14}H_{19}NO_3$: 249; encontrado: 250 $(M+H)^+$.

Cap-16



A B *(R)*-Cap-16

Etapa 1: 2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-1-feniletilo: Una mezcla de ácido 2-fluorofenilacético (5,45 g, 35,4 mmol), (S)-1-feniletanol (5,62 g, 46,0 mmol), EDCI (8,82 g, 46,0 mmol) y DMAP (0,561 g, 4,60 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se concentró a continuación y el residuo se repartió con H_2O-acetato de etilo. Se separaron las fases y la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2x). Las fases

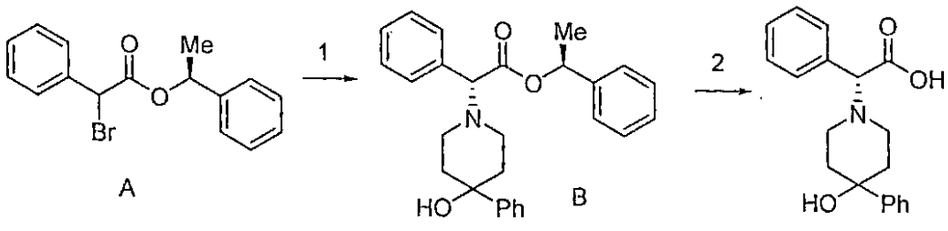
orgánicas reunidas se lavaron (H_2O, salmuera), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage/ 0-20% de acetato de etilo-hexano) proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (8,38 g, 92%). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,32 - 7,23 (m, 7H), 7,10-7,04 (m, 2), 5,85 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 1,48 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Etapa 2: 2-(2-Fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)acetato de (R)-((S)-1-feniletilo): A una solución de 2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-1-feniletilo (5,00 g, 19,4 mmol) en THF (1200 ml) a 0°C se añadió DBU (6,19 g, 40,7 mmol) y la solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente mientras se agitaba durante 30 minutos. La solución se enfrió entonces hasta -78 °C y se añadió una solución de CBr_4 (13,5 g, 40,7 mmol) en THF (100 ml) y la mezcla se dejó calentar hasta -10 °C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se separaron las fases. La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2x) y las fases orgánicas reunidas se lavaron (H_2O, salmuera), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. Al residuo se añadió piperidina (5,73 ml, 58,1 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Los volátiles se concentraron entonces a vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage/ 0-30% de éter dietílico-hexano) proporcionando una mezcla pura de diastereoisómeros (relación 2:1 por RMN de ^1H) como un aceite amarillo (2,07 g, 31%), junto con material de partida sin reaccionar (2,53 g, 51%). Otra cromatografía de la mezcla diastereomérica (Biotage/ 0-10% éter dietílico-tolueno) proporcionó el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (0,737 g, 11%). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (ddd, *J* = 9,4, 7,6, 1,8 Hz, 1H),

7,33 – 7,40 (m, 1), 7,23 – 7,23 (m, 4H), 7,02 – 7,23 (m, 4H), 5,86 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 2,39 – 2,45 (m, 4H), 1,52 – 1,58 (m, 4H), 1,40 – 1,42 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 3H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{21}H_{24}FNO_2$: 341; encontrado: 342 $(M+H)^+$.

Etapa 3: ácido (R)-2-(2-fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)acético: Una mezcla de 2-(2-fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)acetato de (R)-((S)-1-feniletilo) (0,737 g, 2,16 mmol) y $Pd(OH)_2$ al 20%/C (0,070 g) en etanol (30 ml) se sometió a hidrogenación a temperatura ambiente y presión atmosférica (globo de H_2) durante 2 horas. La solución se purgó entonces con Ar, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró a vacío. Esto proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (0,503 g, 98%). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,65 (ddd, J = 9,1, 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,47-7,53 (m, 1H), 7,21-7,30 (m, 2H), 3,07-3,13 (m, 4H), 1,84 (s ancho, 4H), 1,62 (s ancho, 2H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{13}H_{16}FNO_2$: 237; encontrado: 238 $(M+H)^+$.

Cap-17

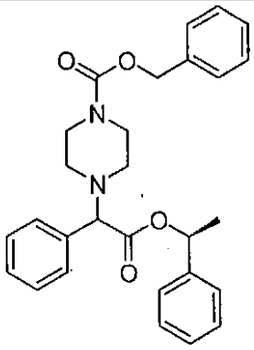


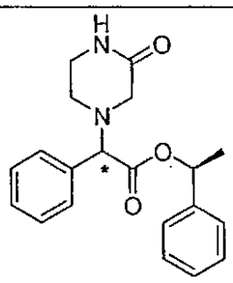
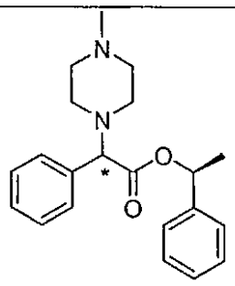
A B *(R)*-Cap-17

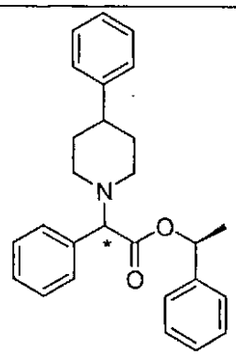
Etapa 1: (R)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo: A una solución de 2-bromo-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo (1,50 g, 4,70 mmol) en THF (25 ml) se añadió trietilamina (1,31 ml, 9,42 mmol), seguido por yoduro de tetrabutilamonio (0,347 g, 0,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se añadió una solución

de 4-fenil-4-hidroxipiperidina (1,00 g, 5,64 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó durante 16 horas y luego se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó (H_2O x2, salmuera), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (acetato de etilo 0-60%-hexano) proporcionando una mezcla aproximadamente 2:1 de diastereoisómeros, como se juzgó por RMN de ^1H. La separación de esos isómeros se llevó a cabo usando cromatografía de fluido supercrítico (Chiralcel OJ-H, 30 x 250mm; 20% etanol en CO_2 a 35 °C), dando primero el isómero (R) del compuesto del epígrafe (0,534 g, 27%) como un aceite amarillo y luego el isómero (S) correspondiente (0,271 g, 14%), también como un aceite amarillo. Isómero (S,R): RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,55-7,47 (m, 4H), 7,44-7,25 (m, 10H), 7,25-7,17 (m, 1H), 5,88 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,64 (dt, *J* = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,40 (dt, *J* = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,20 (dt, *J* = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 2,10 (dt, *J* = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 1,72-1,57 (m, 2H), 1,53 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{27}H_{29}NO_3$: 415; encontrado: 416 $(M+H)^+$; Isómero (S,S): RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,55-7,48 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 5H), 7,25-7,13 (m, 4H), 7,08-7,00 (m, 2H), 5,88 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,68 (dt, *J* = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,42 (dt, *J* = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,25 (dt, *J* = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 2,12 (dt, *J* = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 1,73 (dd, *J* = 13,6, 3,0 Hz, 1H), 1,64 (dd, *J* = 13,6, 3,0 Hz, 1H), 1,40 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{27}H_{29}NO_3$: 415; encontrado: 416 $(M+H)^+$.

Los ésteres siguientes se prepararon de una forma similar.

Intermedio-17a		Diastereómero 1: RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,36 (d, *J*=6,41 Hz, 3H) 2,23 - 2,51 (m, 4H) 3,35 (s, 4H) 4,25 (s, 1H) 5,05 (s, 2H) 5,82 (d, *J*=6,71 Hz, 1H) 7,15 - 7,52 (m, 15H). CLEM: Análisis calculado para: $C_{28}H_{30}N_2O_4$ 458,22; Encontrado: 459,44 $(M+H)^+$. Diastereómero 2: RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,45 (d, *J*=6,71 Hz, 3H) 2,27 - 2,44 (m, 4H) 3,39 (s, 4H) 4,23 (s, 1H) 5,06 (s, 2H) 5,83 (d, *J*=6,71 Hz, 1H) 7,12 (dd, *J*=6,41, 3,05 Hz, 2H) 7,19 - 7,27 (m, 3H) 7,27 - 7,44 (m, 10H). CLEM: Análisis calculado para: $C_{28}H_{30}N_2O_4$ 458,22;

		Encontrado: 459,44 $(M+H)^+$.
Intermedio -17b		Diastereómero 1: T_R = 11,76 min (Condición II); CLEM: Análisis calculado para: $C_{20}H_{22}N_2O_3$ 338,16 Encontrado: 339,39 $(M+H)^+$; Diastereómero 2: T_R = 10,05 min (Condición II); CLEM: Análisis calculado para: $C_{20}H_{22}N_2O_3$ 338,16; Encontrado: 339,39 $(M+H)^+$.
Intermedio -17c		Diastereómero 1: T_R = 4,55 min (Condición I); CLEM: Análisis calculado para: $C_{21}H_{26}N_2O_2$ 338,20 Encontrado: 339,45 $(M+H)^+$; Diastereómero 2: T_R = 6,00 min (Condición I); CLEM: Análisis calculado para: $C_{21}H_{26}N_2O_2$ 338,20 Encontrado: 339,45 $(M+H)^+$.

Intermedio -17d		Diastereómero 1: T_R = 7,19 min (Condición I); CLEM: Análisis calculado para: $C_{27}H_{29}NO_2$ 399,22 Encontrado: 400,48 $(M+H)^+$; Diastereómero 2: T_R = 9,76 min (Condición I); CLEM: Análisis calculado para: $C_{27}H_{29}NO_2$ 399,22 Encontrado: 400,48 $(M+H)^+$.

Condiciones de SFC quiral para determinar el tiempo de retención

Condición I

Columna: Columna Chiralpak AD-H, 4,62X250 mm, 5μm

Disolventes: 90% de CO_2 - metanol al 10% con DEA al 0,1%

Temp: 35 °C

Presión: 15 MPa

Caudal: 2,0 ml/min.

UV controlado a 220 nm

Inyección: 1,0 mg/3 ml de metanol

Condición II

Columna: Columna Chiralcel OD-H, 4,62X250 mm, 5μm

Disolventes: 90% de CO_2 - metanol al 10% con DEA al 0,1%

Temp: 35 °C

Presión: 15 MPa

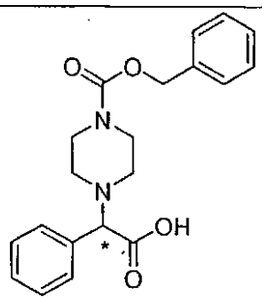
Caudal: 2,0 ml/min.

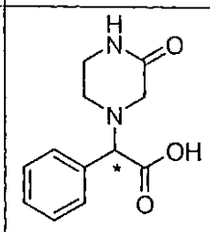
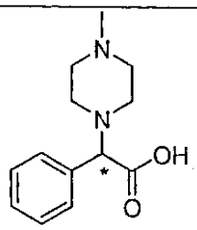
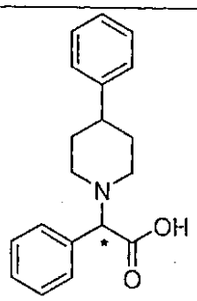
UV controlado a 220 nm

Inyección: 1,0 mg/ml de metanol

Cap-17, Etapa 2: ácido (R)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-2-fenilacético: A una solución de (R)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo (0,350 g, 0,84 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió ácido trifluoracético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron seguidamente a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 20 x 100mm; CH_3CN-H_2O-TFA al 0,1%) dando el compuesto del epígrafe (como sal TFA) como un sólido blanco (0,230 g, 88%). CLEM: Anal. Calculado para $C_{19}H_{21}NO_3$: 311,15; encontrado: 312 $(M+H)^+$.

Los siguientes ácidos carboxílicos se prepararon en forma ópticamente pura de una forma similar:

Cap-17a		T_R = 2,21 (Condición II); RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,20 - 2,35 (m, 2H) 2,34 - 2,47 (m, 2H) 3,37 (s, 4H) 3,71 (s, 1H) 5,06 (s, 2H) 7,06 - 7,53 (m, 10H).

		CLEM: Análisis calculado para: $C_{20}H_{22}N_2O_4$ 354,16; Encontrado: 355,38 $(M+H)^+$.
Cap-17b		T_R = 0,27 (Condición III); CLEM: Análisis calculado para: $C_{12}H_{14}N_2O_3$ 234,10; Encontrado: 235,22 $(M+H)^+$.
Cap-17c		T_R = 0,48 (Condición II); CLEM: Análisis calculado para: $C_{13}H_{18}N_2O_2$ 234,14; Encontrado: 235,31 $(M+H)^+$.
Cap-17d		T_R = 2,21 (Condición I); CLEM: Análisis calculado para: $C_{19}H_{21}NO_2$ 295,16; Encontrado: 296,33 $(M+H)^+$.

Condiciones de CLEM para determinar el tiempo de retención

Condición I

Columna: Phenomenex-Luna 4,6 X 50 mm S10

% Inicial de B = 0

% Final de B = 100

Tiempo de gradiente = 4 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de onda = 220

Disolvente A = metanol al 10% - H_2O al 90% - TFA al 0,1%

Disolvente B = metanol al 90% - H_2O al 10% - TFA al 0,1%

Condición II

Columna: Waters-Sunfire 4,6 X 50 mm S5

% Inicial de B = 0

% Final de B = 100

Tiempo de gradiente = 2 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de onda = 220

Disolvente A = metanol al 10% - H_2O al 90% - TFA al 0,1%

Disolvente B = metanol al 90% - H_2O al 10% - TFA al 0,1%

Condición III

Columna: Phenomenex 10µ 3,0 X 50 mm

% Inicial de B = 0

% Final de B = 100

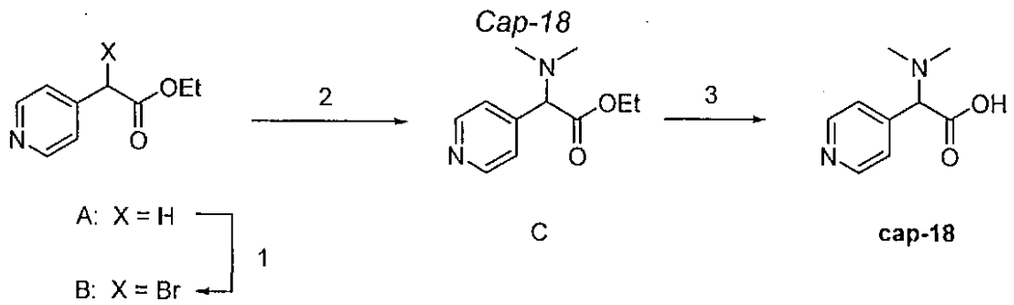
Tiempo de gradiente = 2 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de onda = 220

Disolvente A = metanol al 10% - H_2O al 90% - TFA al 0,1%

Disolvente B = metanol al 90% - H_2O al 10% - TFA al 0,1%



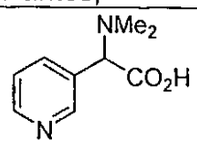
Etapa 1: 2-(4-piridil)-2-bromoacetato de (R,S)-etilo: A una solución de 4-piridilacetato de etilo (1,00 g, 6,05 mmol) en THF seco (150 ml) a 0 °C en argón se añadió DBU (0,99 ml, 6,66 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se enfrió hasta -78 °C. A esta mezcla se añadió CBr_4 (2,21 g, 6,66 mmol) y se continuó agitando a -78 °C durante 2 horas. Seguidamente la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó (salmuera), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío. El aceite amarillo resultante se purificó inmediatamente por cromatografía ultrarrápida (SiO_2/ hexano-acetato de etilo, 1:1) proporcionando el compuesto del epígrafe (1,40 g, 95%) como un aceite amarillo algo estable. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 2H), 5,24 (s, 1H), 4,21-4,29 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM: Anal. Calculado para $C_9H_{10}BrNO_2$: 242, 244; encontrado: 243, 245 $(M+H)^+$.

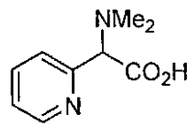
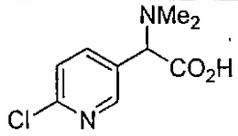
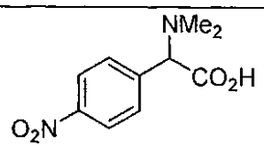
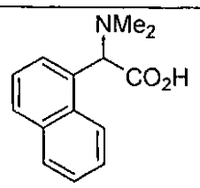
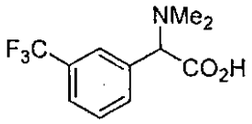
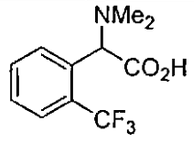
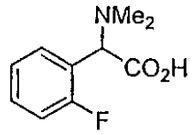
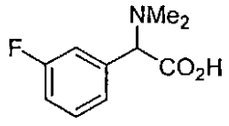
Etapa 2: 2-(4-piridil)-2-(N,N-dimetilamino)acetato de (R,S)-etilo: A una solución de 2-(4-piridil)-2-bromoacetato de (R,S)-etilo (1,40 g, 8,48 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente se añadió dimetilamina (2M en THF, 8,5 ml, 17,0 mmol). Después de completarse la reacción (que se juzgó por

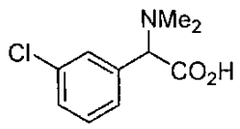
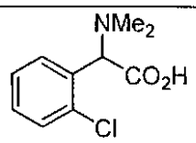
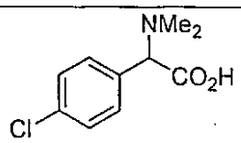
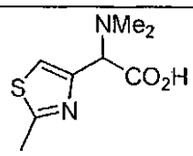
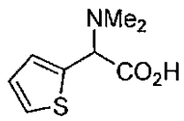
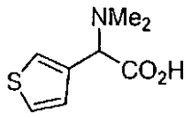
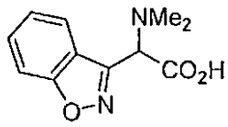
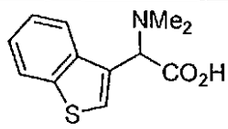
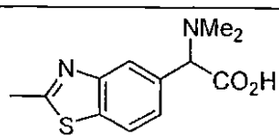
cromatografía en capa fina) los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna Biotage, 40+M SiO_2; 50%-100% de acetato de etilo-hexano) proporcionando el compuesto del epígrafe (0,539 g, 31%) como un aceite amarillo claro. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,92 (s, 1H), 2,27 (s, 6H), 1,22 (t, *J* = 7,0 Hz). CLEM: Anal. Calculado para $C_{11}H_{16}N_2O_2$: 208; encontrado: 209 $(M+H)^+$.

Etapa 3: ácido (R,S)-2-(4-piridil)-2-(N,N-dimetilamino)acético: A una solución de 2-(4-piridil)-2-(N,N-dimetilamino)acetato de (R,S)-etilo (0,200 g, 0,960 mmol) en una mezcla de THF-metanol-H_2O (1:1:1, 6 ml) se añadió LiOH en polvo (0,120 g, 4,99 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 3 horas y luego se acidificó hasta pH 6 usando HCl 1N. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo y luego se liofilizó dando el diclorhidrato del compuesto del epígrafe como un sólido amarillo (que contenía LiCl). El producto se usó como tal en las posteriores etapas. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,56 (s, 1H), 2,21 (s, 6H).

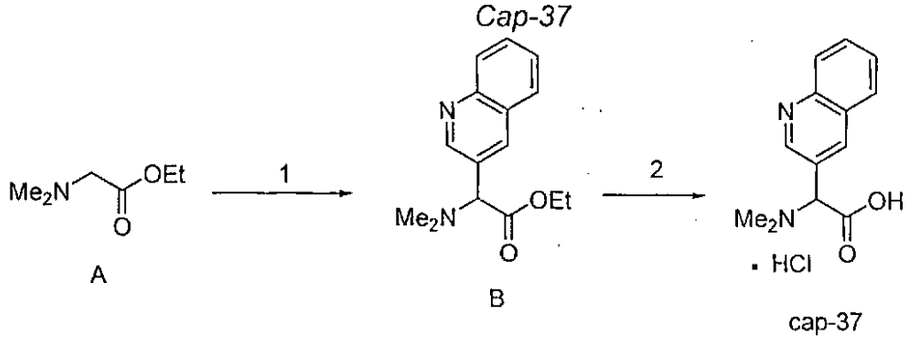
Los siguientes ejemplos se prepararon de una forma similar usando el procedimiento descrito antes;

Cap-19		CLEM: Anal. Calculado para $C_9H_{12}N_2O_2$: 180; encontrado: 181 $(M+H)^+$.

Cap-20		CLEM: sin ionización. RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 7,84 (t aparente, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (t aparente, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 2,60 (s, 6H).
Cap-21		CLEM: Anal. Calculado para $C_9H_{11}ClN_2O_2$: 214, 216; encontrado: 215, 217 $(M+H)^+$.
Cap-22		CLEM: Anal. Calculado para $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; encontrado: 225 $(M+H)^+$.
Cap-23		CLEM: Anal. Calculado para $C_{14}H_{15}NO_2$: 229; encontrado: 230 $(M+H)^+$.
Cap-24		CLEM: Anal. Calculado para $C_{11}H_{12}F_3NO_2$: 247; encontrado: 248 $(M+H)^+$.
Cap-25		CLEM: Anal. Calculado para $C_{11}H_{12}F_3NO_2$: 247; encontrado: 248 $(M+H)^+$.
Cap-26		CLEM: Anal. Calculado para $C_{10}H_{12}FNO_2$: 197; encontrado: 198 $(M+H)^+$.
Cap-27		CLEM: Anal. Calculado para $C_{10}H_{12}FNO_2$: 247; encontrado: 248 $(M+H)^+$.

Cap-28		CLEM: Anal. Calculado para $C_{10}H_{12}ClNO_2$: 213; encontrado: 214 $(M+H)^+$.
Cap-29		CLEM: Anal. Calculado para $C_{10}H_{12}ClNO_2$: 213; encontrado: 214 $(M+H)^+$.
Cap-30		CLEM: Anal. Calculado para $C_{10}H_{12}ClNO_2$: 213; encontrado: 214 $(M+H)^+$.
Cap-31		CLEM: Anal. Calculado para $C_8H_{12}N_2O_2S$: 200; encontrado: 201 $(M+H)^+$.
Cap-32		CLEM: Anal. Calculado para $C_8H_{11}NO_2S$: 185; encontrado: 186 $(M+H)^+$.
Cap-33		CLEM: Anal. Calculado para $C_8H_{11}NO_2S$: 185; encontrado: 186 $(M+H)^+$.
Cap-34		CLEM: Anal. Calculado para $C_{11}H_{12}N_2O_3$: 220; encontrado: 221 $(M+H)^+$.
Cap-35		CLEM: Anal. Calculado para $C_{12}H_{13}NO_2S$: 235; encontrado: 236 $(M+H)^+$.
Cap-36		CLEM: Anal. Calculado para $C_{12}H_{14}N_2O_2S$: 250; encontrado: 251 $(M+H)^+$.

Cap-37

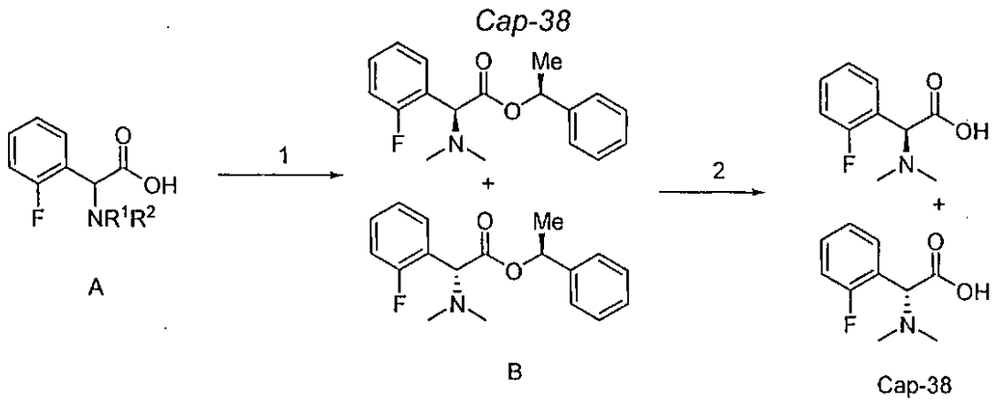


A B cap-37

Etapa 1: 2-(quinolin-3-il)-2-(N,N-dimetilamino)-acetato de (R,S)-etilo: Una mezcla de N,N-dimetilaminoacetato de etilo (0,462 g, 3,54 mmol), K_3PO_4 (1,90 g, 8,95 mmol), $Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$ (0,090 g, 0,176 mmol) y tolueno (10 ml) se desgasificó con una corriente de burbujas de Ar durante 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó entonces a 100 °C durante 12 horas, después de lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en H_2O. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x) y las fases orgánicas reunidas se lavaron (H_2O, salmuera), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó primero por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100mm; CH_3CN-H_2O-5 mM NH_4OAc) y luego por cromatografía ultrarrápida (SiO_2/ hexano-acetato de etilo, 1:1) proporcionando el compuesto del epígrafe (0,128 g, 17%) como un aceite naranja. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,03-8,01 (m, 2H), 7,77 (ddd, *J* = 8,3, 6,8, 1,5 Hz, 1H), 7,62 (ddd, *J* = 8,3, 6,8, 1,5 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,13 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,15 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{15}H_{18}N_2O_2$: 258; encontrado: 259 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Ácido (R,S) 2-(quinolin-3-il)-2-(N,N-dimetilamino)acético: Se calentó una mezcla de 2-(quinolin-3-il)-2-(N,N-dimetilamino)acetato de (R,S)-etilo (0,122 g, 0,472 mmol) y HCl 6M (3 ml) a 100 °C durante 12 horas. El

disolvente se eliminó a vacío proporcionando el diclorhidrato del compuesto del epígrafe (0,169 g, >100%) como una espuma amarillo claro. El material sin purificar se usó en las etapas siguientes sin purificación adicional. CLEM: Anal. Calculado para $C_{13}H_{14}N_2O_2$: 230; encontrado: 231 $(M+H)^+$.



Etapa 1: 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (R)-((S)-1-feniletilo) y 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-((S)-1-feniletil): A una mezcla de ácido (RS)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acético (2,60 g, 13,19 mmol), DMAP (0,209 g, 1,71 mmol) y (S)-1-feniletanol (2,09 g, 17,15 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) se añadió EDCI (3,29 g, 17,15 mmol) y la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se eliminó entonces a vacío y el residuo se repartió con acetato de etilo-H_2O. Se separaron las fases, la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2x) y las fases orgánicas reunidas se lavaron (H_2O, salmuera), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage/ 0-50% de éter dietílico-hexano). La mezcla diastereomérica pura resultante se separó entonces por HPLC preparativa de fase inversa

(Primesphere C-18, 30 x 100mm; CH_3CN-H_2O-TFA al 0,1%) dando primero (R)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-1-fenetilo (0,501 g, 13%) y luego (S)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)-acetato de (S)-1-fenetilo (0,727 g. 18%), ambas como sus sales TFA. isómero (S,R): RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,65 - 7,70 (m, 1H), 7,55-7,60 (ddd, *J* = 9,4, 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 5H), 6,04 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 2,84 (s, 6H), 1,43 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{18}H_{20}FNO_2$: 301; encontrado: 302 $(M+H)^+$; isómero (S,S): RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,58-7,63 (m, 1H), 7,18-7,31 (m, 6H), 7,00 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 2H), 6,02 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 2,88 (s, 6H), 1,54 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{18}H_{20}FNO_2$: 301; encontrado: 302 $(M+H)^+$.

Etapa 2: ácido (R)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acético: Una mezcla de 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (R)-((S)-1-feniletilo), sal TFA (1,25 g, 3,01 mmol) y 20% de $Pd(OH)_2/C$ (0,125 g) en etanol (30 ml) se sometió a hidrogenación a temperatura ambiente y presión atmosférica (globo de H_2) durante 4 horas. La solución se purgó entonces con Ar, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró a vacío. Esto dio el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (0,503 g, 98%). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,53-7,63 (m, 2H), 7,33-7,38 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 2,86 (s, 6H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{10}H_{12}FNO_2$: 197; encontrado: 198 $(M+H)^+$.

El isómero S se podía obtener a partir de 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-((S)-1-feniletilo), sal TFA de una forma similar.

Cap-39



cap-39

Una mezcla de (R)-(2-clorofenil)glicina (0,300 g, 1,62 mmol), formaldehído (solución acuosa al 35%, 0,80 ml, 3,23 mmol) y 20% de $Pd(OH)_2/C$ (0,050 g) se sometió a hidrogenación a temperatura ambiente y presión atmosférica (globo de H_2) durante 4 horas. La solución se purgó entonces con Ar, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100mm; CH_3CN-H_2O-TFA al 0,1%) dando la sal TFA del compuesto del epígrafe ácido (R)-2-(dimetilamino)-2-(2-clorofenil)acético como un aceite incoloro (0,290 g, 55%). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,59-7,65 (m, 2H), 7,45-7,53 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 2,87 (s, 6H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{10}H_{12}ClNO_2$: 213; encontrado: 214 $(M+H)^+$.

Cap-40

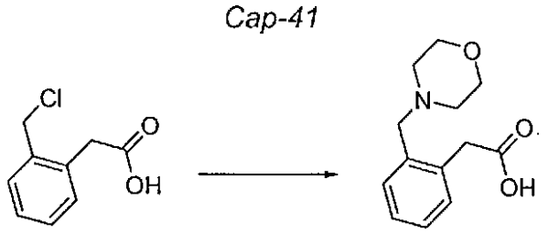


cap-40

A una solución enfriada en hielo de (R)-(2-clorofenil)glicina (1,00 g, 5,38 mmol) y NaOH (0,862 g, 21,6 mmol) en H_2O (5,5 ml) se añadió cloroformiato de metilo (1,00 ml, 13,5 mmol) gota a gota. La mezcla se dejó agitando a 0 °C durante 1 hora y luego se acidificó mediante la adición de HCl concentrado (2,5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x) y la fase orgánica reunida se

lavó (H_2O, salmuera), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío dando el compuesto del epígrafe ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(2-clorofenil)acético como una espuma amarillo-naranja (1,31 g, 96%). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,39 – 7,43 (m, 2H), 7,29 – 7,31 (m, 2H), 5,69 (s, 1H), 3,65 (s, 3H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{10}H_{10}ClNO_4$: 243; encontrado: 244 $(M+H)^+$.

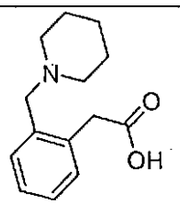
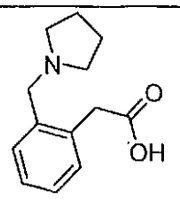
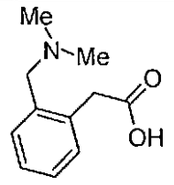
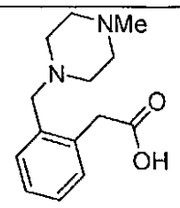
Cap-41



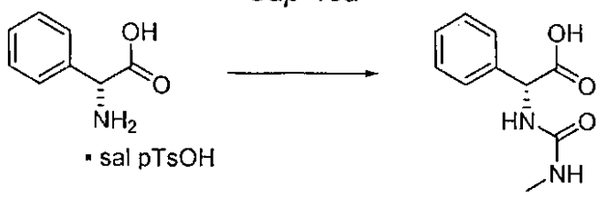
cap-41

A una suspensión de ácido 2-(2-(clorometil)fenil)acético (2,00 g, 10,8 mmol) en THF (20 ml) se añadió morfolina (1,89 g, 21,7 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó entonces con acetato de etilo y se extrajo con H_2O (2x). La fase acuosa se liofilizó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage/ 0-10% de metanol-CH_2Cl_2) dando el compuesto del epígrafe ácido 2-(2-(morfolinometil)fenil)acético como un sólido incoloro (2,22 g, 87%). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,37-7,44 (m, 3H), 7,29-7,33 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,83 (s ancho, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,14 (s ancho, 4H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{13}H_{17}NO_3$: 235; encontrado: 236 $(M+H)^+$.

Los siguientes ejemplos se prepararon de igual modo usando el procedimiento descrito para Cap-41:

Cap-42		CLEM: Anal. Calculado para $C_{14}H_{19}NO_2$: 233; encontrado: 234 $(M+H)^+$.
Cap-43		CLEM: Anal. Calculado para $C_{13}H_{17}NO_2$: 219; encontrado: 220 $(M+H)^+$.
Cap-44		CLEM: Anal. Calculado para $C_{11}H_{15}NO_2$: 193; encontrado: 194 $(M+H)^+$.
Cap-45		CLEM: Anal. Calculado para $C_{14}H_{20}N_2O_2$: 248; encontrado: 249 $(M+H)^+$.

Cap-45a



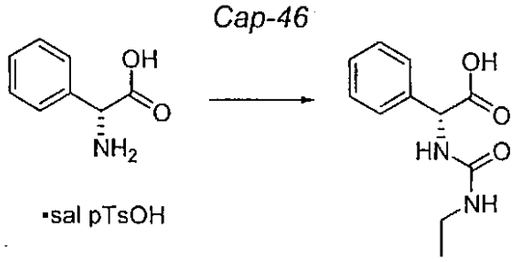
• sal pTsOH

Cap-45a

Se añadió HMDS (1,85 ml, 8,77 mmol) a una suspensión de p-toluenosulfonato del ácido (R)-2-amino-2-fenilacético (2,83 g, 8,77 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30

minutos. Se añadió isocianato de metilo (0,5 g, 8,77 mmol) en una porción continuando la agitación durante 30 minutos. La reacción se inactivó mediante adición de H_2O (5 ml) y se filtró el precipitado resultante, se lavó con H_2O y n-hexanos, y se secó a vacío. Se recuperó ácido (R)-2-(3-metilureido)-2-fenilacético (1,5 g; 82 %) como un sólido blanco y se usó sin purificación adicional. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,54 (d, *J*=4,88 Hz, 3H) 5,17 (d, *J*=7,93 Hz, 1H) 5,95 (q, *J*=4,48 Hz, 1H) 6,66 (d, *J*=7,93 Hz, 1H) 7,26 - 7,38 (m, 5H) 12,67 (s, 1H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{10}H_{12}N_2O_3$ 208,08 encontrado 209,121 $(M+H)^+$; HPLC Phenomenex C-18 3,0 × 46 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento 1 minuto, A = 90% de agua, 10% de metanol, 0,1% de TFA, B = 10% de agua, 90% de metanol, 0,1% de TFA, T_R = 1,38 min, índice de homogeneidad 90 %.

Cap-46

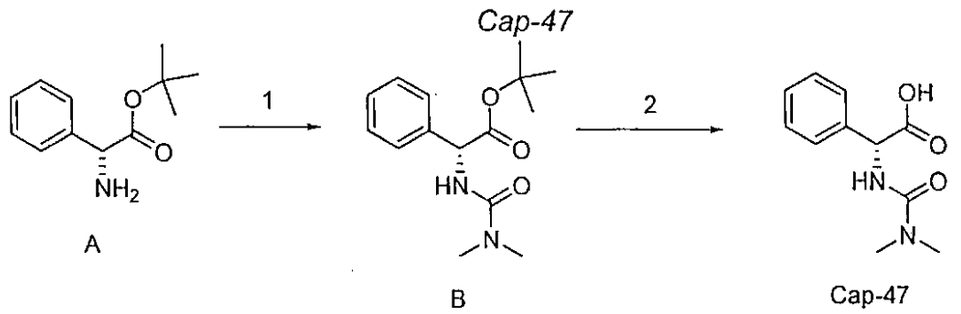


cap-46

El producto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap*-45a. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,96 (t, *J*=7,17 Hz, 3H) 2,94 - 3,05 (m, 2H) 5,17 (d, *J*=7,93 Hz, 1H) 6,05 (t, *J*=5,19 Hz, 1H) 6,60 (d, *J*=7,63 Hz, 1H) 7,26 - 7,38 (m, 5H) 12,68 (s, 1H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{11}H_{14}N_2O_3$ 222,10 encontrado 223,15 $(M+H)^+$.

HPLC XTERRA C-18 3,0 × 506 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento 1 minuto, A = 90% de agua, 10% de metanol, 0,2% H_3PO_4, B

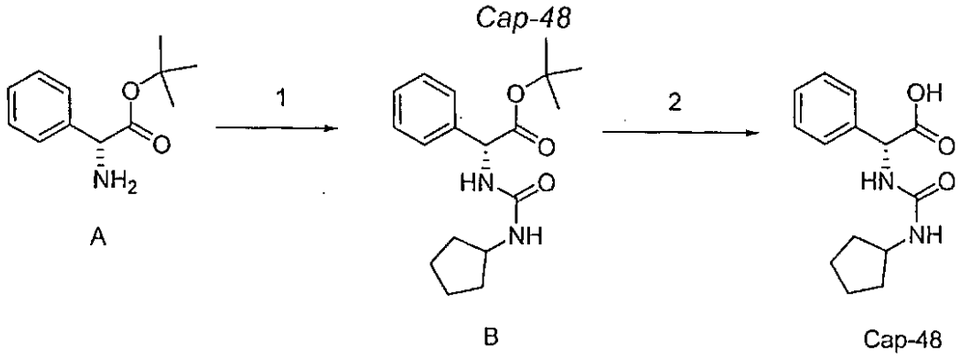
= 10% de agua, 90% de metanol, 0,2% H_3PO_4, T_R = 0,87 min, índice de homogeneidad 90 %.



Etapa 1: 2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo: A una solución agitada de (R)-terc–butil-2-amino-2-fenilacetato (1,0 g, 4,10 mmol) y base de Hunig (1,79 ml, 10,25 mmol) en DMF (40 ml) se añadió cloruro de dimetilcarbamoílo (0,38 ml, 4,18 mmol) gota a gota durante 10 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con H_2O, HCl ac. 1N y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo 2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo como un sólido blanco (0,86 g; 75%) y se usó sin purificación posterior. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,33 (s, 9H) 2,82 (s, 6H) 5,17 (d, *J*=7,63 Hz, 1H) 6,55 (d, *J*=7,32 Hz, 1H) 7,24 - 7,41 (m, 5H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{15}H_{22}N_2O_3$ 278,16 encontrado 279,23 $(M+H)^+$; HPLC Phenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 4 minutos, tiempo de mantenimiento 1 minuto, A = 90% de agua, 10% de metanol, 0,1% de TFA, B = 10% de agua; 90% de metanol, 0,1% de TFA, T_R = 2,26 min, índice de homogeneidad 97%.

Etapa 2: ácido (R)-2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacético: A una solución agitada de 2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacetato de ((R)-terc-butilo (0,86 g, 3,10 mmol) en CH_2Cl_2 (250 ml) se añadió TFA (15 ml) gota a gota y la solución resultante se agitó a ta durante 3 horas. El compuesto deseado precipitó entonces en solución con una mezcla de EtOAC:Hexanos (5:20), se separó por filtración y se secó a presión reducida. Se aisló ácido (R)-2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacético como un sólido blanco (0,59g, 86%) y se usó sin purificación posterior. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,82 (s, 6H) 5,22 (d, *J*=7,32 Hz, 1H) 6,58 (d, *J*=7,32 Hz, 1H) 7,28 (t, *J*=7,17 Hz, 1H) 7,33 (t, *J*=7,32 Hz, 2H) 7,38 - 7,43 (m, 2H) 12,65 (s, 1H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{11}H_{14}N_2O_3$: 222,24; encontrado: 223,21 $(M+H)^+$. HPLC XTERRA C-18 3,0 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento 1 minuto, A = 90% de agua, 10% de metanol, 0,2% H_3PO_4, B = 10% de agua, 90% de metanol, 0,2% H_3PO_4, T_R = 0,75 min, índice de homogeneidad 93%.

Cap-48



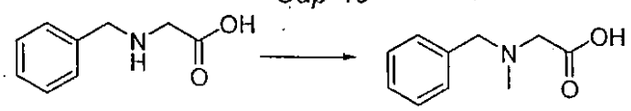
Etapa 1: 2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo: A una solución agitada de clorhidrato del ácido (R)-2-amino-2-fenilacético (1,0 g, 4,10 mmol) y base de Hunig (1,0 ml, 6,15 mmol) en DMF (15 ml) se añadió isocianato de ciclopentilo (0,46 ml, 4,10 mmol) gota a gota y durante 10 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la

reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se suspendió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con H_2O y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo 2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo como un aceite opaco (1,32 g; 100 %) y se usó sin purificación posterior. RMN de ^1H (500 MHz, CD_3Cl-D) δ ppm 1,50 - 1,57 (m, 2H) 1,58 - 1,66 (m, 2H) 1,87 - 1,97 (m, 2H) 3,89 - 3,98 (m, 1H) 5,37 (s, 1H) 7,26 - 7,38 (m, 5H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{18}H_{26}N_2O_3$ 318,19 encontrado 319,21 $(M+H)^+$; HPLC XTERRA C-18 3,0 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 4 minutos, tiempo de mantenimiento 1 minuto, A = 90% de agua, 10% de metanol, 0,1% de TFA, B = 10% de agua, 90% de metanol, 0,1% de TFA, T_R = 2,82 min, índice de homogeneidad 96%.

Etapa 2: Ácido (R)-2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacético: A una solución agitada de 2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo (1,31 g, 4,10 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) se añadió TFA (4 ml) y trietilsilano (1,64 ml; 10,3 mmol) gota a gota, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el producto bruto se recristalizó en acetato de etilo/pentanos proporcionando ácido (R)-2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacético como un sólido blanco (0,69 g, 64%). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,17 - 1,35 (m, 2H) 1,42 - 1,52 (m, 2H) 1,53 - 1,64 (m, 2H) 1,67 - 1,80 (m, 2H) 3,75 - 3,89 (m, 1H) 5,17 (d, *J*=7,93 Hz, 1H) 6,12 (d, *J*=7,32 Hz, 1H) 6,48 (d, *J*=7,93 Hz, 1H) 7,24 - 7,40 (m, 5H) 12,73 (s, 1H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{14}H_{18}N_2O_3$: 262,31; encontrado: 263,15 $(M+H)^+$. HPLC XTERRA C-18 3,0 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento 1 minuto, A = 90% de agua, 10% de metanol, 0,2% H_3PO_4, B = 10% de agua, 90% de metanol, 0,2% H_3PO_4, T_R

= 1,24 min, índice de homogeneidad 100%.

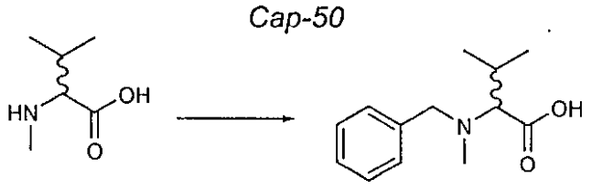
Cap-49



cap-49

A una solución agitada de ácido 2-(bencilamino)acético (2,0 g, 12,1 mmol) en ácido fórmico (91 ml) se añadió formaldehído (6,94 ml, 93,2 mmol). Después de cinco horas a 70 °C, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta 20 ml y precipitó un sólido blanco. Después de filtrar, las aguas madres se recogieron y se concentró además a presión reducida proporcionando el producto bruto. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa (Xterra 30 X 100 mm, detección a 220 nm, Caudal 35 ml/min, 0 a 35% de B durante 8 min; A = 90% de agua, 10 % de metanol, 0,1% de TFA, B = 10% de agua, 90 % de metanol, 0,1% de TFA) proporcionó el compuesto del epígrafe ácido 2-(bencil(metil)-amino)acético como su sal TFA (723 mg, 33%) como una cera incolora. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,75 (s, 3H) 4,04 (s, 2H) 4,34 (s, 2H) 7,29 - 7,68 (m, 5H). CLEM: Análisis calculado para: $C_{10}H_{13}NO_2$ 179,09; Encontrado: 180,20 $(M+H)^+$.

Cap-50

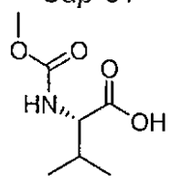


Cap-50

A una solución agitada de ácido 3-metil-2-(metilamino)butanoico(0,50 g,

3,81 mmol) en agua (30 ml) se añadió K_2CO_3 (2,63 g, 19,1 mmol) y cloruro de bencilo (1,32 g, 11,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2) y la fase acuosa se concentró a presión reducida proporcionando el producto bruto que se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Xterra 30 x 100mm, detección a 220 nm, Caudal 40 ml/min, 20 a 80% de B durante 6 min; A = 90% de agua, 10 % de metanol, 0,1% de TFA, B = 10% de agua, 90 % de metanol, 0,1% de TFA) proporcionando ácido 2-(bencil(metil)amino)-3-metilbutanoico, sal TFA (126 mg, 19%) como una cera incolora. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,98 (d, 3H) 1,07 (d, 3H) 2,33 - 2,48 (m, 1H) 2,54 - 2,78 (m, 3H) 3,69 (s, 1H) 4,24 (s, 2H) 7,29 - 7,65 (m, 5H). CLEM: Análisis calculado para: $C_{13}H_{19}NO_2$ 221,14; Encontrado: 222,28 $(M+H)^+$.

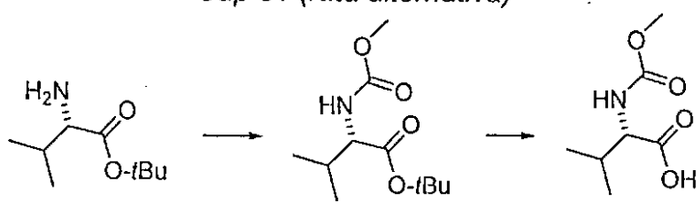
Cap-51



Se añadió Na_2CO_3 (1,83g, 17,2 mmol) a una solución de NaOH (33 ml de 1M/H_2O, 33 mmol) de L-valina (3,9 g, 33,29 mmol) y la solución resultante se enfrió con baño de hielo-agua. Se añadió gota a gota durante 15 minutos cloroformiato de metilo (2,8 ml, 36,1 mmol), se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,25 horas. La mezcla de reacción se lavó con éter (50 ml, 3x), y la fase acuosa se enfrió con un baño de hielo-agua y se acidificó con HCl concentrado hasta un pH de 1-2, y se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml, 3x). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se

evaporó a vacío proporcionando *Cap*-51 como un sólido blanco (6 g). RMN de ^{1}H para el rotámero dominante (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 12,54 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,6, 1H), 3,84 (dd, J = 8,4, 6,0, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 0,87 (m, 6H). EMAR: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_7H_{14}NO_4$: 176,0923; encontrado 176,0922.

Cap 51 (ruta alternativa)



Se añadió DIEA (137,5 ml, 0,766 mol) a una suspensión de clorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (*S*)-*terc*-butilo (75,0 g, 0,357 mol) en THF (900 ml), y la mezcla se enfrió hasta 0 ºC (baño de hielo/agua). Se añadió gota a gota durante 45 minutos cloroformiato de metilo (29,0 ml, 0,375 mol), se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y agua (1 litro de cada uno). La fase orgánica se lavó con H_2O (1 l) y salmuera (1 l), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. El material bruto se hizo pasar a través de un lecho corto de gel de sílice (1 kg), eluyendo con hexanos (4 l) y EtOAc:hexanos 15:85 (4 l) proporcionando 2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoato de (S)-terc-butilo como un aceite transparente (82,0 g, 99% de rendimiento). RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm) 7,34 (d, J = 8,6, 1 H), 3,77 (dd, J = 8,6, 6,1, 1 H), 3,53 (s, 3 H), 1,94 - 2,05 (m, 1 H), 1,39 (s, 9 H), 0,83 - 0,92 (m, 6 H). RMN de ^{13}C (126 MHz, DMSO-d_6, δ = 39,2 ppm) 170,92, 156,84, 80,38, 60,00, 51,34,

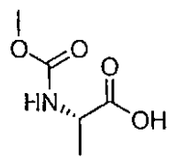
29,76, 27,62, 18,92, 17,95. CL/EM: $[M+Na]^+$ 254,17.

Se añadieron ácido trifluoroacético (343 ml, 4,62 mol) y Et_3SiH (142 ml, 0,887 mol) secuencialmente a una solución de 2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoato de (S)-terc-butilo (82,0 g, 0,355 mol) en CH_2Cl_2 (675 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El componente volátil se eliminó a presión reducida y el aceite resultante se trituró con éter de petróleo (600 ml) proporcionando un sólido blanco, que se filtró y se lavó con hexanos (500 ml) y éter de petróleo (500 ml). La recristalización en EtOAc/éter de petróleo proporcionó *Cap-51* como cristales a modo de escamas blancos (54,8 g, 88 % de rendimiento). PF = 108,5-109,5 °C. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm) 12,52 (s, 1 H), 7,31 (d, J = 8,6, 1 H), 3,83 (dd, J = 8,6, 6,1, 1 H), 3,53 (s, 3 H), 1,94 - 2,07 (m, 1 H), 0,86 (dd, J = 8,9, 7,0, 6 H). RMN de ^{13}C (126 MHz, DMSO-d_6, δ = 39,2 ppm) 173,30, 156,94, 59,48, 51,37, 29,52, 19,15, 17,98. CL/EM: $[M+H]^+$ = 176,11. Análisis calculado para $C_7H_{13}NO_4$: C, 47,99; H, 7,48; N, 7,99. Encontrado: C, 48,17; H, 7,55; N, 7,99. Rotación óptica: $[\alpha]_D$ = -4,16 (12,02 mg/ml; MeOH). Pureza óptica: >99,5 % ee. Nota: la valoración de la pureza óptica se realizó en el derivado éster metílico de *Cap-51*, que se preparó según un protocolo de esterificación normalizado en $TMSCHN_2$ (benceno/MeOH). Condiciones del análisis de HPLC: columna, ChiralPak AD-H (4,6 x 250mm, 5µm); disolvente, heptano al 95% / IPA al 5% (isocrático); caudal, 1 ml/min; temperatura, 35 °C; UV controlado a 205 nm.

[Nota: Cap 51 también se podía adquirir de Flamm].

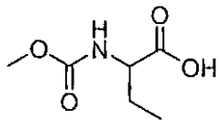
Cap-52 (Igual que Cap-12)

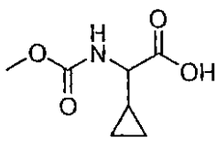
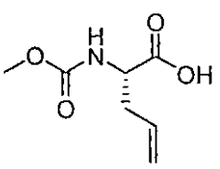
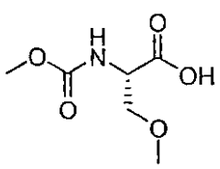
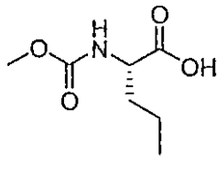
257

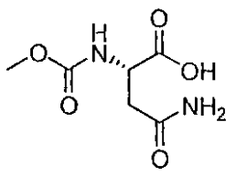
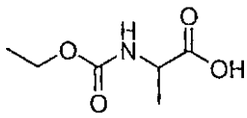
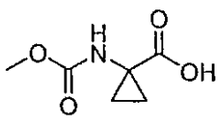


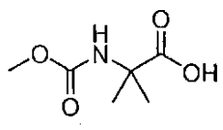
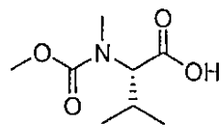
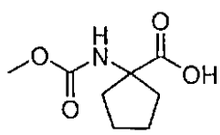
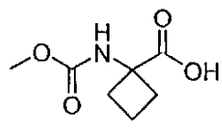
Cap-52 se sintetizó a partir de L-alanina de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de *Cap*-51. Con fines caracterizadores, se purificó una porción del material bruto por una HPLC de fase inversa (H_2O/metanol/TFA) proporcionando *Cap*-52 como un aceite incoloro viscoso. RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 12,49 (s ancho, 1H), 7,43 (d, J = 7,3, 0,88H), 7,09 (s ancho aparente, 0,12H), 3,97 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,25 (d, J = 7,3, 3H).

Cap-53 a -64 se prepararon a partir de materiales partida apropiados de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de *Cap*-51, con las modificaciones indicadas si las hubiera.

Cap	Estructura	Datos
Cap-53a: (R) *Cap-53b*: (S)		RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,51 (s ancho, 1H), 7,4 (d, J = 7,9, 0,9H), 7,06 (s ap., 0,1H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,62-1,54 (m, 1H), 0,88 (d, J = 7,3, 3H). T_R = 0,77 minutos (Cond. II); CL/EM: Anal. Calculado para $[M+Na]^+$ $C_6H_{11}NNaO_4$: 184,06; encontrado 184,07. EMAR Calculado para $[M+Na]^+$ $C_6H_{11}NNaO_4$: 184,0586; encontrado

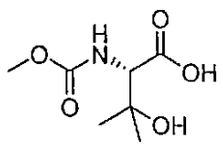
		184,0592.
Cap-54a: (R) *Cap-54b*: (S)		RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,48 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,6, 0,9H), 7,25 (s ap., 0,1H), 3,52 (s, 3H), 3,36-3,33 (m, 1H), 1,10-1,01 (m, 1H), 0,54-0,49 (m, 1H), 0,46-0,40 (m, 1H), 0,39-0,35 (m, 1H), 0,31-0,21 (m, 1H). EMAR Calculado para $[M+H]^+$ $C_7H_{12}NO_4$: 174,0766; encontrado 174,0771
Cap-55		RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,62 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,2, 0,9H), 7,07 (s ap., 0,1H), 5,80-5,72 (m, 1H), 5,10 (d, *J* = 17,1, 1H), 5,04 (d, *J* = 10,4, 1H), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,47-2,42 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 1H).
Cap-56		RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,75 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,3, 0,9H), 6,96 (s ap., 0,1H), 4,20-4,16 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,24 (s, 3H).
Cap-57		RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,50 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 7,7, 0,08H), 7,40 (d, *J* = 7,9, 0,76H), 7,19 (d, *J* = 8,2, 0,07H), 7,07 (d, *J* = 6,7, 0,09H), 4,21-4,12 (m, 0,08H), 4,06-3,97 (m, 0,07H), 3,96-3,80 (m, 0,85H), 3,53 (s, 3H), 1,69-1,51 (m, 2H), 1,39-1,26 (m, 2H), 0,85 (t, *J* = 7,4, 3H). CL (Cond. II):

		T_R = 1,39 CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_7H_{14}NO_4$: 176,09; encontrado 176,06.
Cap-58		RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,63 (s ancho, 1H), 7,35 (s,1H), 7,31 (d, *J* = 8,2, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,54(dd, *J* = 15,5, 5,4, 1H), 2,43 (dd, *J* = 15,6, 8,0, 1H). T_R = 0,16 min (Cond. II); CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_6H_{11}N_2O_5$: 191,07; encontrado 191,14.
Cap-59a: (R) *Cap-59b*: (S)		RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,49 (s ancho, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,3, 0,89H), 7,04 (s ancho, 0,11H), 4,00-3,95 (m, 3H), 1,24 (d, *J* = 7,3, 3H), 1,15 (t, *J* = 7,2, 3H). EMAR: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_6H_{12}NO_4$: 162,0766; encontrado 162,0771.
Cap-60		El material bruto se purificó con una HPLC de fase inversa (H_2O/MeOH/TFA) proporcionando un aceite viscoso incoloro que cristalizó en un sólido blanco al exponerse a alto vacío. RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,38 (s ancho, 1H), 7,74 (s, 0,82H), 7,48 (s, 0,18H), 3,54/3,51 (dos s, 3H), 1,30 (m, 2H), 0,98 (m, 2H). EMAR: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_6H_{10}NO_4$: 160,0610; encontrado 160,0604.

Cap-61		RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,27 (s ancho, 1H), 7,40 (s ancho, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,32 (s, 6H). EMAR: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_6H_{12}NO_4$: 162,0766; encontrado 162,0765.
Cap-62		RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,74 (s ancho, 1H), 4,21 (d, *J* = 10,3, 0,6H), 4,05 (d, *J* = 10,0, 0,4H), 3,62/3,60 (dos singletes, 3H), 3,0 (s, 3H), 2,14-2,05 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 6,3, 3H), 0,81 (d, *J* = 6,6, 3H). CL/EM: Anal. Calculado para $[M-H]^-$ $C_8H_{14}NO_4$: 188,09; encontrado 188,05.
Cap-63		[Nota: se dejó proceder la reacción durante más tiempo que el indicado para el procedimiento general.] RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,21 (s ancho, 1H), 7,42 (s ancho, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,02-1,85 (m, 4H), 1,66-1,58 (m, 4H). CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_8H_{14}NO_4$: 188,09; encontrado 188,19.
Cap-64		[Nota: se dejó proceder la reacción durante más tiempo que el indicado para el procedimiento general.] RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,35 (s ancho, 1H), 7,77 (s, 0,82H), 7,56/7,52 (s ancho solapante, 0,18H),

		3,50 (s, 3H), 2,47-2,40 (m, 2H), 2,14-2,07 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 2H).

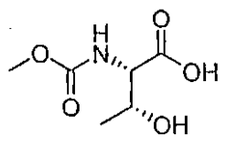
Cap-65



Se añadió cloroformiato de metilo (0,65 ml, 8,39 mmol) gota a gota durante 5 minutos a una mezcla enfriada (hielo-agua) de Na_2CO_3 (0,449 g, 4,23 mmol), NaOH (8,2 ml de 1M/H_2O, 8,2 mmol) y ácido (*S*)-2-amino-3-hidroxi-3-metilbutanoico (1,04 g, 7,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min, y luego se retiró el baño de enfriamiento y se continuó agitando durante otras 3,75 horas. La mezcla de reacción se lavó con CH_2Cl_2, y la fase acuosa se enfrió con baño de hielo-agua y se acidificó con HCl concentrado hasta una región de pH de 1-2. El componente volátil se eliminó a vacío y el residuo se suspendió en una mezcla 2:1 de MeOH/CH_2Cl_2 (15 ml) y se filtró, y el filtrado se sometió a evaporación rotativa proporcionando *Cap*-65 como una espuma semiviscosa blanca (1,236 g). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 6,94 (d, *J* = 8,5, 0,9 H), 6,53 (s ancho, 0,1H), 3,89 (d, *J* = 8,8, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,13 (s, 3H).

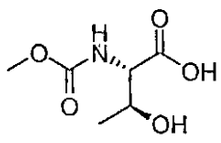
Cap-66 y -67 se prepararon a partir de materiales de partida disponibles comercialmente empleando el procedimiento descrito para la síntesis de *Cap*-65.

Cap-66



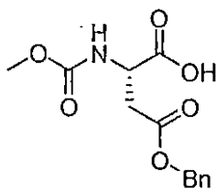
RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,58 (s ancho, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,3, 0,13H), 6,81 (d, *J* = 8,8, 0,67H), 4,10-4,02 (m, 1,15H), 3,91 (dd, *J* = 9,1, 3,5, 0,85H), 3,56 (s, 3H), 1,09 (d, *J* = 6,2, 3H). [Nota: solo se indican las señales dominantes de NH]

Cap-67



RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,51 (s ancho, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4, 0,75H), 7,12 (d ancho, *J* = 0,4, 0,05H), 6,86 (s ancho, 0,08H), 3,95-3,85 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 1,08 (d, *J* = 6,3, 3H). [Nota: solo se indican las señales dominantes de NH]

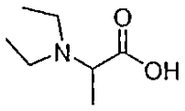
Cap-68



Se añadió cloroformiato de metilo (0,38 ml, 4,9 mmol) gota a gota a una mezcla de NaOH 1N (ac) (9,0 ml, 9,0 mmol), $NaHCO_3$ 1M (ac) (9,0 ml, 9,0 mol), éster β-bencílico del ácido L-aspártico (1,0 g, 4,5 mmol) y dioxano (9 ml). La mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 3 horas, y luego se lavó con acetato de etilo (50 ml, 3x). La fase acuosa se acidificó con HCl 12N hasta un pH ~ 1-2, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las

fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando *Cap*-68 como un aceite amarillo claro (1,37g; la masa es superior al rendimiento teórico, y el producto se usó sin purificación adicional). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,88 (s ancho, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,40-7,32 (m, 5H), 5,13 (d, *J* = 12,8, 1H), 5,10 (d, *J* = 12,9, 1H), 4,42-4,38 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,87 (dd, *J* = 16,2, 5,5, 1H), 2,71 (dd, *J* =16,2, 8,3, 1H). CL (Cond. II): T_R = 1,90 min; CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{13}H_{16}NO_6$: 282,10; encontrado 282,12.

Cap-69a y -69b

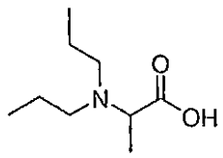
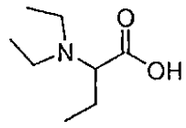
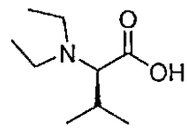


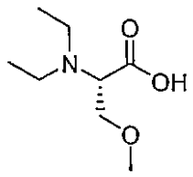
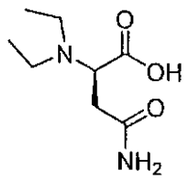
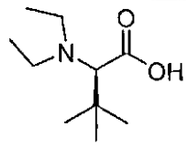
Cap-69a: enantiómero (R)
Cap-69b: enantiómero (S)

Se añadió $NaCNBH_3$ (2,416 g, 36,5 mmol) en lotes a una solución acuosa enfriada (~15°C) (17 ml)/MeOH (10 ml) de alanina (1,338 g, 15,0 mmol). Unos pocos minutos después se añadió gota a gota durante 4 minutos acetaldehído (4,0 ml, 71,3 mmol), se retiró entonces el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 6 horas. Se añadió más acetaldehído (4,0 ml) y la reacción se agitó durante 2 horas. Se añadió HCl concentrado lentamente a la mezcla de reacción hasta que el pH alcanzó ~ 1,5, y la mezcla resultante se calentó durante 1 hora a 40°C. La mayoría del componente volátil se eliminó a vacío y el residuo se purificó con una resina de intercambio iónico Dowex ® 50WX8-100 (la columna se lavó con agua y el compuesto se eluyó con NH_4OH diluido, preparado mezclando 18 ml de NH_4OH y 282 ml de agua) proporcionando *Cap*-69 (2,0 g) como un sólido higroscópico blando blanquecino. RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400

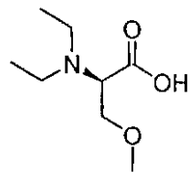
MHz): δ 3,44 (q, *J* = 7,1, 1H), 2,99-2,90 (m, 2H), 2,89-2,80 (m, 2H), 1,23 (d, *J* = 7,1, 3H), 1,13 (t, *J* = 7,3, 6H).

Cap-70 a *-74x* se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de *Cap*-69 empleando materiales de partida apropiados.

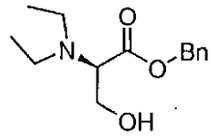
Cap-70a: (R) *Cap-70b*: (S)		RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 3,42 (q, *J* = 7,1, 1H), 2,68-2,60 (m, 4H), 1,53-1,44 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 7,3, 3H), 0,85 (t, *J* = 7,5, 6H). CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_9H_{20}NO_2$: 174,15; encontrado 174,13.
Cap-71a: (R) *Cap-71b*: (S)		RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 3,18-3,14 (m, 1H), 2,84-2,77 (m, 2H), 2,76-2,68 (m, 2H), 1,69-1,54 (m, 2H), 1,05 (t, *J* = 7,2, 6H), 0,91 (t, *J* = 7,3, 3H). CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_8H_{18}NO_2$: 160,13; encontrado 160,06.
Cap-72		RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 2,77-2,66 (m, 3H), 2,39-2,31 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 1H), 0,98 (t, *J* = 7,1, 6H), 0,91 (d, *J* = 6,5, 3H), 0,85 (d, *J* = 6,5, 3H). CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_9H_{20}NO_2$: 174,15; encontrado 174,15.

Cap-73		RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 9,5 (s ancho, 1H), 3,77 (dd, *J* = 10,8, 4,1,1H), 3,69-3,61 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,99-2,88 (m, 4H), 1,13 (t, *J* = 7,2, 6H).
Cap-74		RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 7,54 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,81 (t, *J* = 6,6, k,1H), 2,82-2,71 (m, 4H), 2,63 (dd, *J* = 15,6, 7,0, 1H), 2,36 (dd, *J* = 15,4, 6,3, 1H), 1,09 (t, *J* = 7,2, 6H). T_R = 0,125 minutos (Cond. II); CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_8H_{17}N_2O_3$: 189,12; encontrado 189,13.
Cap-74x		CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{22}NO_2$: 188,17; encontrado 188,21

Cap-75



Cap-75, etapa a



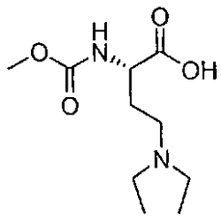
Se añadió $NaBH_3CN$ (1,6 g, 25,5 mmol) a una solución enfriada (baño de hielo/agua) en agua (25 ml)/metanol (15 ml) de H-D-Ser-OBzl HCl (2,0 g, 8,6

mmol). Se añadió acetaldehído (1,5 ml, 12,5 mmol) gota a gota durante 5 min, se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 2 horas. La reacción se inactivó cuidadosamente con HCl 12N y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en agua y se purificó con una HPLC de fase inversa ($MeOH/H_2O$/TFA) proporcionando la sal TFA de 2-(dietilamino)-3-hidroxipropanoato de (R)-bencilo como un aceite incoloro viscoso (1,9 g). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 9,73 (s ancho, 1H), 7,52-7,36 (m, 5H), 5,32 (d, J = 12,2, 1H), 5,27 (d, J = 12,5, 1H), 4,54-4,32 (m, 1H), 4,05-3,97 (m, 2H), 3,43-3,21 (m, 4H), 1,23 (t, J = 7,2, 6H). CL/EM (Cond. II): T_R = 1,38 min; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{14}H_{22}NO_3$: 252,16; encontrado 252,19.

Cap-75

Se añadió NaH (0,0727 g, 1,82 mmol, 60%) a una solución enfriada (hielo-agua) en THF (3,0 ml) de la sal TFA de 2-(dietilamino)-3-hidroxipropanoato de (R)-bencilo (0,3019 g, 0,8264 mmol) preparada antes, y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió yoduro de metilo (56 µl, 0,90 mmol) y se continuó agitando durante 18 horas dejando que el baño se descongelara hasta condiciones ambiente. La reacción se inactivó con agua y se cargó en un cartucho MCX preacondicionado con MeOH (6 g) y se lavó con metanol seguido por elución del compuesto con NH_3 2N/Metanol. La eliminación del componente volátil a vacío proporcionó *Cap*-75, contaminado con ácido (R)-2-(dietilamino)-3-hidroxipropanoico, como un semisólido amarillo (100 mg). El producto se usó como tal sin purificación adicional.

Cap-76

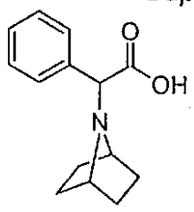


Se añadió $NaCNBH_3$ (1,60 g, 24,2 mmol) en cargas a una solución enfriada (~15 °C) en agua/MeOH (12 ml cada uno) de ácido (*S*)-4-amino-2-(terc-butoxicarbonilamino) butanoico (2,17 g, 9,94 mmol). Unos pocos minutos después se añadió acetaldehído (2,7 ml, 48,1 mmol) gota a gota durante 2 min, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 3,5 horas. Se añadió más acetaldehído (2,7 ml, 48,1 mmol) y la reacción se agitó durante 20,5 horas. Se eliminó a vacío la mayoría del componente MeOH, y la mezcla restante se trató con HCl concentrado hasta que su pH llegó a ~ 1,0 y luego se calentó durante 2 horas a 40 °C. El componente volátil se eliminó a vacío, y el residuo se trató con HCl 4 M/dioxano (20 ml) y se agitó en condiciones ambientales durante 7,5 horas. El componente volátil se eliminó a vacío y el residuo se purificó con resina de intercambio iónico Dowex ® 50WX8-100 (la columna se lavó con agua y el compuesto se eluyó con NH_4OH diluido, preparado a partir de 18 ml de NH_4OH y 282 ml de agua) proporcionando el intermedio ácido (S)-2-amino-4-(dietilamino)butanoico como un sólido blanquecino (1,73 g).

Se añadió cloroformiato de metilo (0,36 ml, 4,65 mmol) gota a gota durante 11 min a una mezcla enfriada (hielo-agua) de Na_2CO_3 (0,243 g, 2,29 mmol), NaOH (4,6 ml de 1M/H_2O, 4,6 mmol) y el producto anterior (802,4 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 55 min, y luego se retiró el baño de

enfriamiento y se continuó agitando durante otras 5,25 horas. La mezcla de reacción se diluyó con un volumen igual de agua y se lavó con CH_2Cl_2 (30 ml, 2x), y la fase acuosa se enfrió con baño de hielo-agua y se acidificó con HCl concentrado hasta un pH en torno a 2. El componente volátil se eliminó a vacío y el material bruto se desbasificó con resina MCX (6,0g; la columna se lavó con agua, y la muestra se eluyó con NH_3 2,0 M/MeOH) proporcionando *Cap*-76 impuro como un sólido blanquecino (704 mg). RMN de ^1H (MeOH-d_4, δ = 3,29 ppm, 400 MHz): δ 3,99 (dd, J = 7,5, 4,7, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,25-3,06 (m, 6H), 2,18-2,09 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,28 (t, J = 7,3, 6H). CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{21}N_2O_4$: 233,15; encontrado 233,24.

Cap-77a y -77b

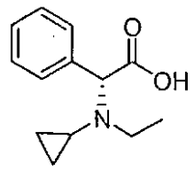


Cap-77a: enantiómero 1
Cap-77b: enantiómero 2

La síntesis de *Cap*-77 se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap*-7 usando 7-azabiciclo[2,2,1]heptano para la etapa de desplazamiento SN_2, y efectuando la separación enantiomérica del intermedio 2-(7-azabiciclo[2,2,1]heptan-7-il)-2-fenilacetato de bencilo usando las siguientes condiciones: el intermedio (303,7 mg) se disolvió en etanol, y la solución resultante se inyectó en una columna HPLC quiral (columna Chiracel AD-H, 30 x 250 mm, 5 um) eluyendo con 90% de CO_2-10% de EtOH a 70 ml/min, y una temperatura de 35 °C proporcionando 124,5 mg de enantiómero-1 y 133,8 mg de enantiómero-2. Estos ésteres bencílicos se sometieron a hidrogenación de acuerdo con la preparación de *Cap*-7 proporcionando *Cap*-77: RMN de ^1H

(DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 7,55 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 3H), 4,16 (s, 1H), 3,54 (s ancho aparente, 2H), 2,08-1,88 (m, 4 H), 1,57-1,46 (m, 4H). CL (Cond. I): T_R = 0,67 min; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{14}H_{18}NO_2$: 232,13; encontrado 232,18. EMAR: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{14}H_{18}NO_2$: 232,1338; encontrado 232,1340.

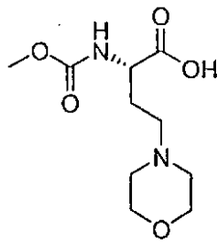
Cap-78



Se añadió $NaCNBH_3$ (0,5828 g, 9,27 mmol) a una mezcla de la sal HCl de ácido (*R*)-2-(etilamino)-2-fenilacético (un intermedio en la síntesis de *Cap*-3; 0,9923 mg, 4,60 mmol) y (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (1,640 g, 9,40 mmol) en MeOH (10 ml), y se calentó la mezcla semiheterogénea a 50 °C con un baño de aceite durante 20 horas. Se añadieron más (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (150 mg, 0,86 mmol) y $NaCNBH_3$ (52 mg, 0,827 mmol) y la mezcla de reacción se calentó otras 3,5 horas. Se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se acidificó ~ pH entorno a 2 con HCl concentrado, y la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó en un evaporador rotatorio. El material bruto resultante se suspendió en *i*-PrOH (6 ml) y se calentó para efectuar la disolución y la parte no disuelta se separó por filtración y el filtrado se concentró a vacío. Se purificó aproximadamente 1/3 del material bruto resultante con una HPLC de fase inversa (H_2O/MeOH/TFA) proporcionando la sal TFA de *Cap*-78 como un aceite incoloro viscoso (353 mg). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz;

después de intercambio de D_2O): δ 7,56-7,49 (m, 5H), 5,35 (S, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,06 (s ancho aparente, 1H), 2,66 (m, 1H), 1,26 (t, *J* = 7,3, 3H), 0,92 (m, 1H), 0,83-0,44 (m, 3H). CL (Cond. I): T_R = 0,64 min; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{13}H_{18}NO_2$: 220,13; encontrado 220,21. EMAR: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{13}H_{18}NO_2$: 220,1338; encontrado 220,1343.

Cap-79



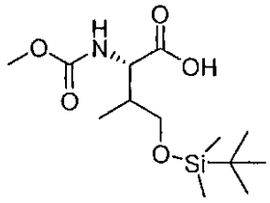
Se burbujeó ozono a través de una solución enfriada (-78 °C) en CH_2Cl_2 (5,0 ml) de *Cap*-55 (369 mg, 2,13 mmol) durante aproximadamente 50 min hasta que la mezcla de reacción alcanzó un tinte de color azul. Se añadió Me_2S (10 gotas de pipeta) y la mezcla de reacción se agitó durante 35 min. Se reemplazó el baño de -78 °C con un baño a -10 °C y se continuó agitando durante otros 30 min, y luego se eliminó el componente volátil a vacío proporcionando un aceite viscoso incoloro.

Se añadió $NaBH_3CN$ (149 mg, 2,25 mmol) a una solución en MeOH (5,0 ml) del material bruto anterior y morfolina (500 µl, 5,72 mmol) y la mezcla se agitó en condiciones ambientales durante 4 horas. Se enfrió hasta temperatura de hielo-agua y se trató con HCl concentrado para llevar el pH a ~2,0, y luego se agitó durante 2,5 horas. El componente volátil se eliminó a vacío, y el residuo se purificó con una combinación de resina MCX (lavado con MeOH; elución con NH_3 2,0 N/MeOH) y una HPLC de fase inversa (H_2O/MeOH/TFA)

proporcionando *Cap*-79 que contenía una cantidad desconocida de morfolina.

Con el fin de consumir la morfolina contaminante, se disolvió el material anterior en CH_2Cl_2 (1,5 ml) y se trató con Et_3N (0,27 ml, 1,94 mmol) seguido por anhídrido acético (0,10 ml, 1,06 mmol) y se agitó en condiciones ambientales durante 18 horas. Se añadieron THF (1,0 ml) y H_2O (0,5 ml) y se continuó agitando durante 1,5 horas. El componente volátil se eliminó a vacío, y el residuo resultante se hizo pasar a través de resina MCX (lavado con MeOH; elución con NH_3 2,0 N/MeOH) proporcionando *Cap*-79 impuro como un aceite viscoso marrón, que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Cap-80a y -80b



Cap-80a: diastereómero S/S
Cap-80b: diastereómero S/R

Se añadió $SOCl_2$ (6,60 ml, 90,5 mmol) gota a gota durante 15 min a una mezcla enfriada (hielo-agua) de ácido (S)-3-amino-4-(benciloxi)-4-oxobutanoico (10,04g, 44,98 mmol) y MeOH (300 ml), se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 29 horas. Se eliminó la mayor parte del componente volátil a vacío y el residuo se repartió cuidadosamente entre EtOAc (150 ml) y solución saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml, 2x), y la fase orgánica reunida se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío proporcionando 4-metil-2-aminosuccinato de (S)-1-bencilo como un aceite incoloro (9,706g). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 7,40-7,32 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 3,72 (t aparente, J = 6,6, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,68 (dd, J = 15,9, 6,3, 1H), 2,58 (dd, J =

15,9, 6,8, 1H), 1,96 (s, 2H). CL (Cond. I): T_R = 0,90 min; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}NO_4$: 238,11; encontrado 238,22.

Se añadió $Pb(NO_3)_2$ (6,06 g, 18,3 mmol) durante 1 minuto a una solución en CH_2Cl_2 (80 ml) de 4-metil-2-aminosuccinato de (S)-1-bencilo (4,50 g, 19,0 mmol), 9-bromo-9-fenil-9*H*-fluoreno (6,44 g, 20,0 mmol) y Et_3N (3,0 ml, 21,5 mmol) y la mezcla heterogénea se agitó en condiciones ambientales durante 48 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se trató con $MgSO_4$ y se filtró de nuevo y el filtrado final se concentró. El material bruto resultante se sometió a una purificación en Biotage (350 g gel de sílice, elución con CH_2Cl_2) proporcionando 4-metil 2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de (S)-1-bencilo como aceite incoloro muy viscoso (7,93 g). RMN de ^1H (DMSO-d_6; δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 7,82 (m, 2H), 7,39-7,13 (m, 16H), 4,71 (d, *J* = 12,4, 1H), 4,51 (d, *J* = 12,6, 1H), 3,78 (d, *J* = 9,1, NH), 3,50 (s, 3H), 2,99 (m, 1H), 2,50-2,41 (m, 2H, parcialmente solapado con disolvente). CL (Cond. I): T_R = 2,16 min; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{31}H_{28}NO_4$: 478,20; encontrado 478,19.

Se añadió LiHMDS (9,2 ml de 1,0 M/THF, 9,2 mmol) gota a gota durante 10 min a una solución enfriada (-78 ºC) THF (50 ml) de 4-metil 2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de (S)-1-bencilo (3,907 g, 8,18 mmol) y se agitó durante ~1 horas. Se añadió MeI (0,57 ml, 9,2 mmol) gota a gota durante 8 min a la mezcla y se continuó agitando durante 16,5 horas dejando que el baño de enfriamiento se descongelara hasta temperatura ambiente. Después de inactivar con solución saturada de NH_4Cl (5 ml), se eliminó a vacío la mayor parte del componente orgánico y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (100 ml) y agua (40 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío, y el material bruto resultante se purificó con un Biotage (350 g gel de

sílice; 25% de EtOAc/hexanos) proporcionando 3,65 g de una mezcla de diastereoisómeros 2S/3S y 2S/3R de 4-metil 3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de 1-bencilo en una relación ~1,0:0,65 (RMN de ^{1}H). La estereoquímica del isómero dominante no se determinó en este paso y la mezcla se sometió a la etapa siguiente sin separación. Datos parciales de RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): Diastereómero mayoritario, δ 4,39 (d, *J* = 12,3, 1H de CH_2), 3,33 (s, 3H, solapado con señal de H_2O), 3,50 (d, *J* = 10,9, NH), 1,13 (d, *J* = 7,1, 3H); Diastereómero minoritario, δ 4,27 (d, *J* =12,3, 1H de CH_2), 3,76 (d, *J* = 10,9, NH), 3,64 (s, 3H), 0,77 (d, *J* = 7,0, 3H). CL (Cond. I): T_R = 2,19 min; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{32}H_{30}NO_4$: 492,22; encontrado 492,15.

Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (20,57 ml de 1,0 M en hexanos, 20,57 mmol) gota a gota durante 10 min a una solución enfriada (-78 °C) en THF (120 ml) de 4-metil-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de (2S)-1-bencilo (3,37 g, 6,86 mmol) preparado antes y se agitó a -78 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se separó del baño de enfriamiento y se vertió rápidamente en H_3PO_4 ~1M/H_2O (250 ml) con agitación y la mezcla se extrajo con éter (100 ml, 2x). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío. Se preparó una malla de gel de sílice del material bruto y se sometió a cromatografía (25% de EtOAc/hexanos; elución por gravedad) proporcionando 1,1 g de 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9*H*-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-bencilo, contaminado con alcohol bencílico, como un aceite incoloro viscoso y 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9*H*-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-bencilo que contenía el estereoisómero (2S,3R) como una impureza. La muestra anterior se volvió a someter a las

mismas condiciones de purificación de cromatografía en columna proporcionando 750 mg de material purificado como una espuma blanca. [Nota: el isómero (2S, 3S) eluye antes que el isómero (2S,3R) en las condiciones anteriores]. Isómero (2S, 3S): RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 7,81 (m, 2H), 7,39-7,08 (m, 16H), 4,67 (d, *J* = 12,3, 1H), 4,43 (d, *J* = 12,4, 1H), 4,21 (t aparente, *J* = 5,2, OH), 3,22 (d, *J* = 10,1, NH), 3,17 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), ~2,5 (m, 1H, solapado con la señal del disolvente), 1,58 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 6,8, 3H). CL (Cond. I): T_R = 2,00 min; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{31}H_{30}NO_3$: 464,45; encontrado 464,22. Isómero (2S, 3R): RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 7,81 (d, *J* = 7,5, 2H), 7,39-7,10 (m, 16H), 4,63 (d, *J*= 12,1, 1H), 4,50 (t aparente, *J* = 4,9, 1H), 4,32 (d, *J* = 12,1, 1H), 3,59-3,53 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,44 (dd, *J* = 9,0, 8,3, 1H), 1,70 (m, 1H), 0,57 (d, *J* = 6,8, 3H). CL (Cond. I): T_R = 1,92 min; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{31}H_{30}NO_3$: 464,45; encontrado 464,52.

Las asignaciones estereoquímicas relativas de los productos de reducción con DIBAL se hicieron basándose en estudios NOE llevados a cabo en derivados lactona preparados a partir de cada isómero empleando el siguiente protocolo: Se añadió LiHMDS (50 µl de 1,0 M/THF, 0,05 mmol) a una solución enfriada (hielo-agua) en THF (2,0 ml) de 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9*H*-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-bencilo (62,7 mg, 0,135 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura similar durante ~2 horas. El componente volátil se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (30 ml), agua (20 ml) y solución acuosa saturada de NH_4Cl (1 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío, y el material bruto resultante se sometió a una purificación Biotage (40 g gel de sílice; 10-15% de

EtOAc/hexanos) proporcionando (3S,4S)-4-metil-3-(9-fenil-9*H*-fluoren-9-ilamino)dihidrofuran-2(3*H*)-ona como una película incolora de sólido (28,1 mg). Se elaboró 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9*H*-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-bencilo de forma similar a (3S,4R)-4-metil-3-(9-fenil-9*H*-fluoren-9-ilamino)dihidrofuran-2(3*H*)-ona. Isómero (3S,4S)-lactona: RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 7,83 (d, *J* = 7,5, 2H), 7,46-7,17 (m, 11H), 4,14 (t aparente, *J* = 8,3, 1H), 3,60 (d, *J* = 5,8, NH), 3,45 (t aparente, *J* = 9,2, 1H), ~2,47 (m, 1H, parcialmente solapado con la señal del disolvente), 2,16 (m, 1H), 0,27 (d, *J* = 6,6, 3H). CL (Cond. I): T_R = 1,98 min; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+Na]^+$ $C_{24}H_{21}NNaO_2$: 378,15; encontrado 378,42. Isómero (3S,4R)-lactona: RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 7,89 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,3, 1H), 7,46-7,20 (m, 11H), 3,95 (dd, *J* = 9,1, 4,8, 1H), 3,76 (d, *J* = 8,8, 1H), 2,96 (d, *J* = 3,0, NH), 2,92 (dd, *J* = 6,8, 3, NCH), 1,55 (m, 1H), 0,97 (d, *J* = 7,0, 3H). CL (Cond. I): T_R = 2,03 min; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+Na]^+$ $C_{24}H_{21}NNaO_2$: 378,15; encontrado 378,49.

Se añadieron TBDEM-Cl (48 mg, 0,312 mmol) seguido por imidazol (28,8 mg, 0,423 mmol) a una solución en CH_2Cl_2 (3 ml) de 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-bencilo (119,5 mg, 0,258 mmol), y la mezcla se agitó en condiciones ambientales durante 14,25 horas. La mezcla de reacción se diluyó entonces con CH_2Cl_2 (30 ml) y se lavó con agua (15 ml), y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío. El material bruto resultante se purificó con una Biotage (40 g gel de sílice; 5% de EtOAc/hexanos) proporcionando 4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-bencilo, contaminado con impurezas con base de TBDMS, como un aceite incoloro viscoso (124,4 mg).

Se elaboró 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-bencilo de forma similar a 4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-bencilo. Isómero (2S,3S)-silil éter: RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 7,82 (d, *J* = 4,1, 1H), 7,80 (d, *J* = 4,0, 1H), 7,38-7,07 (m, 16 H), 4,70 (d, *J* = 12,4, 1H), 4,42 (d, *J* = 12,3, 1H), 3,28-3,19 (m, 3H), 2,56 (dd, *J* = 10,1, 5,5, 1H), 1,61 (m, 1H), 0,90 (d, *J* = 6,8, 3H), 0,70 (s, 9H), -0,13 (s, 3H), -0,16 (s, 3H). CL (Cond. 1, donde el tiempo de ejecución de prolongó hasta 4 min): T_R = 3,26 min; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{37}H_{44}NO_3Si$: 578,31; encontrado 578,40. Isómero (2S,3R)-silil éter: RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 7,82 (d, *J* = 3,0, 1H), 7,80 (d, *J* = 3,1, 1H), 7,39-7,10 (m, 16H), 4,66 (d, *J* = 12,4, 1H), 4,39 (d, *J* = 12,4, 1H), 3,61 (dd, *J* = 9,9, 5,6, 1H), 3,45 (d, *J* = 9,5, 1H), 3,41 (dd, *J* = 10, 6,2, 1H), 2,55 (dd, *J* = 9,5, 7,3, 1H), 1,74 (m, 1H), 0,77 (s, 9H), 0,61 (d, *J* = 7,1, 3H), -0,06 (s, 3H), -0,08 (s, 3H).

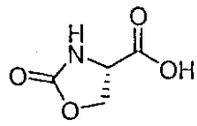
Se unió un globo de hidrógeno a una mezcla de 4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9*H*-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-bencilo (836 mg, 1,447 mmol) y Pd al 10%/C (213 mg) en EtOAc (16 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante ~ 21 horas, recargándose el globo con H_2 cuando fue necesario. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite-545®), y se lavó el lecho con EtOAc (200 ml), EtOAc/MeOH (mezcla 1:1, 200 ml) y MeOH (750 ml). La fase orgánica combinada se concentró y se preparó una malla de gel de sílice a partir del material bruto resultante y se sometió a una cromatografía ultrarrápida (mezcla 8:2:1 de EtOAc/i-PrOH/H_2O) proporcionando ácido (2S,3S)-2-amino-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico como un

sólido apelusado blanco (325 mg). Se elaboró 4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-bencilo de forma similar a ácido (2S,3R)-2-amino-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico. (Isómero 2S,3S)-amino ácido: RMN de ^{1}H (Metanol-d_4, δ = 3,29 ppm, 400 MHz), 3,76 (dd, J = 10,5, 5,2, 1H), 3,73 (d, J = 3,0, 1H), 3,67 (dd, J = 10,5, 7,0, 1H), 2,37 (m, 1H), 0,97 (d, J = 7,0, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (s, 6H). CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{26}NO_3Si$: 248,17; encontrado 248,44. Isómero (2S,3R)-amino ácido: RMN de ^{1}H (Metanol-d_4, δ = 3,29 ppm, 400 MHz), 3,76-3,75 (m, 2H), 3,60 (d, J = 4,1, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,06 (d, J = 7,3, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,09 (s, 6H). Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{26}NO_3Si$: 248,17; encontrado 248,44.

Se añadieron agua (1 ml) y NaOH (0,18 ml de 1,0 M/H_2O, 0,18 mmol) a una mezcla de ácido (2S,3S)-2-amino-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico (41,9 mg, 0,169 mmol) y Na_2CO_3 (11,9 mg, 0,112 mmol), y se sometió a ultrasonidos durante aproximadamente 1 minuto para efectuar la disolución de los reactivos. La mezcla se enfrió entonces con un baño de hielo-agua, se añadió cloroformiato de metilo (0,02 ml, 0,259 mmol) se durante 30 s y se continuó con agitación vigorosa a temperatura similar durante 40 minutos y luego a temperatura ambiente durante 2,7 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml), se enfrió con baño de hielo-agua y se trató gota a gota con solución acuosa de HCl 1,0 N HCl (~0,23 ml). La mezcla se diluyó adicionalmente con agua (10 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (15 ml, 2x). La fase orgánica reunida se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío proporcionando *Cap*-80a como un sólido blanquecino. Se elaboró ácido (2S,3R)-2-amino-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico de forma similar a

Cap-80b. *Cap*-80a: RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 12,57 (s ancho, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,3, 0,3H), 7,19 (d, *J* = 8,8, 0,7H), 4,44 (dd, *J* = 8,1, 4,6, 0,3H), 4,23 (dd, *J* = 8,7, 4,4, 0,7H), 3,56/3,53 (dos singletes, 3H), 3,48-3,40 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), ~0,84 (d, 0,9H, solapado con la señal de t-Bu), 0,79 (d, *J* = 7, 2,1H), 0,02/0,01/0,00 (tres singletes solapados, 6H). CL/EM: Anal. Calculado para $[M+Na]^+$ $C_{13}H_{27}NNaO_5Si$: 328,16; encontrado 328,46. *Cap*-80b: RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, δ = 7,24 ppm, 400 MHz), 6,00 (d ancho, *J* = 6,8, 1H), 4,36 (dd, *J* = 7,1, 3,1, 1H), 3,87 (dd, *J* = 10,5, 3,0, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,58 (dd, *J* = 10,6, 4,8, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,03 (d, *J* = 7,1, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 6H). CL/EM: Anal. Calculado para $[M+Na]^+$ $C_{13}H_{27}NNaO_5Si$: 328,16; encontrado 328,53. Los productos brutos se utilizaron sin purificación adicional.

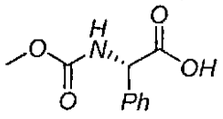
Cap-81



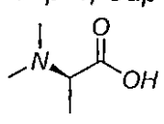
Se preparó de acuerdo con el protocolo descrito por Falb et al. *Synthetic Communications* 1993, *23*, 2839.

Cap-82 a Cap-85

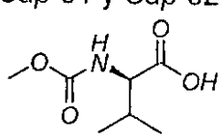
Se sintetizaron *Cap*-82 a *Cap*-85 a partir de los materiales de partida apropiados de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap*-51 o *Cap*-13. Las muestras presentaron perfiles espectrales similares a los de sus enantiómeros (es decir, *Cap*-4, *Cap*-13, *Cap*-51 y *Cap*-52, respectivamente).



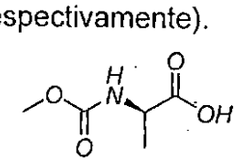
Cap-82



Cap-83

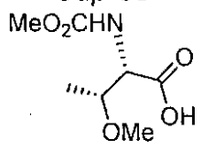


Cap-84



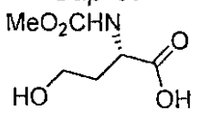
Cap-85

Cap-86



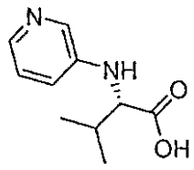
A una mezcla de O-metil-L-treonina (3,0 g, 22,55 mmol), NaOH (0,902 g, 22,55 mmol) en H_2O (15 ml) se añadió $ClCO_2Me$ (1,74 ml, 22,55 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla se dejó agitando durante 12 h y se acidificó hasta pH 1 usando HCl 1N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y (2x250 ml) y MeOH al 10% en CH_2Cl_2 (250 ml) y las fases orgánicas reunidas se concentraron a vacío proporcionando un aceite incoloro (4,18 g, 97%) que era de pureza suficiente para usar en las etapas siguientes. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,19 (s, 1H), 3,92-3,97 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 1,17 (d, *J* = 7,7 Hz, 3H). CLEM: Anal. Calculado para $C_7H_{13}NO_5$: 191; encontrado: 190 $(M-H)^-$.

Cap-87



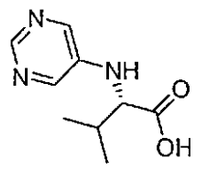
A una mezcla de L-homoserina (2,0 g, 9,79 mmol), Na_2CO_3 (2,08 g, 19,59 mmol) en H_2O (15 ml) se añadió $ClCO_2Me$ (0,76 ml, 9,79 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla se dejó agitando durante 48 h y se acidificó hasta pH 1 usando HCl 1N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y (2X250 ml) y las fases orgánicas reunidas se concentraron a vacío proporcionando un sólido incoloro (0,719 g, 28%) que era de pureza suficiente para usar en las etapas siguientes. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,23 (dd, *J* = 4,5, 9,1 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,43-3,49 (m, 2H), 2,08 – 2,14 (m, 1H), 1,82 – 1,89 (m, 1H). CLEM: Anal. Calculado para $C_7H_{13}NO_5$: 191; encontrado: 192 $(M+H)^+$.

Cap-88



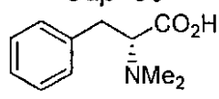
Se calentó una mezcla de L-valina (1,0 g, 8,54 mmol), 3-bromopiridina (1,8 ml, 18,7 mmol), K_2CO_3 (2,45 g, 17,7 mmol) y CuI (169 mg, 0,887 mmol) en DMSO (10 ml) a 100°C durante 12h. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta, se vertió en H_2O (aproximadamente 150 ml) y se lavó con EtOAc (x2). Las fases orgánicas se extrajeron con una pequeña cantidad de H_2O y las fases acuosas reunidas se acidificaron hasta aproximadamente pH 2 con HCl 6N. El volumen se redujo hasta aproximadamente la tercera parte y se añadieron 20 g de resina de intercambio iónico (Strata). La suspensión se dejó reposar durante 20 min y se cargó en un lecho de resina de intercambio catiónico (Strata) (aproximadamente 25 g). Se lavó el lecho con H_2O (200 ml), MeOH (200 ml) y luego NH_3 (3M en MeOH, 2X200 ml). Se concentraron las fracciones apropiadas a vacío y el residuo (aproximadamente 1,1 g) se disolvió en H_2O, se congeló y liofilizó. El compuesto del epígrafe se obtuvo como una espuma (1,02 g, 62%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 (s ancho, 1H), 7,68 – 7,71 (m, 1H), 7,01 (s ancho, 1H), 6,88 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,75 (s ancho, 1H), 3,54 (s, 1H), 2,04 – 2,06 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 3H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{10}H_{14}N_2O_2$: 194; encontrado: 195 $(M+H)^+$.

Cap-89



Se calentó a 100°C durante 12 horas una mezcla de L-valina (1,0 g, 8,54 mmol), 5-bromopirimidina (4,03 g, 17,0 mmol), K_2CO_3 (2,40 g, 17,4 mmol) y CuI (179 mg, 0,94 mmol) en DMSO (10 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se vertió en H_2O (aproximadamente 150 ml) y se lavó con EtOAc (x2). Las fases orgánicas se extrajeron con una pequeña cantidad de H_2O y las fases acuosas reunidas se acidificaron hasta aproximadamente pH 2 con HCl 6N. El volumen se redujo hasta aproximadamente la tercera parte y se añadieron 20 g de resina de intercambio catiónico (Strata). La suspensión se dejó reposar durante 20 minutos y se cargó en un lecho de resina de intercambio catiónico (Strata) (aproximadamente 25g). El lecho se lavó con H_2O (200 ml), MeOH (200 ml) y luego NH_3 (3M en MeOH, 2x200 ml). Se concentraron las fracciones apropiadas a vacío y se disolvió el residuo (aproximadamente 1,1 g) en H_2O, se congeló y liofilizó. El compuesto del epígrafe se obtuvo como una espuma (1,02 g, 62%). La RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) mostró que la mezcla contenía valina y no se pudo estimar la pureza. El material se usó como tal en las posteriores reacciones. CLEM: Anal. Calculado para $C_9H_{13}N_3O_2$: 195; encontrado: 196 $(M+H)^+$.

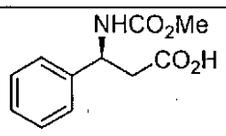
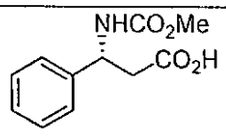
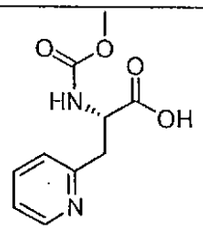
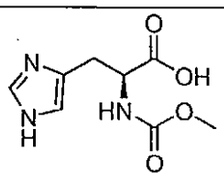
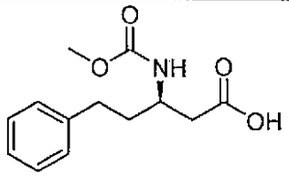
Cap–90

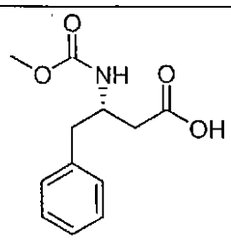
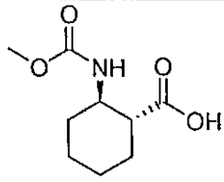
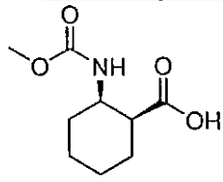
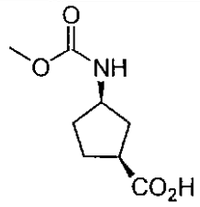
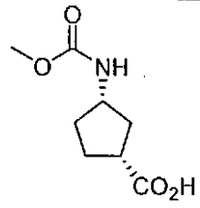


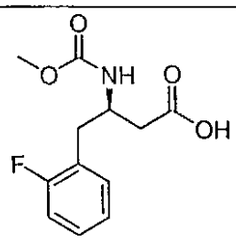
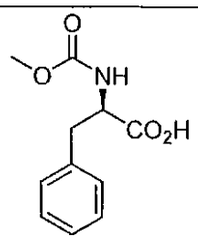
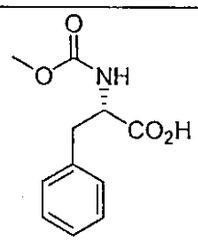
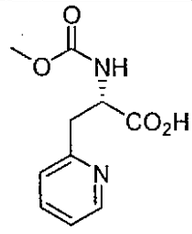
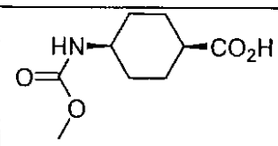
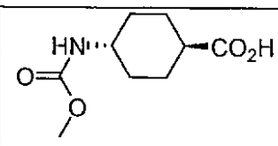
Se preparó *Cap*-90 de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *Cap*-1. El material bruto se usó como tal en las etapas

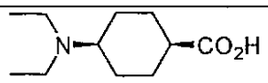
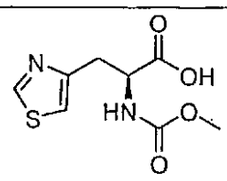
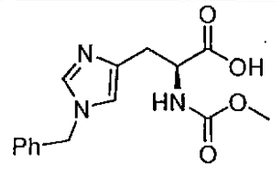
posteriores. CLEM: Anal. Calculado para $C_{11}H_{15}NO_2$: 193; encontrado: 192 $(M-H)^-$.

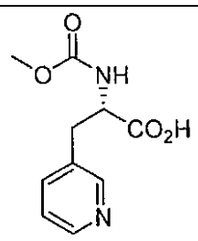
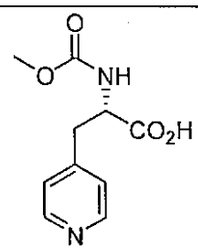
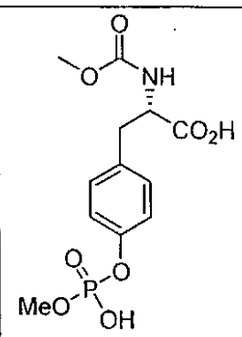
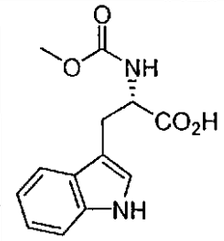
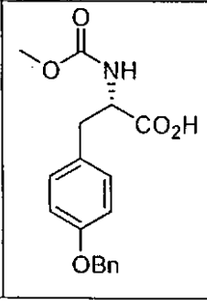
Los siguientes Caps se prepararon de acuerdo con el procedimiento del usado para la preparación del Cap 51, a menos que se indique de otro modo:

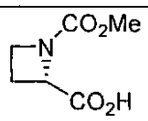
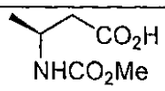
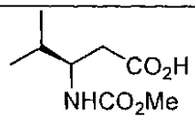
Cap	Estructura	CLEM
Cap-91		CLEM: Anal. Calculado para $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; encontrado: 222 $(M-H)^-$.
Cap-92		CLEM: Anal. Calculado para $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; encontrado: 222 $(M-H)^-$.
Cap-93		CLEM: Anal. Calculado para $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; encontrado: 225 $(M+H)^+$.
Cap-94		CLEM: Anal. Calculado para $C_8H_{11}N_3O_4$: 213; encontrado: 214 $(M+H)^+$.
Cap-95		CLEM: Anal. Calculado para $C_{13}H_{17}NO_4$: 251; encontrado: 250 $(M-H)^-$.

Cap-96		CLEM: Anal. Calculado para $C_{12}H_{15}NO_4$: 237; encontrado: 236 $(M-H)^-$.
Cap-97		CLEM: Anal. Calculado para $C_9H_{15}NO_4$: 201; encontrado: 200 $(M-H)^-$.
Cap-98		CLEM: Anal. Calculado para $C_9H_{15}NO_4$: 201; encontrado: 202 $(M+H)^+$.
Cap-99		RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 3,88 – 3,94 (m, 1H), 3,60, 3,61 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,20 (m 1H), 1,82 – 1,94 (m, 3H), 1,45 – 1,71 (m, 2H).
Cap-99a		RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 3,88 – 3,94 (m, 1H), 3,60, 3,61 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,20 (m 1H), 1,82 – 1,94 (m, 3H), 1,45 – 1,71 (m, 2H).

Cap-100		CLEM: Anal. Calculado para $C_{12}H_{14}NO_4F$: 255; encontrado: 256 $(M+H)^+$.
Cap-101		CLEM: Anal. Calculado para $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; encontrado: 222 $(M-H)^-$.
Cap-102		CLEM: Anal. Calculado para $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; encontrado: 222 $(M-H)^-$
Cap-103		CLEM: Anal. Calculado para $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; encontrado: 225 $(M+H)^+$.
Cap-104		RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 3,60 (s, 3H), 3,50 – 3,53 (m, 1H), 2,66 – 2,69 y 2,44 – 2,49 (m, 1H), 1,91 – 2,01 (m, 2H), 1,62 – 1,74 (m, 4H), 1,51 – 1,62 (m, 2H).
Cap-105		RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 3,60 (s, 3H), 3,33 – 3,35 (m, 1H, parcialmente oscurecido por

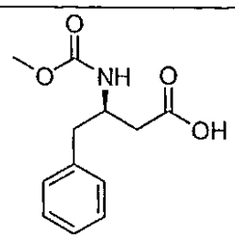
		disolvente), 2,37 – 2,41 y 2,16 – 2,23 (m, 1H), 1,94 – 2,01 (m, 4H), 1,43 – 1,53 (m, 2H), 1,17 – 1,29 (m, 2H).
Cap-106	 Se preparó a partir de ácido cis-4-aminociclohexanocarboxílico y acetaldehído empleando un procedimiento similar descrito para la síntesis de Cap-2. La sal HCl bruta se hizo pasar a través de MCX (lavado con $MeOH/H_2O/CH_2Cl_2$; elución con NH_3 2N /MeOH) proporcionando un aceite que se disolvió en CH_3CN/H_2O y se liofilizó proporcionando un sólido color castaño.	RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 3,16 (q, *J* = 7,3 Hz, 4H), 2,38 - 2,41 (m, 1H), 2,28 – 2,31 (m, 2H), 1,79 – 1,89 (m, 2H), 1,74 (app, ddd *J* = 3,5, 12,5, 15,9 Hz, 2H), 1,46 (dt aparente *J* = 4,0, 12,9 Hz, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,3 Hz, 6H).
Cap-107		CLEM: Anal. Calculado para $C_8H_{10}N_2O_4S$: 230; encontrado: 231 $(M+H)^+$.
Cap-108		CLEM: Anal. Calculado para $C_{15}H_{17}N_3O_4$: 303; encontrado: 304 $(M+H)^+$.

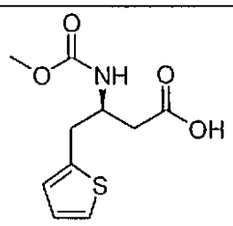
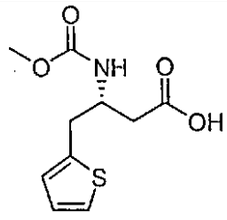
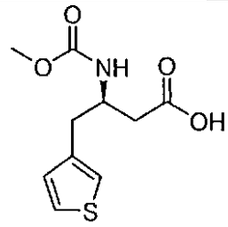
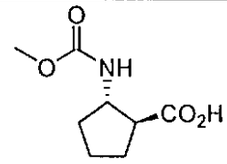
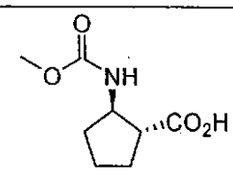
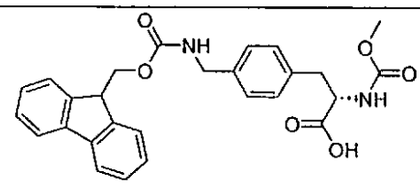
Cap-109		CLEM: Anal. Calculado para $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; encontrado: 225 $(M+H)^+$.
Cap-110		CLEM: Anal. Calculado para $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; encontrado: 225 $(M+H)^+$.
Cap-111		CLEM: Anal. Calculado para $C_{12}H_{16}NO_8P$: 333; encontrado: 334 $(M+H)^+$.
Cap-112		CLEM: Anal. Calculado para $C_{13}H_{14}N_2O_4$: 262; encontrado: 263 $(M+H)^+$.
Cap-113		CLEM: Anal. Calculado para $C_{18}H_{19}NO_5$: 329; encontrado: 330 $(M+H)^+$.

Cap-114		RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,82 – 4,84 (m, 1H), 4,00 – 4,05 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,56 (s ancho, 2H)
Cap-115		RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,13 (s ancho, 1H), 4,13 (s ancho, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,61 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 1,28 (d, *J* = 9,1 Hz, 3H).
Cap-116		RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,10 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,74 – 3,83 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,54 – 2,61 (m, 2H), 1,88 (sept, *J* = 7,0 Hz, 1H), 0,95 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H).

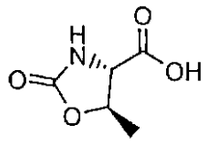
Cap-117 a Cap-123

Para la preparación de *Cap*-117 a *Cap*-123 los Boc aminoácidos se obtuvieron de suministradores comerciales y se desprotegieron por tratamiento con TFA al 25% en CH_2Cl_2. Después de completarse la reacción que se juzgó por CLEM se eliminaron los disolventes a vacío y se carbamoiló la sal TFA correspondiente del aminoácido con cloroformiato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el *Cap*-51.

Cap	Estructura	CLEM
Cap-117		CLEM: Anal. Calculado para $C_{12}H_{15}NO_4S$: 237; encontrado: 238 $(M+H)^+$.

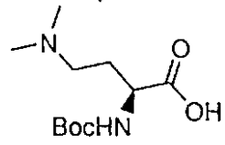
Cap-118		CLEM: Anal. Calculado para $C_{10}H_{13}NO_4S$: 243; encontrado: 244 $(M+H)^+$.
Cap-119		CLEM: Anal. Calculado para $C_{10}H_{13}NO_4S$: 243; encontrado: 244 $(M+H)^+$.
Cap-120		CLEM: Anal. Calculado para $C_{10}H_{13}NO_4S$: 243; encontrado: 244 $(M+H)^+$.
Cap-121		RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,06 – 4,16 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,43 (s, 1H), 2,82 y 2,66 (s ancho, 1H), 1,86 – 2,10 (m, 3H), 1,64 – 1,76 (m, 2H), 1,44 – 1,53 (m, 1H).
Cap-122		El perfil de RMN de ^1H es similar al de su enantiómero, Cap-121.
Cap-123		CLEM: Anal. Calculado para $C_{27}H_{26}N_2O_6$: 474; encontrado: 475 $(M+H)^+$.

Cap-124



Se llevó a cabo la carbamoilación de la sal clorhidrato de éster terc-butílico de L-treonina de acuerdo con el procedimiento para *Cap*-51. La mezcla de reacción bruta se acidificó con HCl 1N hasta pH~1 y la mezcla se extrajo con EtOAc (2X50 ml). Las fases orgánicas reunidas se concentraron a vacío dando un aceite incoloro que solidificó en reposo. La capa acuosa se concentró a vacío y la mezcla resultante de producto y sales inorgánicas del producto y sales inorgánicas se trituró con EtOAc-CH_2Cl_2-MeOH (1:1:0,1) y luego se concentró la fase orgánica a vacío dando un aceite incoloro que por CLEM se mostró que era el producto deseado. Ambas tandas se reunieron dando 0,52 g de un sólido. RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,60 (m, 1H), 4,04 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 1,49 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). CLEM: Anal. Calculado para $C_5H_7NO_4$: 145; encontrado: 146 $(M+H)^+$.

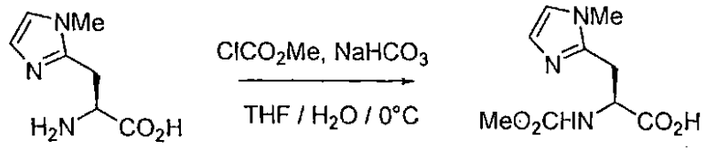
Cap-125



A una suspensión de $Pd(OH)_2$ (20%, 100 mg), formaldehído acuoso (37% en peso, 4 ml), ácido acético (0, 5 ml) en metanol (15 ml) se añadió ácido

(S)-4-amino-2-(terc-butoxicarbonilamino)butanoico (1 g, 4,48 mmol). La reacción se purgó varias veces con hidrógeno y se agitó durante la noche bajo un globo de hidrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se eliminó el compuesto volátil a vacío. El material resultante bruto se usó como tal para la etapa siguiente. CLEM: Anal. Calculado para $C_{11}H_{22}N_2O_4$: 246; encontrado: 247 $(M+H)^+$.

Cap-126



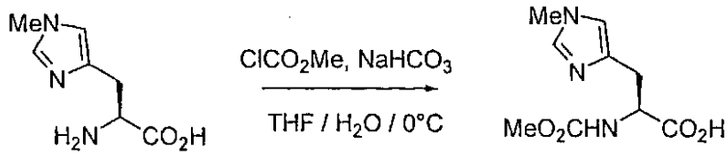
cj-25 *cap-126*

Este procedimiento es una modificación del que se usó para preparar *Cap*-51. A una suspensión de 3-metil-L-histidina (0,80 g, 4,70 mmol) en THF (10mL) y H_2O (10 ml) a 0°C se añadió $NaHCO_3$ (0,88 g, 10,5 mmol). La mezcla resultante se trató con $ClCO_2Me$ (0,40 ml, 5,20 mmol) y se dejó agitar la mezcla a 0°C. Después de agitar durante aproximadamente. 2h la CLEM no mostró material de partida. La reacción se acidificó hasta pH 2 con HCl 6 N.

Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se suspendió en 20 ml de MeOH al 20% en CH_2Cl_2. La mezcla se filtró y se concentró dando una espuma amarillo claro (1,21 g,). La CLEM y RMN de ^1H mostraron que el material era una mezcla 9:1 del éster metílico y el producto deseado. Este material se suspendió en THF (10 ml) y H_2O (10 ml), se enfrió hasta 0°C y se añadió LiOH (249,1 mg, 10,4 mmol). Después de agitar aproximadamente 1h la CLEM mostró que no quedaba éster. Seguidamente la mezcla se acidificó con

HCl 6N y los disolventes se eliminaron a vacío. La CLEM y RMN de ^1H confirmaron la ausencia del éster. El compuesto del epígrafe se obtuvo como su sal HCl contaminada con sales inorgánicas (1,91 g, >100%). El compuesto se usó como tal en posteriores etapas sin purificación adicional. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,84, (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,52 (dd, *J* = 5,0, 9,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,35 (dd, *J* = 4,5, 15,6 Hz, 1H, parcialmente oscurecido por disolvente), 3,12 (dd, *J* = 9,0, 15,6 Hz, 1H). CLEM: Análisis calculado para $C_9H_{13}N_3O_4$: 227,09; encontrado: 228,09 $(M+H)^+$.

Cap-127



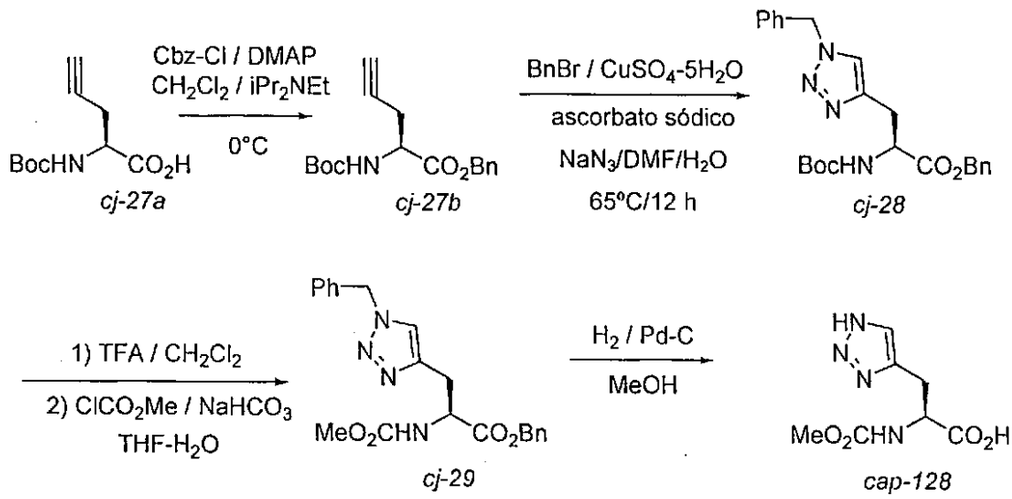
cj-26

cap-127

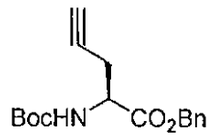
Se preparó *Cap*-127 de acuerdo con el procedimiento para *Cap*-126 anterior partiendo de ácido (S)-2-amino-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanoico (1,11 g, 6,56 mmol), $NaHCO_3$ (1,21 g, 14,4 mmol) y $ClCO_2Me$ (0,56 ml, 7,28 mmol). El compuesto del epígrafe se obtuvo como su sal HCl (1,79 g, >100%) contaminado con sales inorgánicas. La CLEM y RMN de ^1H mostraron la presencia de aproximadamente 5% del éster metílico. La mezcla bruta se usó como tal sin purificación adicional. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,90 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,48 (dd, *J* = 5,0, 8,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,08 (m, 1H).

CLEM: Anal. Calculado para $C_9H_{13}N_3O_4$: 227,09; encontrado: 228 $(M+H)^+$.

Preparación de Cap-128



Etapa 1. Preparación de 2-(terc-butoxicarbonilamino)pent-4-inoato de (S)-bencilo (cj-27b).

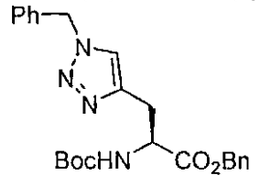


cj-27b

A una solución de *cj-27a* (1,01 g, 4,74 mmol), DMAP (58 mg, 0,475 mmol) y iPr_2NEt (1,7 ml, 9,8 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) a 0°C se añadió Cbz-Cl (0,68 ml, 4,83 mmol). La solución se dejó agitando durante 4 h a 0°C, se lavó ($KHSO_4$ 1N, salmuera), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (TLC 6:1 hex:EtOAc) dando el compuesto del epígrafe (1,30 g, 91%) como un aceite incoloro. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 (s, 5H), 5,35 (d ancho, J = 8,1 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,48 – 4,53 (m, 1H), 2,68 – 2,81 (m, 2H), 2,00 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 1,44 (s, 9H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{17}H_{21}NO_4$: 303; encontrado: 304 $(M+H)^+$.

Etapa 2. Preparación de 3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(terc-

butoxicarbonilamino)propanoato de (S)-bencilo (cj-28).



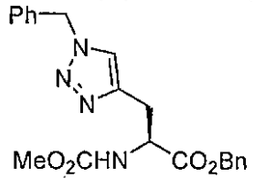
cj-28

A una mezcla de 2-(terc-butoxicarbonilamino)pent-4-inoato de (S)-bencilo (0,50 g, 1,65 mmol), ascorbato sódico (0,036 g, 0,18 mmol), $CuSO_4$-$5H_2O$ (0,022 g, 0,09 mmol) y NaN_3 (0,13 g, 2,1 mmol) en DMF-H_2O (5 ml, 4:1) a ta se añadió BnBr (0,24 ml, 2,02 mmol) y la mezcla se calentó hasta 65°C. Después de 5 horas, la CLEM indicó baja conversión. Se añadió una porción adicional de NaN_3 (100 mg) y se continuó calentando durante 12 horas. La reacción se vertió en EtOAc y H_2O y se agitó. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc y las fases orgánicas reunidas se lavaron (H_2O x3, salmuera), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage, 40+M 0-5% de MeOH en CH_2Cl_2; TLC 3% de MeOH en CH_2Cl_2) proporcionando un aceite amarillo claro que solidificó en reposo (748,3 mg, 104%). La RMN fue consistente con el producto deseado pero sugirió la presencia de DMF. El material se usó como tal sin purificación adicional. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (s, 1H), 7,27 – 7,32 (m, 10H), 5,54 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,16 (dd, J = 1,0, 5,3 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 5,3, 14,7 Hz), 2,96 (dd, J = 9,1, 14,7 Hz, 1H), 1,31 (s, 9H).

CLEM: Anal. Calculado para $C_{24}H_{28}N_4O_4$: 436; encontrado: 437 $(M+H)^+$.

Etapa 3. Preparación de 3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-

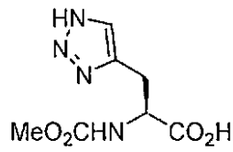
(metoxicarbonilamino)propanoato de (S)-bencilo (cj-29).



cj-29

Se añadió TFA (4 ml) a una solución de 3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoato de (S)-bencilo (0,52 g, 1,15 mmol) en CH_2Cl_2. La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla se concentró a vacío dando un aceite incoloro que solidificó en reposo. Este material se disolvió en THF-H_2O y se enfrió hasta 0°C. Se añadió $NaHCO_3$ sólido (0,25 g, 3,00 mmol) seguido por $ClCO_2Me$ (0,25 ml, 3,25 mmol). Después de agitar durante 1,5h la mezcla se acidificó hasta pH~2 con HCl 6N y luego se vertió en H_2O-EtOAc. Las capas orgánicas se separaron y se extrajo la capa acuosa 2x con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron (H_2O, salmuera), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío dando un aceite incoloro (505,8 mg, 111%, la RMN sugirió la presencia de una impureza no identificada) que solidificó en reposo en la bomba. El material se usó como tal sin purificación posterior. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,27 – 7,32 (m, 10H), 5,54 (s, 2H), 5,10 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 4,32 – 4,37 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,09 (dd, *J* = 5,6, 14,7 Hz, 1H), 2,98 (dd, *J* = 9,6, 14,7 Hz, 1H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{21}H_{22}N_4O_4$: 394; encontrado: 395 $(M+H)^+$.

Etapa 4. Preparación de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoico (*Cap*-128).

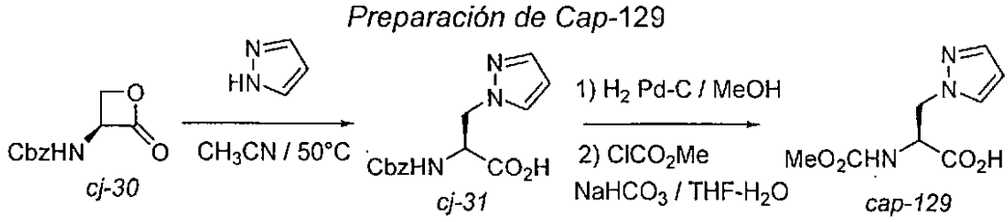


Cap-128

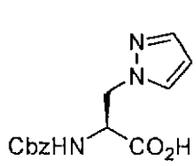
Se sometió 3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(metoxicarbonilamino)propanoato de (S)-bencilo (502 mg, 1,11 mmol) a hidrogenación en presencia de Pd-C (82 mg) en MeOH (5 ml) a presión atmosférica durante 12h. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró a vacío. Se obtuvo ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoico como una goma incolora (266 mg, 111%) que estaba contaminada con aproximadamente 10% del éster metílico. El material se usó sin purificación adicional.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,78 (s ancho, 1H), 7,59 9s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,19 – 4,24 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,12 (dd, *J* = 4,8 Hz, 14,9 Hz, 1H), 2,96 (dd, *J* = 9,9, 15,0 Hz, 1H). CLEM: Anal. Calculado para $C_7H_{10}N_4O_4$: 214; encontrado: 215 $(M+H)^+$.

Preparación de Cap-129



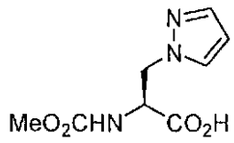
Etapa 1. Preparación de ácido (S)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico(cj-31).



cj-31

Se calentó una suspensión de 2-oxooxetan-3-ilcarbamato de (S)-bencilo (0,67 g, 3,03 mmol) y pirazol (0,22 g, 3,29 mmol) en CH_3CN (12 ml) a 50°C durante 24h. La mezcla se enfrió hasta TA durante la noche y el sólido se filtró proporcionando ácido (S)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (330,1 mg). El filtrado se concentró a vacío y luego se trituró con una pequeña cantidad de CH_3CN (aproximadamente 4 ml) proporcionando una segunda tanda (43,5 mg). Rendimiento total 370,4 mg (44%). P.f. 165,5 – 168°C. p.f. lit 168,5 – 169,5 [Vederas et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, *107*, 7105]. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,51 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,48 (s, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,24 – 7,34 (m, 5H), 6,23 m, 1H), 5,05 (d, 12,7 H, 1H), 5,03 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 4,59 – 4,66 (m, 2H), 4,42 – 4,49 (m, 1H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{14}H_{15}N_3O_4$: 289; encontrado: 290 $(M+H)^+$.

Etapa 2. Preparación de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (*Cap*-129).

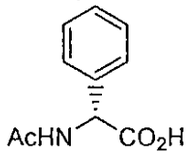


cap-129

Se sometió ácido (S)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (0,20 g, 0,70 mmol) a hidrogenación en presencia de Pd-C (45 mg) en MeOH (5 ml) a presión atmosférica durante 2h. El producto parecía ser insoluble en MeOH, por tanto se diluyó la mezcla de reacción con 5 ml de H_2O y unas pocas gotas de HCl 6N. La solución homogénea se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), y el MeOH se eliminó a vacío. La solución restante se congeló y se liofilizó dando una espuma amarilla (188,9 mg). Este

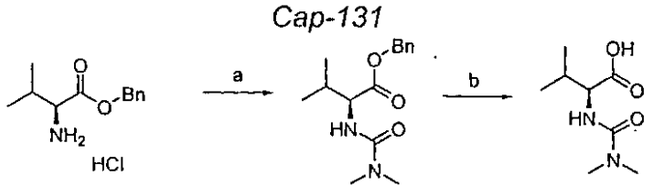
material se suspendió en THF-H_2O (1:1, 10 ml) y luego se enfrió hasta 0°C. A la mezcla fría se añadió $NaHCO_3$ (146,0 mg, 1,74 mmol) cuidadosamente (generación de CO_2). Después de cesar la generación de gas (aproximadamente 15 min) se añadió $ClCO_2Me$ (0,06 ml, 0,78 mmol) gota a gota. La mezcla se dejó agitando durante 2 horas y se acidificó hasta pH~2 con HCl 6N y se vertió en EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAC (x5). Las fases orgánicas reunidas se lavaron (salmuera), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron dando el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (117,8 mg, 79%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,04 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,19 (t aparente, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 3,0, 12,9 Hz, 1H), 4,29 – 4,41 (m, 2H), 3,48 (s, 3H). CLEM: Anal. Calculado para $C_8H_{11}N_3O_4$: 213; encontrado: 214 $(M+H)^+$.

Cap-130



Se preparó *Cap*-130 por acilación de (R)-fenilglicina disponible comercialmente de forma análoga al procedimiento dado en: Calmes, M.; Daunis, J.; Jacquier, R.; Verducci, J. *Tetrahedron*, 1987, *43*(10), 2285.

Cap-131

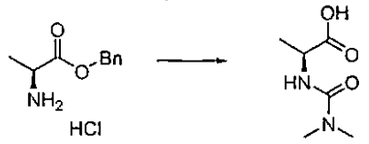


Etapa a: Se añadió cloruro de dimetilcarbamoílo (0,92 ml, 10 mmol) lentamente a una solución de clorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-bencilo (2,44 g; 10 mmol) y base de Hunig (3,67 ml, 21 mmol) en THF (50 ml). La suspensión blanca resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche (16 horas) y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite amarillo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo:hexanos (1:1). Las fracciones recogidas se concentraron a vacío proporcionando 2,35 g (85%) de aceite transparente. RMN de. ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,84 (d, *J*=6,95 Hz, 3H), 0,89 (d, *J*=6,59 Hz, 3H), 1,98-2,15 (m, 1H), 2,80 (s, 6H), 5,01-5,09 (m, *J*=12,44 Hz, 1H), 5,13 (d, *J*=12,44 Hz, 1H), 6,22 (d, *J*=8,05 Hz, 1H), 7,26-7,42 (m, 5H). CL (Cond. 1): T_R = 1,76 min; EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{16}H_{22}N_2O_3$: 279,17; encontrado 279,03.

Etapa b: A una solución en MeOH (50 ml) del intermedio preparado antes (2,35 g; 8,45 mmol) se añadió Pd/C (10%; 200 mg) y la suspensión negra resultante se llenó con N_2 (3x) y se colocó en 10,13 kPa de H_2. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se filtró a través de un filtro de microfibra para separar el catalizador. La solución transparente resultante se concentró entonces a presión reducida obteniendo 1,43 g (89%) de *Cap-131* como espuma blanca, que se usó sin purificación posterior. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 (d, *J*=4,27 Hz, 3H), 0,88 (d, *J*=3,97 Hz, 3H), 1,93-2,11 (m, 1H), 2,80 (s, 6H), 3,90 (dd, *J*=8,39, 6,87 Hz, 1H), 5,93 (d, *J*=8,54 Hz, 1H), 12,36 (s, 1H). CL (Cond. 1): T_R = 0,33 min; EM: Análisis calculado para

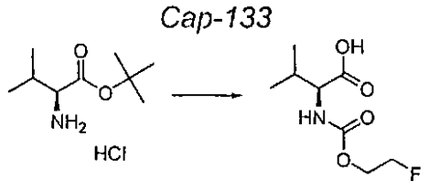
$[M+H]^+$ $C_8H_{17}N_2O_3$: 189,12; encontrado 189,04.

Cap-132



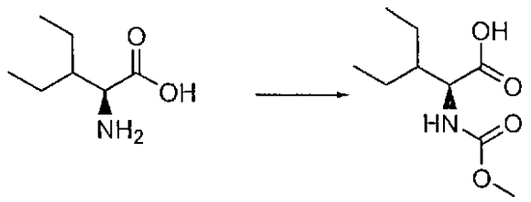
Cap-132 se preparó a partir de clorhidrato de 2-aminopropanoato de (S)-bencilo de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap-131*. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,27 (d, *J*=7,32 Hz, 3H), 2,80 (s, 6H), 4,06 (ct, 1H), 6,36 (d, *J*=7,32 Hz, 1H), 12,27 (s, 1H). CL (Cond. 1): T_R = 0,15 min; EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_6H_{13}N_2O_3$: 161,09; encontrado 161,00.

Cap-133



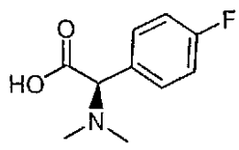
Cap-133 se preparó a partir de clorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-terc-butilo y cloroformiato de 2-fluoroetilo de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap-47*. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 (t, *J* = 6,71 Hz, 6H), 1,97-2,10 (m, 1H), 3,83 (dd, *J*=8,39, 5,95 Hz, 1H), 4,14-4,18 (m, 1H), 4,20-4,25 (m, 1H), 4,50-4,54 (m, 1H), 4,59-4,65 (m, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,54 Hz, 1H), 12,54 (s, 1H).

Cap-134



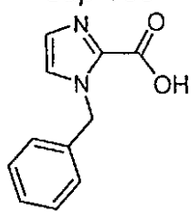
Cap-134 se preparó a partir de (S)-dietil alanina y cloroformiato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap-51*. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,72-0,89 (m, 6H), 1,15-1,38 (m, 4H), 1,54-1,66 (m, 1H), 3,46-3,63 (m, 3H), 4,09 (dd, *J* = 8,85, 5,19 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,85 Hz, 1H), 12,55 (s, 1H). CL (Cond. 2): T_R = 0,66 min; CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_9H_{18}NO_4$: 204,12; encontrado 204,02.

Cap-135



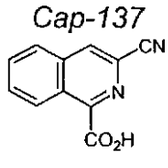
Una solución de ácido D-2-amino-(4-fluorofenil)acético (338 mg, 2,00 mmol), HCl 1*N* en éter dietílico (2,0 ml, 2,0 mmol) y formalina (37%, 1 ml) en metanol (5 ml) se sometió a hidrogenación bajo un globo en paladio al 10% sobre carbón (60 mg) durante 16 h a 25°C. La mezcla se filtró a través de Celite proporcionando la sal HCl de *Cap-135* como una espuma blanca (316 mg, 80%). RMN de ^{1}H (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,59 (dd, *J* = 8,80, 5,10 Hz, 2H), 7,29 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,17 (s, 1H), 3,05 (s muy ancho, 3H), 2,63 (s muy ancho, 3H); T_R = 0,19 min (Condiciones de EM-W5); índice de homogeneidad del 95%; EMBR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{13}FNO_2$: 198,09; encontrado: 198,10.

Cap-136

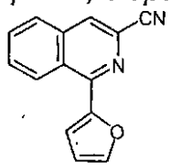


A una suspensión enfriada (-50 °C) de 1-bencil-1*H*-imidazol (1,58 g, 10,0 mmol) en éter dietílico anhidro (50 ml) en nitrógeno se añadió n-butil litio (2,5 M en hexanos, 4,0 ml, 10,0 mmol) gota a gota. Después de agitar durante 20 minutos a -50 °C, se hizo burbujear dióxido de carbono (pasado a través de Drierite) en la mezcla de reacción durante 10 minutos antes de dejar calentar hasta 25°C. El precipitado pesado que se formó al añadir dióxido de carbono a la mezcla de reacción se filtró proporcionando un sólido blanco higroscópico que se recogió en agua (7 ml), se acidificó hasta pH = 3, se enfrió y se indujo a cristalizar con raspado. La filtración de este precipitado dio un sólido blanco que se suspendió en metanol, se trató con HCl 1*N*/éter dietílico (4 ml) y se concentró a vacío. La liofilización del residuo en agua (5 ml) proporcionó la sal HCl de *Cap-136,* como un sólido blanco (817 mg, 40%). RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,50-7,31 (m, 5H), 5,77 (s, 2H); T_R = 0,51 min (Condiciones de EM-W5); índice de homogeneidad del 95%; EMBR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{12}N_2O_2$: 203,08; encontrado: 203,11.

Cap-137



Cap-137, etapa a



Una suspensión de 1-cloro-3-cianoisoquinolina (188 mg, 1,00 mmol; preparada de acuerdo con el procedimiento del documento WO 2003/ 099274) (188 mg, 1,00 mmol), fluoruro de cesio (303,8 mg, 2,00 mmol), dicloruro de bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio (10 mg, 0,02 mmol) y 2-(tributilestannil)furano (378 µl, 1,20 mmol) en dioxano anhidro (10 ml) en nitrógeno se calentó a 80 °C durante 16 horas de enfriar hasta 25°C y se trató con solución acuosa saturada de fluoruro potásico con agitación vigorosa durante 1 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación del residuo sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo de 0% a 30%/hexanos) proporcionó *Cap-137, etapa a* (230 mg, 105%) como un sólido blanco que se usó directamente a continuación. T_R = 1,95 min (Condiciones de EM-W2); índice de homogeneidad del 90%; EMBR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{14}H_8N_2O$: 221,07; encontrado: 221,12.

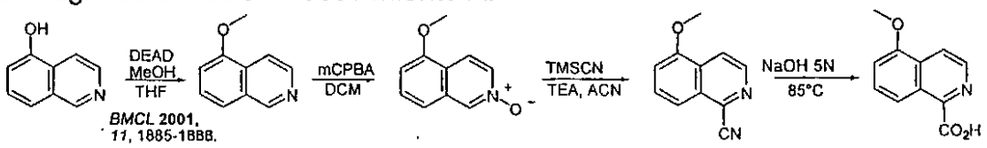
Cap-137

A una suspensión de *Cap 137, etapa a*, (110 mg, 0,50 mmol) y peryodato sódico (438 mg, 2,05 mmol) en tetracloruro de carbono (1 ml), acetonitrilo (1 ml) y agua (1,5 ml) se añadió tricloruro de rutenio hidratado (2 mg, 0,011 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h y luego se repartió

entre diclorometano y agua. La fase acuosa se separó, se extrajo dos veces más con diclorometano y se secaron los extractos reunidos sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron. La trituración del residuo con hexanos proporcionó *Cap-137* (55 mg, 55%) como un sólido de color grisáceo. T_R = 1,10 min (Condiciones de EM-W2); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_8N_2O_2$: 200,08; encontrado: 200,08.

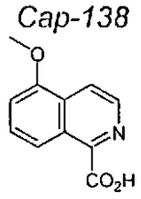
Caps 138 a 158

Estrategia de síntesis. Procedimiento A.

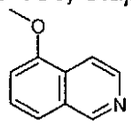


BMCL 2001, *11*, 1885-1888.

Cap-138



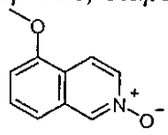
Cap-138, etapa a



A una suspensión agitada de 5-hidroxiisoquinolina (preparada de acuerdo con el procedimiento del documento WO 2003/ 099274) (2,0 g, 13,8 mmol) y trifenilfosfina (4,3 g, 16,5 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) se añadió metanol seco (0,8 ml) y azodicarboxilato de dietilo (3,0 ml, 16,5 mmol) en varias porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h

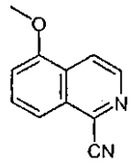
antes de diluir con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se preabsorbió sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía (elución con acetato de etilo al 40%/hexanos) proporcionando *Cap-138, etapa a* (1,00 g, 45%) como un sólido amarillo claro. RMN de ^1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9,19 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,00-6,99 (m, 1H), 4,01 (s, 3H); T_R = 0,66 min (Cond. D2); índice de homogeneidad del 95%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{10}NO$: 160,08; encontrado 160,1.

Cap-138, etapa b



A una solución agitada de *Cap 138, etapa a* (2,34 g, 14,7 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido *meta*-cloroperbenzoico (77%, 3,42 g, 19,8 mmol) en una porción. Después de agitar durante 20 horas, se añadió carbonato potásico en polvo (2,0 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente antes de que se filtrara y concentrara a vacío proporcionando *Cap-138, etapa b* (2,15 g, 83%) como un sólido amarillo pálido que era suficientemente puro para usarse posteriormente directamente. RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,73 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 8,04 (d, *J*=7,1 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H); T_R = 0,92 min, (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{10}NO_2$: 176,07; encontrado: 176,0.

Cap-138, etapa c



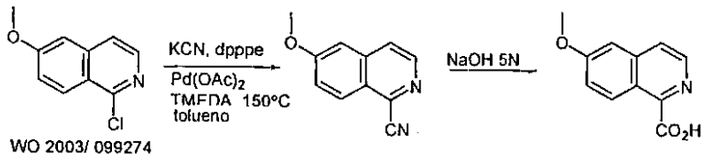
A una solución agitada de *Cap 138, etapa b* (0,70 g, 4,00 mmol) y trietilamina (1,1 ml, 8,00 mmol) en acetonitrilo seco (20 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno se añadió cianuro de trimetilsililo (1,60 ml, 12,00 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante 20 h antes de enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera antes de secar sobre Na_2SO_4 y concentrar el disolvente. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con gradiente de acetato de etilo al 5%/en hexanos) hasta acetato de etilo al 25%/en hexanos) proporcionando *Cap-138, etapa c* (498,7 mg, 68%) como un sólido blanco cristalino junto con 223 mg (30%) de más *Cap-138, etapa c* recuperado del filtrado. RMN de ^1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8,63 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,69 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H); T_R = 1,75 min, (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_9N_2O$: 185,07; encontrado: 185,10.

Cap-138

Se trató *Cap-138, etapa c* (0,45 g, 2,44 mmol) con solución de hidróxido sódico 5*N* (10 ml) y la suspensión resultante se calentó a 85°C durante 4 h, se enfrió hasta 25 °C, se diluyó con diclorometano y se acidificó con ácido clorhídrico 1*N*. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró hasta ¼ del volumen y se filtró proporcionando

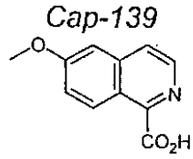
Cap-138 (0,44 g, 88,9%) como un sólido amarillo. RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 13,6 (s ancho, 1H), 8,56 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H); T_R = 0,70 min (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 95%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204,07; encontrado: 204,05.

Estrategia de síntesis. Procedimiento B (derivado de *Tetrahedron Letters*, **2001**, *42*, 6707).

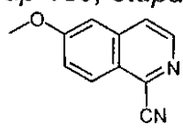


WO 2003/ 099274

Cap-139



Cap-139, etapa a



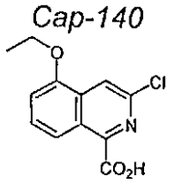
A un vial a rosca de pared gruesa que contenía una suspensión desgasificada en argón de 1-cloro-6-metoxiisoquinolina (1,2 g, 6,2 mmol; preparado de acuerdo con el procedimiento del documento WO 2003/ 099274), cianuro potásico (0,40 g, 6,2 mmol), 1,5-bis(difenilfosfino)pentano (0,27 g, 0,62 mmol) y acetato de paladio (II) (70 mg, 0,31 mmol) en tolueno anhidro (6 ml) se añadió *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (0,29 ml, 2,48 mmol). El vial se selló,

se calentó hasta 150 °C durante 22 h y luego se dejó enfriar hasta 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (elución con gradiente de acetato de etilo al 5%/hexanos hasta acetato de etilo al 25%/hexanos proporcionando *Cap-139, etapa a* (669,7 mg, 59%) como un sólido blanco. RMN de ^1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8,54 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H); T_R = 1,66 min (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_9N_2O$: 185,07; encontrado: 185,2.

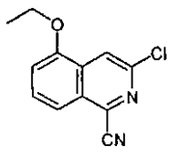
Cap-139

Cap-139 se preparó a partir de la hidrólisis básica de *Cap-139, etapa a* con NaOH 5*N* de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap 138*. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,63 s muy ancho, 1H), 8,60 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 9,3, 2,5 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H); T_R = 0,64 min (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204,07; encontrado: 204,05.

Cap-140



Cap-140, etapa a



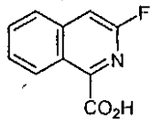
A una mezcla agitada vigorosamente de 1,3-dicloro-5-etoxiisoquinolina (482 mg, 2,00 mmol; preparada de acuerdo con el procedimiento del documento WO 2005/ 051410), acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol), carbonato sódico (223 mg, 2,10 mmol) y 1,5-bis(difenilfosfino)pentano (35 mg, 0,08 mmol) en dimetilacetamida seca (2 ml) a 25 °C en nitrógeno se añadió N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (60 ml, 0,40 mmol). Después de 10 min, la mezcla se calentó hasta 150 °C, y luego se añadió una solución patrón de acetona cianohidrina (preparada a partir de 457 µl de acetona cianohidrina en 4,34 ml de DMA) en porciones de 1 ml durante 18 h usando una bomba de jeringa. La mezcla se repartió entonces entre acetato de etilo y agua y se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (elución con gradiente de acetato de etilo al 10% en hexanos hasta acetato de etilo al 40% en hexanos) proporcionando *Cap-140, etapa a* (160 mg, 34%) como un sólido amarillo. T_R = 2,46 min (Condiciones de EM-W2); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{12}H_9ClN_2O$: 233,05; encontrado: 233,08.

Cap-140

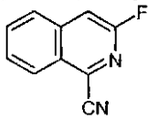
Cap-140 se preparó por la hidrólisis ácida de *Cap-140, etapa a* con HCl 12*N* como se describe en el procedimiento para la preparación de *Cap 141*, descrito más adelante. T_R = 2,24 min (Condiciones de EM-W2); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{11}ClNO_3$:

252,04; encontrado: 252,02.

Cap-141



Cap-141, etapa a



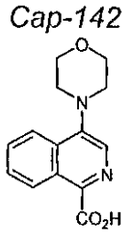
Cap-141, etapa a se preparó a partir de 1-bromo-3-fluoroisoquinolina (preparada a partir de 3-amino-1-bromoisoquinolina usando el procedimiento esbozado en *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 613) como se describe en el procedimiento para la preparación de *Cap-140, etapa a* (*vide supra*). RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (t, *J* = 7,63 Hz, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,55 (s, 1H); T_R = 1,60 min (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_6FN_2$: 173,05; encontrado: 172,99.

Cap-141

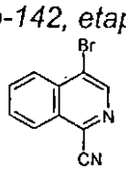
Se trató *Cap-141, etapa a* (83 mg, 0,48 mmol) con HCl 12*N* (3 ml) y la suspensión resultante se calentó a 80 °C durante 16 h antes de enfriar hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (3 ml). La mezcla se agitó durante 10 min y luego se filtró proporcionando *Cap-141* (44,1 mg, 48%) como un sólido blanquecino. El filtrado se diluyó con diclorometano y se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró proporcionando más *Cap-141*

(29,30 mg, 32%) que era suficientemente puro para usarlo posteriormente. RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 14,0 (s ancho, 1H), 8,59-8,57 (m, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,88-7,85 (m, 2H), 7,74-7,71 (m, 1H); T_R = 1,33 min (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_7FNO_2$: 192,05; encontrado: 191,97.

Cap-142

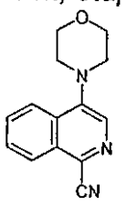


Cap-142, etapa a



Cap-142, etapa a se preparó a partir de N-óxido de 4-bromoisoquinolina como se describe en el procedimiento en dos etapas para la preparación de *Cap-138, etapas b y c*. T_R = 1,45 min (Condiciones de EM-W1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_6BrN_2$: 232,97; encontrado: 233,00.

Cap-142, etapa b



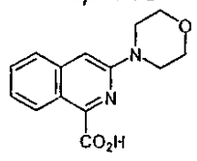
A una suspensión desgasificada en argón de *Cap-142, etapa a* (116 mg,

0,50 mmol), fosfato potásico tribásico (170 mg, 0,80 mmol), acetato de paladio (II) (3,4 mg, 0,015 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (11 mg, 0,03 mmol) en tolueno anhidro (1 ml) se añadió morfolina (61 µl, 0,70 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h, se enfrió hasta 25 °C, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró. La purificación del residuo sobre gel de sílice, (elución con gradiente de acetato de etilo del 10% a 70% en hexanos proporcionó *Cap-142, etapa b* (38 mg, 32%) como un sólido amarillo, que se llevó a etapas posteriores directamente. T_R = 1,26 min (Condiciones de EM-W1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{14}H_{14}N_3O$: 240,11; encontrado: 240,13.

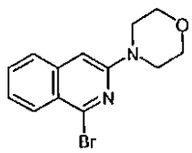
Cap-142

Cap-142 se preparó a partir de *Cap-142, etapa b* con hidróxido sódico 5*N* como se describe en el procedimiento para *Cap 138*. T_R = 0,72 min (Condiciones de EM-W1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{14}H_{15}N_2O_3$: 259,11; encontrado: 259,08.

Cap-143



Cap-143, etapa a



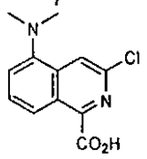
A una solución agitada de 3-amino-1-bromoisoquinolina (444 mg, 2,00 mmol) en dimetilformamida anhidra (10 ml) se añadió hidruro sódico (60%, sin lavar, 96 mg, 2,4 mmol) en una porción. Esta mezcla se agitó a 25 °C durante 5 min antes de añadir éter 2-bromoetílico (90%, 250 µl, 2,00 mmol). La mezcla se agitó otra vez a 25 °C durante 5 h y a 75 °C durante 72 h antes de enfriar hasta 25 °C, se inactivó con solución saturada de cloruro amónico y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación del residuo sobre gel de sílice (elución con gradiente de acetato de etilo al 0% a 70% en hexanos proporcionó *Cap-143, etapa* (180 mg, 31%) *a* como un sólido amarillo. T_R = 1,75 min (Condiciones de EM-W1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{13}H_{14}BrN_2O$: 293,03; encontrado: 293,04.

Cap-143

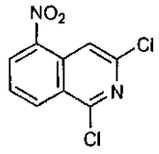
A una solución fría (-60 °C) de *Cap-143, etapa a* (154 mg, 0,527 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se añadió una solución de *n*-butil litio en hexanos (2,5 M, 0,25 ml, 0,633 mmol). Después de 10 min, se burbujeó dióxido de carbono en la mezcla de reacción durante 10 minutos antes que se inactivara con HCl 1N y se dejó calentar hasta 25°C. La mezcla se extrajo entonces con diclorometano (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos reunidos se concentraron a vacío. La purificación del residuo por una HPLC de fase inversa (MeOH/agua/TFA) proporcionó *Cap-143* (16 mg, 12%). T_R = 1,10 min (Condiciones de EM-W1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Análisis

calculado para $[M+H]^+$ $C_{14}H_{15}N_2O_3$: 259,11; encontrado: 259,08.

Cap-144

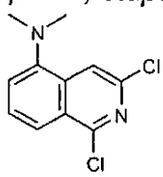


Cap-144, etapa a



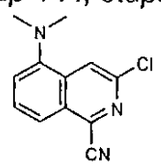
Se añadió 1,3-dicloroisoquinolina (2,75 g, 13,89 mmol) en pequeñas porciones a una solución fría (0 °C) de ácido nítrico fumante (10 ml) y ácido sulfúrico concentrado (10 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 horas antes de que se calentara gradualmente hasta 25°C a la que se agitó durante 16 horas. La mezcla se vertió entonces en un vaso de precipitados que contenía hielo triturado y agua y la suspensión resultante se agitó durante 1 hora a 0°C antes de que se filtrara proporcionando *Cap-144, etapa a* (2,73 g, 81%) como un sólido amarillo que se usó directamente. T_R = 2,01 min. (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 95%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_9H_5Cl_2N_2O_2$: 242,97; encontrado: 242,92.

Cap-144, etapa b



Se suspendió *Cap-144, etapa a* (0,30 g, 1,23 mmol) en metanol (60 ml) y se trató con óxido de platino (30 mg) y la suspensión se sometió a hidrogenación de Parr a 48,26 kPa de H_2 durante 1,5 h. Antes se añadieron formalina (5 ml) y más óxido de platino (30 mg). La suspensión se volvió a someter a hidrogenación de Parr a 310,26 kPa de H_2 durante 13 h antes de someter a filtración por succión a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró hasta ¼ de su volumen. La filtración por succión del precipitado proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (elución con gradiente de acetato de etilo al 5% en hexanos hasta acetato de etilo al 25% en hexanos) proporcionando *Cap-144, etapa b* (231 mg, 78%) como un sólido amarillo pálido. T_R = 2,36 min (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 95%; RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,88 (s, 6H); CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{11}Cl_2N_2$: 241,03; encontrado: 241,02. EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{11}Cl_2N_2$: 241,0299; encontrado: 241,0296.

Cap-144, etapa c



Cap-144, etapa c se preparó a partir de *Cap-144, etapa b* de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *Cap-139, etapa a*. T_R = 2,19 min (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 95%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{11}ClN_3$: 232,06; encontrado: 232,03. EMAR: Análisis

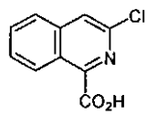
calculado para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{11}ClN_3$: 232,0642; encontrado: 232,0631.

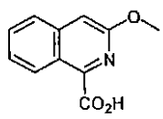
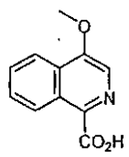
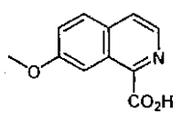
Cap-144

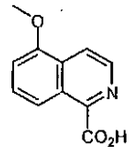
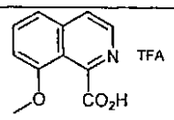
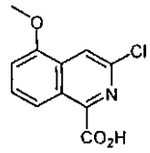
Cap-144 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap-141*. T_R = 2,36 min (Condiciones-D1); 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{12}ClN_2O_2$: 238,01; encontrado: 238,09.

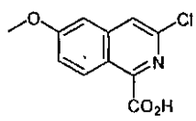
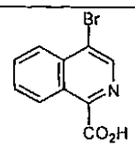
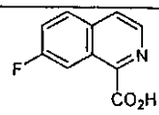
Caps-145 a 162

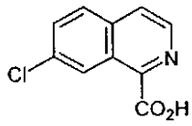
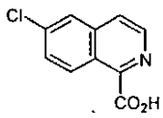
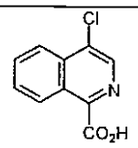
Se prepararon *Caps-145* a *162* a partir de las 1-cloroisoquinolinas apropiadas de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *Cap-138* (Procedimiento A) o *Cap-139* (Procedimiento B) a no ser que se describa de otro modo más adelante.

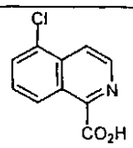
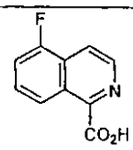
Cap nº	Cap	Procedimiento	Hidrólisis	T_r (Condición de CL); índice de homogeneidad, %; datos EM
Cap-145	 Preparado a partir de 1,3-dicloroisoquinolina disponible comercialmente	B	12*N* HCl	1,14 min (Condiciones de EM-W1); 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_7ClNO_2$: 208,02; encontrado: 208,00.

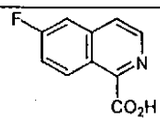
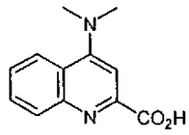
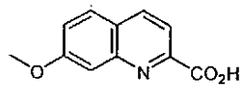
Cap-146	 Preparado a partir de 3-hidroxiisoquinolina disponible comercialmente	A	NaOH 5N	1,40 min (Condiciones-D1); 95% ; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204,07; encontrado: 204,06.
Cap-147	 Preparado a partir de 1-cloro-4-hidroxiisoquinolina disponible comercialmente	B	NaOH 5N	0,87 min (Condiciones-D1); 95%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204,07; encontrado: 204,05.
Cap-148	 Preparado a partir de 7-hidroxiisoquinolina disponible comercialmente	A	NaOH 5N	0,70 min (Condiciones-D1); 95%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204,07; encontrado:

				204,05.
Cap-149	 Preparado a partir de 5-hidroxiisoquinolina disponible comercialmente	A	NaOH 5N	0,70 min (Condiciones-D1); 95%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204,07; encontrado: 204,05.
Cap-150	 Preparado a partir de 8-metoxi-1-cloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/099274	A	HCl 12N	0,26 min (Condiciones-D1); 95%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204,07; encontrado: 204,04.
Cap-151	 Preparado a partir de 5-metoxi-1,3-dicloroisoquinolina, que se puede sintetizar	B	HCl 12N	1,78 min (Condiciones-D1); 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_9ClNO_3$: 238,03;

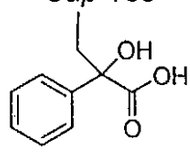
	siguiendo el procedimiento del documento WO 2005 / 051410.			encontrado: 238,09.
Cap-152	 Preparado a partir de 6-metoxi-1,3-dicloroisoquinolina disponible comercialmente	B	HCl 12N	1,65 min (Condiciones-D1); 95%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_9ClNO_3$: 238,00; encontrado: 238,09.
Cap-153	 Preparado a partir de 4-bromoisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/ 062241	A	HCl 6N	1,18 min (Condiciones de EM-W1); 95%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_7BrNO_2$: 251,97; encontrado: 251,95.
Cap-154	 Preparado a partir de 7-fluoro-1-cloroisoquinolina, que se	B	NaOH 5N	0,28 min (Condiciones de EM-W1); 90%; CLEM: Análisis calculado para

	puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/ 099274			$[M+H]^+$ $C_{10}H_7FNO_2$: 192,05; encontrado: 192,03.
Cap-155	 Preparado a partir de 1,7-dicloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/ 099274	B	NaOH 5N	0,59 min (Condiciones de EM-W1); 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_7ClNO_2$: 208,02; encontrado: 208,00.
Cap-156	 Preparado a partir de 1,6-dicloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/ 099274	B	NaOH 5N	0,60 min (Condiciones de EM-W1); 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_7ClNO_2$: 208,02; encontrado: 208,03.
Cap-157	 Preparado a partir de	B	HCl 12N	1,49 min (Condiciones-D1); 95%; CLEM: Análisis

	1,4-dicloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/ 062241			calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{17}ClNO$: 208,02; encontrado: 208,00.
Cap-158	 Preparado a partir de 1,5-dicloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/ 099274	B	NaOH 5N	0,69 min (Condiciones de EM-W1); 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_7ClNO_2$: 208,02; encontrado: 208,01.
Cap-159	 Preparado a partir de 5-fluoro-1-cloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/ 099274	B	NaOH 5N	0,41 min (Condiciones de EM-W1); 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_7FNO_2$: 192,05; encontrado: 192,03.

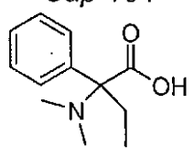
Cap-160	 Preparado a partir de 6-fluoro-1-cloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/099274	B	NaOH 5N	0,30 min (Condiciones de EM-W1); 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_7FNO_2$: 192,05; encontrado: 192,03.
Cap-161	 Preparado a partir de ácido 4-bromoquinolin-2-carboxílico y dimetilamina (DMSO, 100 °C)	--	--	0,70 min (Cond. D1); 95%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{13}N_2O_2$: 217,10; encontrado: 217,06.
Cap-162	 Preparado a partir de *m*-anisidina siguiendo el procedimiento descrito en *J. Hetero. Chem.* **1993**, 17 y *Heterocycles*, **2003**, *60*, 953.	--	--	0,65 min (Condiciones-M3); 95%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204,07; encontrado: 203,94.

Cap-163



A una solución de ácido 2-cetobutírico (1,0 g, 9,8 mmol) en éter dietílico (25 ml) se añadió gota a gota bromuro de fenilmagnesio (22 ml, 1M en THF). La reacción se agitó a ~25 °C en nitrógeno durante 17,5h. La reacción se acidificó con HCl 1N y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica reunida se lavó con agua seguido por salmuera y se secó sobre $MgSO_4$. Después de concentrar a vacío se obtuvo un sólido blanco. El sólido se recristalizó en hexanos/acetato de etilo proporcionando *Cap-163* como agujas blancas (883,5 mg). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 12,71 (s ancho, 1 H), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 1H), 5,52-5,39 (s ancho, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 0,79 (t ap, J = 7,4 Hz, 3H).

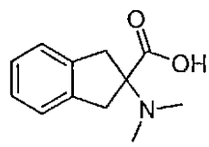
Cap-164



Se expuso a H_2 a 344,74 kPa en un frasco de Parr durante 42 horas una mezcla de ácido 2-amino-2-fenilbutírico (1,5 g, 8,4 mmol), formaldehído (14 ml, 37% en agua), HCl 1N (10 ml) y Pd al 10%/C (0,5 mg) en MeOH (40 ml). La reacción se filtró sobre Celite y se concentró a vacío, el residuo se suspendió en MeOH (36 ml) y el producto se purificó con una HPLC de fase inversa

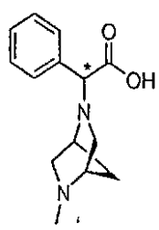
(MeOH/H_2O/TFA) proporcionando la sal TFA de *Cap-164* como un sólido blanco (1,7 g). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz) 7,54-7,47 (m, 5H), 2,63 (m, 1H), 2,55 (s, 6H), 2,31 (m, 1H), 0,95 (t ap, J = 7,3 Hz, 3H).

Cap-165



A una mezcla de ácido 2-amino-2-indanocarboxílico (258,6 mg, 1,46 mmol) y ácido fórmico (0,6 ml, 15,9 mmol) en 1,2-dicloroetano (7 ml) se añadió formaldehído (0,6 ml, 37% en agua). La mezcla se agitó a ~25 °C durante 15 min luego se calentó a 70 °C durante 8h. El componente volátil se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en DMF (14 ml) y se purificó por una HPLC de fase inversa (MeOH/H_2O/TFA) proporcionando la sal TFA de *Cap-165* como un aceite viscoso (120,2 mg). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 7,29-7,21 (m, 4 H), 3,61 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 3,50 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 2,75 (s, 6H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}NO_2$: 206,12; encontrado: 206,07.

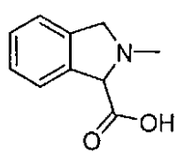
Cap-166a y -166b



Cap-166a: Diastereómero-1
Cap-166b: Diastereómero-2

Caps-166a y *-166b* se prepararon a partir de (1S, 4S)-(+)-2-metil-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptano (2HBr) de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de *Cap-7a y Cap-7b*, con la salvedad de que se separó el éster bencílico intermedio usando una columna semipreparativa Chiralcel OJ, 20 x 250 mm, 10 μm eluyendo con una mezcla 85:15 de heptano/etanol a 10 ml/min de caudal de elución durante 25 min. *Cap-166b*: RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 7,45 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,27-7,19 (m, 3H), 4,09 (s, 1H), 3,34 (s ancho ap, 1H), 3,16 (s ancho ap, 1H), 2,83 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,77 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,63 (d, J = 9,8 Hz, 1H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{14}H_{19}N_2O_2$: 247,14; encontrado: 247,11.

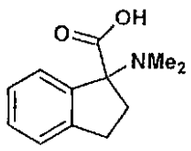
Cap-167



Se agitó una solución de ácido Boc-1,3-dihidro-2H-isoindol carboxílico racémico (1,0g, 3,8 mmol) en TFA al 20%/CH_2Cl_2 a ~25 °C durante 4h. Se eliminó todo el componente volátil a vacío. Se expuso una mezcla del material bruto resultante, formaldehído (15 ml, 37% en agua), HCl 1N (10 ml) y Pd al 10%/C (10 mg) en MeOH a H_2 (275,71 kPa) en un frasco de Parr durante 23 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró a vacío proporcionando *Cap-167* como una espuma amarilla (873,5 mg). RMN de ^{1}H

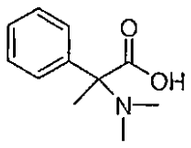
(DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz) 7,59-7,38 (m, 4H), 5,59 (s, 1H), 4,84 (d, J = 14 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,07 (s, 3H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{12}NO_2$: 178,09; encontrado: 178,65.

Cap-168



Se preparó *Cap-168* racémico a partir de ácido Boc-aminoindano-1-carboxílico racémico de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *Cap-167*. El producto bruto se empleó como tal.

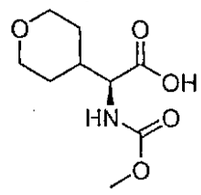
Cap-169



Se colocó una mezcla de clorhidrato de ácido 2-amino-2-fenilpropanoico (5,0 g, 2,5 mmol), formaldehído (15 ml, 37% en agua), HCl 1N (15 ml) y Pd al 10%/C (1,32 g) en MeOH (60 ml) en un frasco de Parr y se agitó en hidrógeno (379,11 kPa) durante 4 días. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró a vacío. El residuo se suspendió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/TFA) proporcionando la sal TFA de *Cap-169* como un semisólido viscoso (2,1 g). RMN de ^1H ($CDCl_3$, δ = 7,26 ppm, 500 MHz): 7,58-7,52 (m, 2 H), 7,39-7,33 (m,

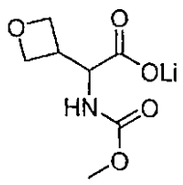
3H), 2,86 (s ancho, 3H), 2,47 (s ancho, 3H), 1,93 (s, 3H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{16}NO_2$: 194,12; encontrado: 194,12.

Cap-170



A ácido (*S*)-2-amino-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)acético (505 mg; 3,18 mmol; obtenido de Astatech) en agua (15ml) se añadió carbonato sódico (673 mg; 6,35 mmol) y la mezcla resultante se enfrió hasta 0ºC momento en el que se añadió cloroformiato de metilo (0,26ml; 3,33mmol) gota a gota durante 5 minutos. Se dejó agitando la reacción durante 18 horas llegando lentamente a temperatura ambiente a medida que se fundía el baño de hielo. La mezcla de reacción se repartió entonces entre HCl 1N y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con dos porciones más de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando *Cap-170* un residuo incoloro. RMN de ^{1}H (500 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 12,65 (1 H, s ancho), 7,44 (1 H, d, *J*=8,24 Hz), 3,77 - 3,95 (3 H, m), 3,54 (3 H, s), 3,11 - 3,26 (2 H, m), 1,82 - 1,95 (1 H, m), 1,41 - 1,55 (2 H, m), 1,21 - 1,39 (2 H, m); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_9H_{16}NO_5$: 218,1; encontrado 218,1.

Cap-171

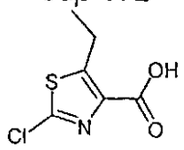


Una solución de 2-(benciloxicarbonilamino)-2-(oxetan-3-iliden)acetato de metilo (200 mg, 0,721 mmol; Il Farmaco (2001), 56, 609–613) en acetato de etilo (7 ml) y CH_2Cl_2 (4,00 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 10min. Se añadieron entonces dicarbonato de dimetilo (0,116 ml, 1,082 mmol) y Pd/C (20 mg, 0,019 mmol), la mezcla de reacción se ajustó bajo un globo de hidrógeno y se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche momento en el que la TLC (95:5 CH_2Cl_2 / MeOH: visualizada con tinción realizada en 1g de $Ce(NH_4)_2SO_4$, 6g de molibdato amónico, 6 ml de ácido sulfúrico y 100 ml de agua) indicó la conversión completa. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se purificó por Biotage® (cada con diclorometano en 25 de muestra; elución en columna 25S con diclorometano para 3CV luego 0 a 5% de MeOH / diclorometano sobre 250ml luego mantenido a 5% de MeOH / diclorometano para 250ml; fracciones de 9 ml). Las fracciones obtenidas que contenían material deseado y se concentraron hasta 120 mg (81%) de 2-(metoxicarbonilamino)-2-(oxetan-3-il)acetato de metilo como un aceite incoloro. RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 3,29 - 3,40 (m, *J*=6,71 Hz, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 4,55 (t, *J*=6,41 Hz, 1 H) 4,58 - 4,68 (m, 2 H) 4,67 - 4,78 (m, 2 H) 5,31 (s ancho, 1 H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_8H_{14}NO_5$: 204,2; encontrado 204,0.

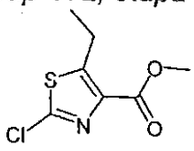
Se añadió a 2-(metoxicarbonilamino)-2-(oxetan-3-il)acetato de metilo (50 mg, 0,246 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,5 ml) hidróxido de litio monohidratado (10,33 mg, 0,246 mmol). La solución resultante se dejó agitando durante la

noche a temperatura ambiente. La TLC (1:1 EA / Hex; tinción de Hanessian [1g de $Ce(NH_4)_2SO_4$, 6 g de molibdato amónico, 6 ml de ácido sulfúrico y 100 ml de agua]) indicó que quedaba ~10% de material de partida. Se añadieron otros 3 mg de LiOH y se dejó agitando durante la noche momento en el que la TLC mostró que no quedaba material de partida. Se concentró a vacío y se colocó en alto vacío durante la noche proporcionando 55 mg de 2-(metoxicarbonilamino)-2-(oxetan-3-il)acetato de litio como un sólido incoloro. RMN de ^1H (500 MHz, MeOD) δ ppm 3,39 - 3,47 (m, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 4,28 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H) 4,64 (t, *J*=6,26 Hz, 1 H) 4,68 (t, *J*=7,02 Hz, 1 H) 4,73 (d, *J*=7,63 Hz, 2 H).

Cap-172



Cap-172, etapa a



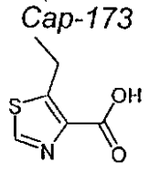
La siguiente etapa de diazotación se adaptó de Barton, A.; Breukelman, S. P.; Kaye, P. T.; Meakins, G. D.; Morgan, D. J. *J. C. S. Perkin Trans I* **1982**, 159-164: Se añadió una solución de $NaNO_2$ (166 mg, 2,4 mmol) en agua (0,6 ml) a una solución agitada, fría (0 °C) de 2-amino-5-etil-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (186 mg, 1,0 mmol), $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (330 mg, 1,32 mmol), NaCl (260 mg, 4,45 mmol) y H_2SO_4 (5,5 ml) en agua (7,5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C

durante 45 min y se dejó calentar hasta temperatura ambiente donde se agitó durante otra 1 h antes de añadir CuCl (118 mg). Esta mezcla se agitó de nuevo a temperatura ambiente durante 16 h antes de diluirse con salmuera y extraerse con éter dos veces. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron dando 2-cloro-5-etiltiazol-4-carboxilato de metilo (es decir, *Cap-172, etapa a*) (175 mg, 85%) como un aceite naranja (80% de pureza) que se usó directamente en la siguiente reacción. T_R = 1,99 min (Condición-MD1); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_7H_9ClNO_2S$: 206,01; encontrado: 206,05.

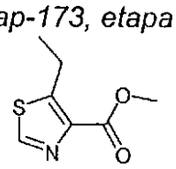
Cap-172

A una solución de 2-cloro-5-etiltiazol-4-carboxilato de metilo (175 mg) en THF/H_2O/MeOH (20 ml/ 3 ml/ 12 ml) se añadió LiOH (305 mg, 12,76 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrar y neutralizar con HCl 1N en éter (25 ml). El residuo se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron proporcionando *Cap-172* (60 mg, 74%) como un sólido rojo que se usó sin purificación posterior. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,03-13,42 (1 H, m), 3,16 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 1,23 (3 H, t, J = 7,5 Hz). T_R = 1,78 min (Condición-MD1); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_6H_7ClNO_2S$: 191,99; encontrado: 191,99.

Cap-173



Cap-173, etapa a



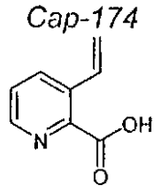
La siguiente etapa de diazotación se adaptó de Barton, A.; Breukelman, S. P.; Kaye, P. T.; Meakins, G. D.; Morgan, D. J. *J. C. S. Perkin Trans I* **1982**, 159-164: Se añadió una solución de $NaNO_2$ (150 mg, 2,17 mmol) en agua (1,0 ml) gota a gota a una solución agitada, fría (0 °C) de 2-amino-5-etil-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (186 mg, 1,0 mmol) en H_3PO_2 al 50% (3,2 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y se dejó calentar hasta temperatura ambiente donde se agitó durante otras 2h. Después de volver a enfriar hasta 0 °C, la mezcla se trató lentamente con una solución de NaOH (85 mg) en agua (10 ml). La mezcla se diluyó entonces con solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo dos veces con éter. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron dando 5-etiltiazol-4-carboxilato de metilo (es decir, *Cap-173, etapa a*) (134 mg, 78%) como un aceite naranja (85% de pureza) que se usó directamente en la siguiente reacción. T_R = 1,58 min (Condición-MD1); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_7H_{10}NO_2S$: 172,05; encontrado: 172,05.

Cap-173

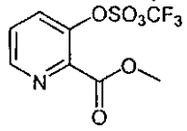
A una solución de 5-etiltiazol-4-carboxilato de metilo (134 mg) en THF/H_2O/MeOH (18 ml/ 2,7 ml/ 11 ml) se añadió LiOH (281 mg, 11,74 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrar y neutralizar con HCl 1N en éter (25 ml). El residuo se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre

$MgSO_4$ y se evaporaron proporcionando *Cap-173* (90 mg, 73%) como un sólido naranja que se usó sin purificación posterior. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,74-13,04 (1 H, m), 3,20 (2 H, q, *J* = 7,3 Hz), 1,25 (3 H, t, *J* = 7,5 Hz). T_R = 1,27 min (Condición-MD1); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_6H_8NO_2S$: 158,03; encontrado: 158,04.

Cap-174



Cap-174, etapa a



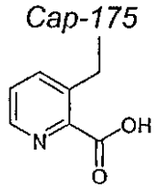
Se añadió anhídrido tríflico (5,0 g, 18,0 mmol) gota a gota a una solución fría (0 °C) de 3-hidroxipicolinato de metilo (2,5 g, 16,3 mmol) y TEA (2,5 ml, 18,0 mmol) en CH_2Cl_2 (80 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1h antes de dejar calentar hasta temperatura ambiente, momento en el que se agitó durante una hora más. La mezcla se inactivó entonces con solución saturada de $NaHCO_3$ (40 ml) y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró dando 3-(trifluorometilsulfoniloxi)picolinato de metilo (*es decir, Cap-174, etapa a*) (3,38 g, 73%) como un aceite marrón oscuro (>95% de pureza) que se usó directamente sin purificación posterior. RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,72-8,79 (1 H, m), 7,71 (1 H, d, *J* = 1,5 Hz), 7,58-7,65 (1 H, m), 4,04 (3 H, s). T_R = 1,93 min (Condición-MD1); CL/EM:

Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_8H_7F_3NO_5S$: 286,00; encontrado: 286,08.

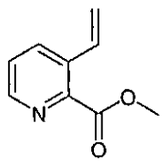
Cap-174

A una solución de 3-(trifluorometilsulfoniloxi)picolinato de metilo (570 mg, 2,0 mmol) en DMF (20 ml) se añadió LiCl (254 mg, 6,0 mmol), tributil(vinil)estannano (761 mg, 2,4 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (42 mg, 0,06 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante la noche antes d añadir una solución saturada de KF (20 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Esta mezcla se agitó durante 4 h antes de filtrar a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el lecho se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa del filtrado se separó entonces y se concentró a vacío. El residuo se trató con HCl 4*N* en dioxanos (5 ml) y la mezcla resultante se extrajo con metanol, se filtró y se evaporó proporcionando *Cap-174* (260 mg) como un sólido verde que estaba ligeramente contaminado con sales inorgánicas pero que se usó sin purificación posterior. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,21 (1 H, d, *J* = 3,7 Hz), 7,81-7,90 (1 H, m), 7,09 (1 H, dd, *J* = 7,7, 4,8 Hz), 6,98 (1 H, dd, *J* = 17,9, 11,3 Hz), 5,74 (1 H, dd, *J* = 17,9, 1,5 Hz), 5,20 (1 H, d, *J* = 11,0 Hz). T_R = 0,39 min (Condición-MD1); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_8H_8NO_2$: 150,06; encontrado: 150,07.

Cap-175

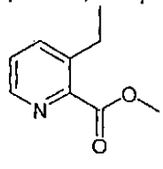


Cap-175, etapa a



A una solución de 3-(trifluorometilsulfoniloxi)picolinato de metilo (*es decir, Cap 173, etapa a*) (570 mg, 2,0 mmol), un intermedio en la preparación de *Cap-174*, en DMF (20 ml) se añadió LiCl (254 mg, 6,0 mmol), tributil(vinil)estannano (761 mg, 2,4 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (42 mg, 0,06 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h antes de eliminar el disolvente a vacío. El residuo se suspendió en acetonitrilo (50 ml) y hexanos (50 ml) y la mezcla resultante se lavó dos veces con hexanos. Se separó entonces la fase de acetonitrilo, se filtró a través de Celite y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en un aparato Horizon (elución con gradiente de acetato de etilo al 25% en hexanos hasta acetato de etilo al 65% en hexanos) proporcionó 3-vinilpicolinato de metilo (es decir, *Cap-175, etapa a*) (130 mg, 40%) como un aceite amarillo. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,60 (1 H, dd, *J* = 4,6, 1,7 Hz), 7,94 (1 H, d, *J* = 7,7 Hz), 7,33-7,51 (2 H, m), 5,72 (1 H, d, *J* = 17,2 Hz), 5,47 (1 H, d, *J* = 11,0 Hz), 3,99 (3 H, s). T_R = 1,29 min (Condición-MD1); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_9H_{10}NO_2$: 164,07; encontrado: 164,06.

Cap-175, etapa b



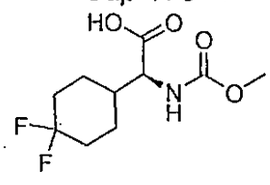
Se añadió paladio sobre carbón (10%, 25 mg) a una solución de 3-vinilpicolinato de metilo (120 mg, 0,74 mmol) en etanol (10 ml). La suspensión

se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 1 h antes de filtrar a través de Celite y se lavó el lecho de tierra de diatomeas (Celite®) con metanol. El filtrado se concentró hasta sequedad proporcionando 3-etilpicolinato de metilo (es decir, *Cap-175, etapa b*) que se llevó directamente a la siguiente reacción. T_R = 1,15 min (Condición-MD1); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_9H_{12}NO_2$: 166,09; encontrado: 166,09.

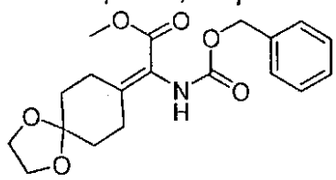
Cap-175

A una solución de 3-etilpicolinato de metilo en THF/H_2O/MeOH (5 ml/ 0,75 ml/ 3 ml) se añadió LiOH (35 mg, 1,47 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días antes de añadir más LiOH (80 mg). Después de otras 24 horas más a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se trató entonces con HCl 4*N* en dioxanos (5 ml) y la suspensión resultante se concentró hasta sequedad proporcionando *Cap-175* como un sólido amarillo que se usó sin purificación posterior. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,47 (1 H, dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz), 7,82-7,89 (1 H, m), 7,53 (1 H, dd, *J* = 7,7, 4,8 Hz), 2,82 (2 H, q, *J* = 7,3 Hz), 1,17 (3 H, t, *J* = 7,5 Hz). T_R = 0,36 min (Condición-MD1); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_8H_{10}NO_2$: 152,07; encontrado: 152,10.

Cap-176

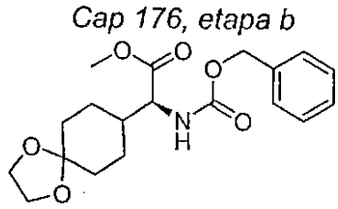


Cap-176, etapa a



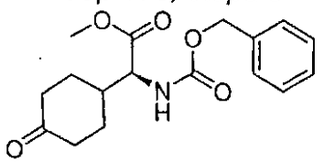
Se añadió una solución de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona (15 g, 96 mmol) en EtOAc (150 ml) a una solución de 2-(benciloxicarbonilamino)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (21,21 g, 64,0 mmol) en 1,1,3,3-tetrametilguanidina (10,45 ml, 83 mmol) y EtOAc (150 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 h y luego se diluyó con EtOAc (25 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1N (75 ml), H_2O (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por Biotage (EtOAc al 5% hasta 25 %/Hexanos; 300g columna). Las fracciones reunidas que contenían el producto se concentraron entonces a vacío y el residuo se volvió a cristalizar en hexanos/EtOAc dando cristales blancos que corresponden a 2-(benciloxicarbonilamino)-2-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-iliden)acetato de metilo (6,2 g) RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ ppm 7,30 - 7,44 (5 H, m), 6,02 (1 H, s ancho), 5,15 (2 H, s), 3,97 (4 H, s), 3,76 (3 H, s ancho), 2,84 - 2,92 (2 H, m), 2,47 (2 H, t, *J*=6,40 Hz), 1,74 - 1,83 (4 H, m). CL (Cond. OL1): T_R = 2,89 min. CL/EM: Análisis calculado para $[M+Na]^+$ $C_{19}H_{23}NNaO_6$: 745,21; encontrado: 745,47.

Cap 176, etapa b



Se preparó el éster *Cap 176, etapa b* a partir del alqueno *Cap 176, etapa a* de acuerdo con el procedimiento de Burk, M. J.; Gross, M. F. and Martinez J. P. (*J. Am. Chem. Soc.,* **1995**, *117*, 9375-9376 y referencias en el mismo): Se cargó una botella a alta presión de 500 ml con el alqueno *Cap 176, etapa a* (3,5 g, 9,68 mmol) en MeOH desgasificado (200 ml) en una capa de N_2. La solución se cargó entonces con tetrafluoroborato de (-)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dimetilfosfolano)etano(ciclooctadieno)rodio (I) (0,108 g, 0,194 mmol) y la mezcla resultante se cubrió con N_2 (3x) y se cargó con H_2 (3x). La solución se agitó vigorosamente a 482 kPa de H_2 a temperatura ambiente durante 72 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo que quedó se suspendió en EtOAc. La solución pardusca se filtró entonces a través de un lecho de gel de sílice y se eluyó con EtOAc. El disolvente se concentró a vacío proporcionando un aceite transparente que correspondía al éster *Cap 176, etapa b* (3,4 g), RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ ppm 7,28 - 7,43 (5 H, m), 5,32 (1 H, d, *J*=9,16 Hz), 5,06 - 5,16 (2 H, m), 4,37 (1 H, dd, *J*=9,00, 5,04 Hz), 3,92 (4 H, t, *J*=3,05 Hz), 3,75 (3 H, s), 1,64 - 1,92 (4 H, m), 1,37 - 1,60 (5 H, m). CL (Cond. OL1): T_R = 1,95 min. CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{19}H_{26}NO_6$: 364,18; encontrado: 364,27.

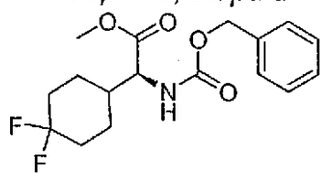
Cap 176, etapa c



Se disolvió el éster *Cap 176, etapa b* (4,78 g, 13,15 mmol) en THF (15 ml) seguido por la adición secuencial de agua (10 ml), ácido acético glacial

(26,4 ml, 460 mmol) y ácido dicloroacético (5,44 ml, 65,8 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 72 h a temperatura ambiente, y la reacción se inactivó mediante la adición lente de Na_2CO_3 sólido con agitación vigorosa hasta que no fue visible la generación de gas. El producto bruto se extrajo en acetato de etilo al 10%-diclorometano y las fases orgánicas se reunieron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y concentraron. El residuo resultante se purificó por Biotage (EtOAc al 0 hasta 30%/Hex; 25 g de columna) proporcionando la cetona *Cap 176, etapa c* (3,86g) como un aceite transparente. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ ppm 7,28 - 7,41 (5 H, m), 5,55 (1 H, d, *J*=8,28 Hz), 5,09 (2 H, s), 4,46 (1 H, dd, *J*=8,16, 5,14 Hz), 3,74 (3 H, s), 2,18 - 2,46 (5 H, m), 1,96 - 2,06 (1 H, m), 1,90 (1 H, ddd, *J*=12,99, 5,96, 2,89 Hz), 1,44 - 1,68 (2 H, m, *J*=12,36, 12,36, 12,36, 12,36, 4,77 Hz). CL (Cond. OL1): T_R = 1,66 min. CL/EM: Análisis calculado para $[M+Na]^+$ $C_{17}H_{21}NNaO_5$: 342,13; encontrado: 342,10.

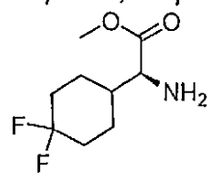
Cap 176, etapa d



Se añadió Deoxo-Fluor® (3,13 ml, 16,97 mmol) a una solución de la cetona *Cap 176, etapa c* (2,71 g, 8,49 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) seguido por la adición de una cantidad catalítica de EtOH (0,149 ml, 2,55 mmol). La solución amarillenta resultante se agitó a ta durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado (25 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X75 ml)). Las fases orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se secaron dando un aceite amarillento. El residuo se purificó por

cromatografía en Biotage (EtOAc al 2% hasta 15%/Hex; 90g de columna) y se recuperó un sólido blanco correspondiente al difluoruro de difluoro aminoácido *Cap 176, etapa d* (1,5 g). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ ppm 7,29 - 7,46 (5 H, m), 5,34 (1 H, d, *J*=8,28 Hz), 5,12 (2 H, s), 4,41 (1 H, dd, *J*=8,66, 4,89 Hz), 3,77 (3 H, s), 2,06 - 2,20 (2 H, m), 1,83 - 1,98 (1 H, m), 1,60 - 1,81 (4 H, m), 1,38 - 1,55 (2 H, m). RMN de ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ ppm -92,15 (1 F, d, *J*=237,55 Hz), -102,44 (1 F, d, *J*=235,82 Hz). CL (Cond. OL1): T_R = 1,66 min. CL/EM: Análisis calculado para $[2M+Na]^+$ $C_{34}H_{42}F_4N_2NaO_8$: 705,28; encontrado: 705,18.

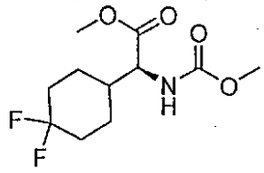
Cap 176, etapa e



Se disolvió el difluoruro *Cap 176, etapa d* (4 g, 11,72 mmol) en MeOH (120 ml) y se cargó con Pd/C (1,247 g, 1,172 mmol). Se inyectó en la suspensión N_2 (3x) y la mezcla de reacción se colocó bajo una presión de 101 kPa de H_2 (globo). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La suspensión se filtró entonces a través de un lecho de Celite y se concentró a vacío dando un aceite que corresponde al aminoácido *Cap 176, etapa e* (2,04 g) y que se usó sin purificación posterior. RMN de ^{1}H (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 3,62 (3 H, s), 3,20 (1 H, d, *J*=5,77 Hz), 1,91 - 2,09 (2 H, m), 1,50 - 1,88 (7 H, m), 1,20 - 1,45 (2 H, m). RMN de ^{19}F (376 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm -89,39 (1 F, d, *J*=232,35 Hz), -100,07 (1 F, d, *J*=232,35 Hz). RMN de ^{13}C (101 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 175,51 (1 C, s), 124,10 (1 C, t, *J*=241,21, 238,90 Hz), 57,74

(1 C, s), 51,39 (1 C, s), 39,23 (1 C, s ancho), 32,02 - 33,83 (2 C, m), 25,36 (1 C, d, *J*=10,02 Hz), 23,74 (1 C, d, *J*=9,25 Hz). CL (Cond. OL2): T_R = 0,95 min. CL/EM: Análisis calculado para $[2M+H]^+$ $C_{18}H_{31}F_4N_2O_2$: 415,22; encontrado: 415,40.

Cap 176, etapa f



Se añadió cloroformiato de metilo (1,495 ml, 19,30 mmol) a una solución de aminoácido *Cap 176, etapa e* (2 g, 9,65 mmol) y DIEA (6,74 ml, 38,6 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml). La solución resultante se agitó a ta durante 3 h y se eliminaron los volátiles a presión reducida. El residuo se purificó por Biotage (EtOAc al 0% hasta 20%/Hex; 90 g de columna). Se recuperó un aceite transparente que solidificó en reposo a vacío y que correspondía al carbamato *Cap-176, etapa f* (2,22 g). RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ ppm 5,27 (1 H, d, *J*=8,55 Hz), 4,39 (1 H, dd, *J*=8,85, 4,88 Hz), 3,77 (3 H, s), 3,70 (3 H, s), 2,07 - 2,20 (2 H, m), 1,84 - 1,96 (1 H, m), 1,64 - 1,82 (4 H, m), 1,39 - 1,51 (2 H, m). RMN de ^{19}F (471 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ ppm -92,55 (1 F, d, *J*=237,13 Hz), -102,93 (1 F, d, *J*=237,12 Hz). RMN de ^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ ppm 171,97 (1 C, s), 156,69 (1 C, s), 119,77 - 125,59 (1 C, m), 57,24 (1 C, s ancho), 52,48 (1 C, s ancho), 52,43 (1 C, s), 39,15 (1 C, s), 32,50 - 33,48 (2 C, m), 25,30 (1 C, d, *J*=9,60 Hz), 24,03 (1 C, d, *J*=9,60 Hz). CL (Cond. OL1): T_R = 1,49 min. CL/EM: Análisis calculado para $[M+Na]^+$ $C_{11}H_{17}F_2NNaO_4$: 288,10; encontrado: 288,03.

Cap-176

Se añadió una solución de LiOH (0,379 g, 15,83 mmol) en agua (25 ml) a una solución de carbamato *Cap-176, etapa f* (2,1 g, 7,92 mmol) en THF (75 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se eliminó el THF a vacío y la fase acuosa restante se acidificó con solución de HCl 1N (2 ml) y luego se extrajo con EtOAc (2 X 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron dando una espuma que correspondía al *Cap-176* (1,92 g). RMN de ^1H (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 12,73 (1 H, s), 7,50 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 3,97 (1 H, dd, *J*=8,53, 6,02 Hz), 3,54 (3 H, s), 1,92 - 2,08 (2 H, m), 1,57 - 1,90 (5 H, m), 1,34 - 1,48 (1 H, m), 1,27 (1 H, qd, *J*=12,72, 3,26 Hz). RMN de ^{19}F (376 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm -89,62 (1 F, d, *J*=232,35 Hz), -99,93 (1 F, d, *J*=232,35 Hz). CL (Cond. OL2): T_R = 0,76 min. CL/EM: Análisis calculado para $[M-H]^+$ $C_{10}H_{14}F_2NO_4$: 250,09; encontrado: 250,10.

EJEMPLOS

La presente revelación se describirá ahora en relación con ciertas realizaciones, las cuales no pretenden limitar su alcance. Al contrario, la presente revelación abarca todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que puedan ser incluidos dentro del alcance de las reivindicaciones. Así, los siguientes ejemplos, que incluyen realizaciones específicas, ilustrarán una práctica de la presente revelación, entendiéndose que los ejemplos se dan con fines ilustrativos de ciertas realizaciones y se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente comprensible de sus procedimientos y aspectos conceptuales.

A no ser que se indique de otro modo, los porcentajes de las soluciones

expresan una relación peso a volumen y las relaciones de las soluciones expresan una relación volumen a volumen. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se registraron en un espectrómetro Bruker a 300, 400 ó 500 MHz; los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón.

El análisis de masas de baja resolución y la determinación de la pureza se llevaron a cabo en un sistema de CL Shimadzu acoplado con un sistema de EM Waters Micromass ZQ (*Condición 1 y 1a)* o de HPLC Waters Acquity con detección UV-Vis Water PDA y EM Waters ZQ (*Condición 2).* El tiempo de retención (T_R) se obtuvo empleando las siguientes condiciones y se apreciará que los tiempos de retención pueden variar ligeramente entre aparatos:

Condición 1

Columna = Phenomenex-Luna 3,0X 50 mm S10
% Inicial de B = 0
% Final de B = 100
Tiempo de gradiente = 3 min
Tiempo de parada = 4 min
Caudal = 4 ml/min
Longitud de onda = 220 nm
Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/H_2O al 90%
Disolvente B = TFA al 0,1% en metanol al 90%/H_2O al 10%

Condición 1a

Columna = Phenomenex-Luna 4,6X 30 mm S10

% Inicial de B = 0

% Final de B = 100

Tiempo de gradiente = 3 min

Tiempo de parada = 4 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/H_2O al 90%

Disolvente B = TFA al 0,1% en metanol al 90%/H_2O al 10%

Condición 2

Columna = Waters Acquity BEH C18; 1,7 µm ; 150 X 2,1 mm ID; (a 35C)

B al 10% mantenido 0-1min

B al 10-50% 0-25 min

B al 50-98% 25-33 min

B al 98% mantenido 32-35 min

B al 98-10% 35,0-35,5 min

B al 10% mantenido 35,5-40 min

Caudal = 0,35 ml/min

Longitud de onda = 254 nm

Disolvente A = TFA al 0,05% en agua

Disolvente B = TFA al 0,05% en CH_3CN

Las medidas del índice de homogeneidad se realizaron en un sistema de CL Shimadzu acoplado en las siguientes condiciones:

Condición 3

Columna = Waters Sunfire C18, 4,6X150 mm, 3,5 μm

% Inicial de B = 10

% Final de B = 50

Tiempo de gradiente = 20 min

Tiempo de parada = 25 min

Caudal = 1 ml/min

Longitud de onda = 220 & 254 nm

Disolvente A = TFA al 0,1% en CH_3CN al 5%/H_2O al 95%

Disolvente B = TFA al 0,1% en CH_3CN al 95%/H_2O al 5%

Condición 3a

Igual que *Condición 3* con la excepción de que el Tiempo de parada = 50 min.

Condición 4

Columna = Waters Xbridge phenyl, 4,6X150 mm, 3 μm

% Inicial de B = 10

% Final de B = 50

Tiempo de gradiente = 20 min

Tiempo de parada = 25 min

Caudal = 1 ml/min

Longitud de onda = 220 & 254 nm

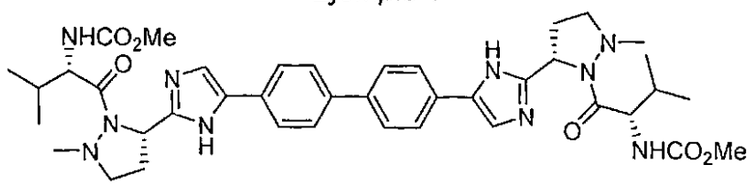
Disolvente A = TFA al 0,1% en CH_3CN al 5%/H_2O al 95%

Disolvente B = TFA al 0,1% en CH_3CN al 95%/H_2O al 5%

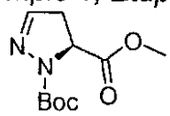
Condición 4a

Igual que *Condición 4* con la excepción de que el Tiempo de parada = 40 min.

Ejemplo 1

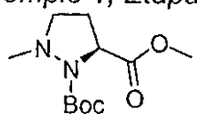


Ejemplo 1, Etapa a



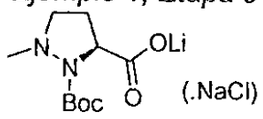
Se añadió DMAP (2,833 g, 23,19 mmol) a solución en CH_2Cl_2 (40 ml) de 4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de (S)-metilo (preparado de acuerdo con *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8379-8380; 2,95 g, 23,02 mmol) y Boc_2O (11,89 ml, 51,2 mmol) y se agitó en condiciones ambientales durante 22,5 horas. Se añadió más Boc_2O (1,83 g) y se continuó agitando durante 15 horas. Se añadió gel de sílice a la mezcla de reacción y el disolvente se eliminó a vacío, y se sometió la malla resultante a una purificación en Biotage (300 g de gel de sílice; la columna se eluyó con EtOAc al 30-50%/hexanos) proporcionando el carbamato **1a** como un aceite amarillo (3,956 g). También se obtuvo una muestra de la pirazolina de partida, contaminada con el producto (695 mg). RMN de ^1H ($CDCl_3$, δ = 7,24 ppm, 400 MHz): 6,80 (s, 1H), 4,67 (dd, J = 12,6, 6,1 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,22 (ddd, J = 18,5, 12,6, 1,4 Hz, 1H); 2,94 (ddd, J = 18,5, 6,1, 1,7 Hz, 1H), 1,5 (s, 9H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+Na]^+$ $C_{10}H_{16}N_2NaO_4$: 251,10; encontrado 251,26.

Ejemplo 1, Etapa b



Se añadió cianoborohidruro sódico (0,769 g, 12,23 mmol) en porciones durante 1 minuto a una solución en ácido acético (7,0 ml) del carbamato **1a** (1,0523 g, 4,61 mmol) y se agitó en condiciones ambientales durante 20 h. Se añadió formaldehído (1 ml de 37% en agua) gota a gota durante 4 min, y se continuó agitando durante 4,5 h. El componente volátil se eliminó a vacío y el residuo se trató con $NaHCO_3$ saturado (10 ml) y CH_2Cl_2 (30 ml), y la mezcla se agitó y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con otra solución saturada de $NaHCO_3$ (10 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El material bruto resultante se purificó con una Biotage (240 g de gel de sílice; la muestra se cargó con CH_2Cl_2; eluyó con EtOAc al 60-100%/hexanos) proporcionando el carbamato **1b** como un aceite incoloro (861 mg). RMN de ^1H ($CDCl_3$, δ = 7,24 ppm, 400 MHz): 4,39 (t ancho aparente, J = 7,7, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,15-3,02 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,30-2,21 (m, 1H), 1,45 (s, 9H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+Na]^+$ $C_{11}H_{20}N_2NaO_4$: 267,13; encontrado 267,28.

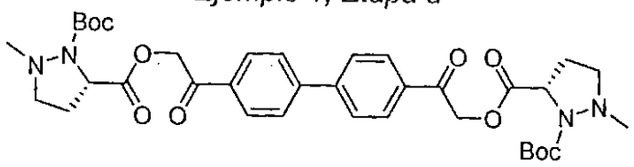
Ejemplo 1, Etapa c



Se añadió una solución acuosa (5 ml) de LiOH (0,1459 g, 6,09 mmol) a una solución en metanol (5 ml) del éster **1b** (0,76 g, 3,11 mmol) y se agitó en condiciones ambientales durante ~7 h. La mezcla de reacción se enfrió con un

baño de hielo-agua, y se añadió, gota a gota, HCl/H_2O (3 ml de 1,00 N; 3,0 mmol) y se agitó durante unos pocos minutos. A continuación, el componente volátil se eliminó a vacío y el aceite viscoso resultante se expuso a alto vacío proporcionando carboxilato de **1c** como una espuma blanca, que se empleó como tal para la próxima etapa. RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz) para la muestra bruta: 3,98 (dd, J = 8,5, 6,3, 1H), 2,86-2,74 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,25-2,17 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,35 (s, 9H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{19}N_2O_4$: 231,13; encontrado 231,21.

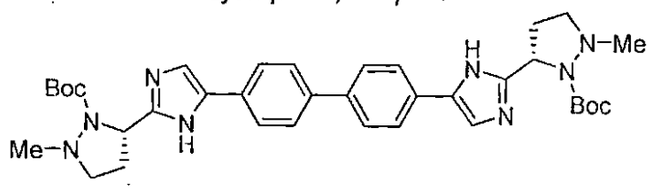
Ejemplo 1, Etapa d



Se añadió 1,1'-(bifenil-4,4'-diil)bis(2-bromoetanona) (0,601 g, 1,517 mmol) en un lote a una solución en DMF (10 ml) de carboxilato de **1c** (3,1 mmol) y DIEA (0,55 ml, 3,15 mmol), y la mezcla heterogénea resultante se agitó en condiciones ambientales durante ~20,6 h, después de lo cual se obtuvo una apariencia homogénea. El componente volátil se eliminó a vacío, y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (100 ml), agua (20 ml) y solución saturada de $NaHCO_3$ (1 ml). Se obtuvo una fase orgánica de aspecto inusualmente lechoso que requirió más cantidad de la habitual de $MgSO_4$ para secar. La fase orgánica se concentró a vacío, y el residuo resultante se sometió a una purificación en Biotage (110 g de gel de sílice; se usó CH_2Cl_2 para cargar la muestra; EtOAc al 50-100%/hexanos para eliminar las impurezas de mayor T_R, seguido por MeOH al 10%/EtOAc) proporcionando el diéster **1d** como una espuma amarilla (808 mg). El análisis de RMN de ^1H indicó que la muestra

contenía disolventes residuales en una relación molar 1,0:0,2:0,1 de producto/DMF/EtOAc, y que estaban presentes impurezas sin identificar de acuerdo con el análisis CL/EM. RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 8,11 (d, J = 8,3, 4H), 7,97 (d, J = 8,6, 4H), 5,68 (d, J = 17,1, 2H), 5,57 (d, J = 16,9, 2H), 4,51 (dd, J = 8,9, 6,4, 2H), 3,05-2,95 (m, 4H), 2,64-2,55 (m, 2H), 2,48 (s, 6H), 2,45-2,37 (m, 2H), 1,39 (s, 18H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{47}N_4O_{10}$: 695,33; encontrado 695,35.

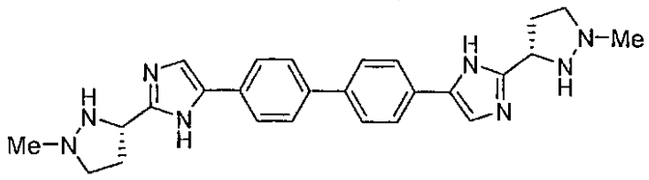
Ejemplo 1, Etapa e



Se añadió acetato amónico (1,75 g, 22,7 mmol) a una solución en xileno (11 ml) del cetoéster **1d** (802 mg), y el matraz de reacción se tapó y se calentó con un microondas a 140 °C durante 90 min proporcionando una mezcla heterogénea rojiza con un alquitrán rojo oscuro sedimentado en el fondo del matraz de reacción. La mezcla de reacción se trató con CH_2Cl_2 (90 ml), MeOH (3 ml), agua (60 ml), $NaHCO_3$ saturado (6 ml), y se agitó intensamente para efectuar la total disolución y luego se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con CH_2Cl_2 (45 ml), y la fase orgánica reunida se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El material residual se disolvió en MeOH y se purificó con una HPLC de fase inversa (H_2O/MeOH/TFA), y el eluato de la HPLC se trató con NH_3 2N en exceso/MeOH para inactivar el TFA. El componente volátil se eliminó a vacío, y el material resultante se purificó entre MeOH al 10%/CH_2Cl_2 (60 ml), agua (20 ml) y $NaHCO_3$ saturado (2 ml). La fase acuosa se lavó

entonces con MeOH al 20%/$CHCl_3$ (25 ml) para ayudar a solubilizar la suspensión de sólido. La fase orgánica reunida se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a vacío proporcionando el imidazol **1e** como un sólido blanquecino (287 mg; El análisis de RMN de ^1H indicó que la muestra contenía ~1 mol. equiv. de MeOH). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 12,34 (s ancho, 0,36H), 11,88 (s ancho, 1,64H), 7,85-7,64 (m, 8H), 7,54-7,52 (m, 1,62H), 7,37-7,35 (m, 0,38H), 4,94-4,89 (m, 2H), 3,14-3,08 (m, 2H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,62(s ancho, 6H), ~2,47 (m, 4H; parcialmente solapado con la señal del disolvente), 1,30/1,26 (2 s parcialmente solapados, 18H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{47}N_8O_4$: 655,37; encontrado 655,28.

Ejemplo 1, Etapa f



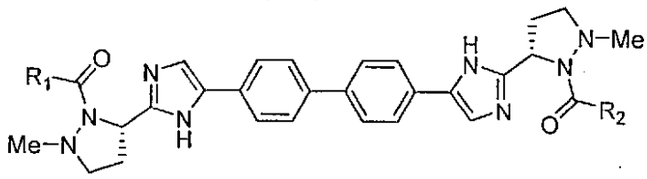
Se añadieron HCl 4,0 N/dioxano (5 ml, 20 mmol) y MeOH (1 ml) secuencialmente al carbamato **1e** (276 mg), y la mezcla se agitó en condiciones ambientales durante 4,5 h. El componente volátil se eliminó a vacío proporcionando la sal HCl de la pirazolidina **1f** como sólido blanquecino (270 mg), que se sometió a la etapa siguiente sin purificación. El análisis por RMN de ^1H indicó que la muestra contenía impurezas no identificadas minoritarias. RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 8,20 (s, 2H), 8,07 (d, J = 8,3, 4H), 7,94 (d, J = 8,6, 4H), 7,55 (s ancho, ~1,6H), 5,17 (s ancho, 2H), 3,06 (s, 6H), 2,93-2,64 (m ancho, 4H) (Nota: no se pudieron elucidar las señales de CH_2N en parte debido al ensanchamiento de la señal y

solapamiento con la del agua). CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{26}H_{31}N_8$: 455,27; encontrado 455,17.

Ejemplo 1

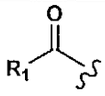
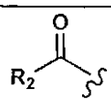
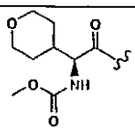
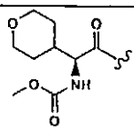
Se añadió DIEA (0,14 ml, 0,802 mmol) a una mezcla de pirazolidina **1f** (81 mg, 0,12 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,049 mg, 0,281 mmol) y HATU (97,7 mg, 0,257 mmol) en DMF (2 ml), y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 36 min. La mayoría del componente volátil se eliminó a vacío, y el residuo se purificó con dos condiciones diferentes de HPLC de fase inversa (MeOH/agua/TFA seguido por CH_3CN/agua/TFA) proporcionando la sal TFA del **Ejemplo 1** como una espuma blanquecina (30,3 mg). RMN de ^1H (DMSO-d_6 con inyección de D_2O, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 8,13-7,96 (m ancho, 2H), 7,91 (s aparente, 8H), 5,29 (m, 2H), 4,71/4,52 (dos s ancho solapando, 2H), 3,52 (s, 6H), 3,25-2,90 (m ancho, 4,66H), 2,82-2,59 (solapamiento de m y s, s está en 2,66, 8,34H), 2,35-2,23 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 2H), 0,92-0,67 (m ancho solapado, 12H). CL (*Condición 3 y 4*): índice de homogeneidad >95%. CL/EM (*Condición 1*): T_R = 1,80 min. CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{53}N_{10}O_6$: 769,41; encontrado 769,34.

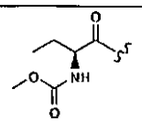
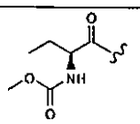
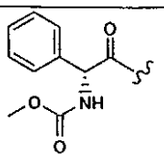
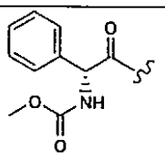
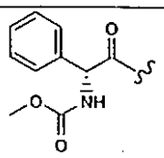
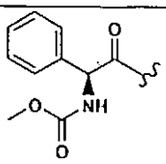
Ejemplo 2-6

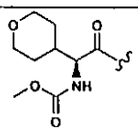
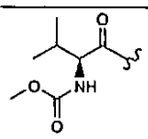


Los **Ejemplo 2-4** se prepararon como sales TFA a partir del intermedio

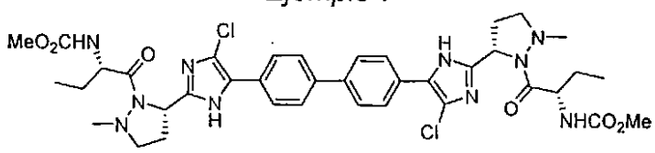
1f y los ácidos apropiados de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del **Ejemplo 1**. El **Ejemplo 5** se aisló durante la preparación del **Ejemplo 4**, presumiblemente originándose de una epimerización del centro bencílico durante la etapa de acoplamiento. El **Ejemplo 6** (sal TFA) se preparó de forma similar a partir del intermedio **1f** empleando una mezcla equimolar de ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico y ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético para la etapa de acoplamiento y separando la mezcla estadística resultante de productos por la técnica de HPLC que se describe para el **Ejemplo-1**.

Ejemplo			**T_R (*Condición 1* para el Ej. 4 y 5; *Condición 1a* para el Ej. 2, 3 y 6); índice de homogeneidad (*Condición 3 y 4*)**	**Datos de EM**
2			1,56 min; > 95%	CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{57}N_{10}O_8$: 853,44; encontrado 853,51.

3			1,71 min; > 95%	CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{49}N_{10}O_6$: 741,38; encontrado 741,50.
4			1,91 min; > 95%	CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{49}N_{10}O_6$: 837,38; encontrado 837,31.
5			1,92 min; > 95%	CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{49}N_{10}O_6$: 837,38; encontrado 837,31.

6			1,73; >95%	CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{55}N_{10}O_7$: 811,43; encontrado 811,43.

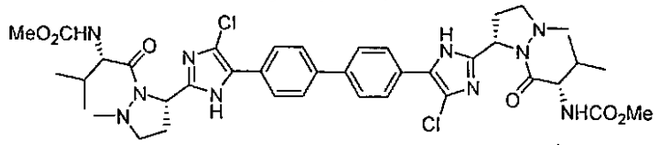
Ejemplo 7



El **Ejemplo 3** (sal TFA; 45,6 mg; 0,047 mmol) se desbasificó (1 g MCX; lavado con MeOH; elución con NH_3 2,0 M/MeOH), y el eluato se concentró y se expuso a alto vacío durante ~ 2 horas. Se añadieron NCS (0,0153 g, 0,112 mmol) y DMF (1,5 ml) al material anterior, y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante ~21 horas. Después de esto, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con MeOH y se purificó con una HPLC de fase inversa (MeOH/agua/TFA) proporcionando la sal TFA del **Ejemplo 7** como una espuma amarillo claro (32,7 mg). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 7,88-7,82 (m, 8H), 7,27-6,89 (dos m ancho, 2H), 5,12-4,98 (m ancho, 2H), 4,70 (m ancho, 1,52H), 4,46 (m ancho, 0,48H), 3,56-2,50 (dos 's' solapados con 'm', 19,5H), 2,03 (m ancho, 0,5H), 1,74-1,38 (m, 4H), 0,90 (m, 6H). CL (*Condición 3a y 4a*): índice de homogeneidad >95%. CL/EM (*Condición 1a*): R_t = 2,87 min. CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{47}Cl_2N_{10}O_6$: 809,31; encontrado

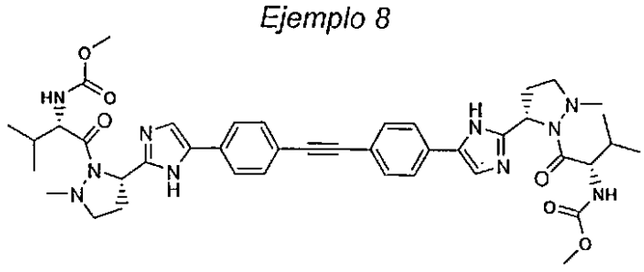
809,29.

Ejemplo 7,1

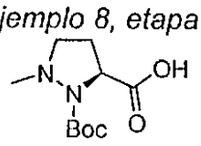


El Ejemplo 7,1 (sal TFA) se preparó a partir del Ejemplo 1 de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 7. CL (*Condición 3a y 4a*): índice de homogeneidad >95%. CL/EM (*Condición 1a*): T_R = 2,99 min. CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{51}Cl_2N_{10}O_6$: 837,34; encontrado 837,34.

Ejemplo 8



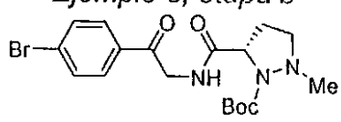
Ejemplo 8, etapa a



Se añadió una solución en agua (1,5 ml) de LiOH (0,030 g, 1,25 mmol) a una solución en MeOH (1,5 ml) del éster **1b** (0,157 g, 0,643 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. Se eliminó la mayoría del componente volátil a vacío y el residuo se diluyó con agua (10 ml), se añadieron gota a gota 1,3 ml de HCl 1N, y luego se extrajo con EtOAc (25 ml, 4x). La fase orgánica

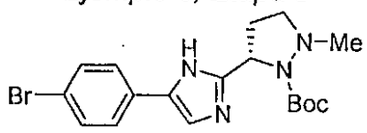
reunida se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a vacío proporcionando el ácido **8a** como un aceite incoloro, que solidificó parcialmente tras una exposición prolongada a alto vacío (115,8 mg). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 4,19 (dd, J = 8,8, 6,8, 1H), 2,96-2,86 (m, 2H), 2,47-2,39 [solapado (m, 1H) y (s, 3H)], 2,16-2,07 (m, 1H), 1,36 (s, 9H). [Apréciese que el perfil de RMN de ^1H es diferente del de su análogo carboxilato de litio **1c**.]

Ejemplo 8, etapa b



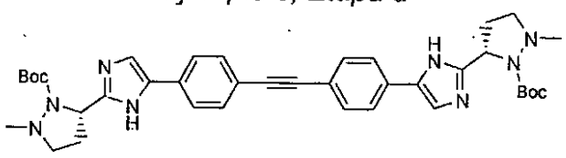
Se añadió gota a gota DIEA (0,45 ml, 2,58 mmol) durante 30 segundos a una mezcla de clorhidrato de 2-amino-1-(4-bromofenil)etanona (0,218 g, 0,871 mmol), el ácido **8a** (0,20 g, 0,87 mmol) y HATU (0,331 g, 0,871 mmol) en DMF (3 ml), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 130 min. Se eliminó a vacío la mayoría del DFM y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (50 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El material bruto se purificó con una Biotage (90 g de gel de sílice; la muestra se cargó con la ayuda de CH_2Cl_2; elución con EtOAc) proporcionando la cetoamida **8b** como un sólido blanquecino (317 mg). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 8,25 (t ancho aparente, J = 5,6, 1H), 7,93 (d, J = 8,6, 2H), 7,76 (d, J = 8,5, 2H), 4,67 (dd, J = 18,4, 5,8, 1H), 4,56 (dd, J = 18,4, 5,5, 1H), 4,34 (dd, J = 8,5, 6,8, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,40-2,32 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,37 (s, 9H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+Na]^+$ $C_{18}H_{25}{}^{81}BrN_3NaO_4$: 450,08; encontrado 450,07.

Ejemplo 8, Etapa c



Se añadió acetato amónico (0,388 g, 5,03 mmol) a un tubo a presión de 15 ml que contenía una mezcla de la cetoamida **8b** (0,313 g, 0,734 mmol) y xilenos (7,0 ml), y se tapó el tubo a presión y se calentó con un baño de aceite equilibrado entre 133-135 °C durante 130 min. La mayoría del componente volátil se eliminó a vacío, y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (50 ml), agua (20 ml) y solución saturada de $NaHCO_3$ (2 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se concentró a vacío y se purificó con una Biotage (40 g de gel de sílice; la muestra se cargó en la columna con CH_2Cl_2; elución con EtOAc) proporcionando el imidazol **8c** como un sólido amarillo oscuro (202 mg). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 12,36 (s ancho, 0,11H), 11,93 (s ancho, 0,89H), 7,71-7,49 (m, 5H), 4,89 (t aparente, J = 7,6, 1H), 3,11-2,97 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), ~2,46 (m ancho, parcialmente solapado con la señal del disolvente, 2H), 1,29/1,25 (dos s solapados, 9H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{18}H_{24}{}^{81}BrN_4O_4$: 409,11; encontrado 409,11.

Ejemplo 8, Etapa d



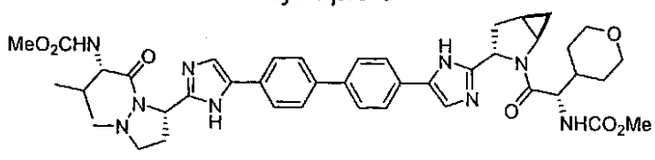
Se añadió $Pd(Ph_3P)_4$ (0,025 g, 0,022 mmol) a una solución en DMF (3 ml) del bromuro **8c** (0,19 g, 0,466 mmol) y 1,2-bis(trimetilestannil)etino (0,081 g, 0,230 mmol) en un vial. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de

reacción durante 1,5 minutos y se tapó el vial y se calentó a 90 °C bajo un blindaje contra explosiones durante 16,5 horas. La mayoría del componente volátil se eliminó a vacío y el residuo se purificó con una Biotage (30 g de gel de sílice; MeOH al 0-30%/EtOAc) proporcionando el alquino **8d**, que contenía disolvente residual e impurezas sin identificar, como una espuma amarilla/sólido (108 mg). RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 12,41 (s, 0,26H), 11,97 (s, 1,74H), 7,81-7,40 (m, 10H), 4,90 (t aparente, J = 7,7, 2H), 3,13-2,98 (m, 4H), 2,61 (s, 6H), ~2,47 (m, parcialmente solapado con la señal del disolvente, 4H), 1,30/1,26 (dos s solapados, 18H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{47}N_8O_4$: 697,37; encontrado 697,44.

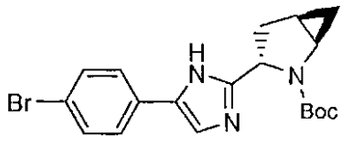
Ejemplo 8

El **Ejemplo 8** (sal TFA) se preparó a partir del carbamato **8d** de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del **Ejemplo 1** (sal TFA) a partir del carbamato **1e** y empleando el ácido apropiado. CL (*Condición 3 y 4*): índice de homogeneidad >95%. CL/EM (*Condición 1a*): T_R = 2,01 min. CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{53}N_{10}O_6$: 793,41; encontrado 793,39.

Ejemplo 9

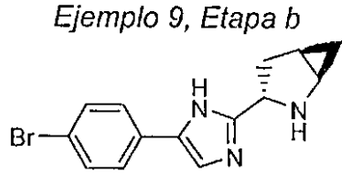


Ejemplo 9, Etapa a



El bromuro **9a** se preparó partiendo de 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona y ácido (1R,3S,5R)-2-metil-2-azabiciclo[3,1,0]hexano-3-carboxílico (véase la solicitud de patente US20090068140 para esta preparación) de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del intermedio **1e**. RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 12,21/11,93 (dos s ancho, 1H), 7,70-7,47 (m, 4,87H), 7,29 (d, J = 1,6, 0,13H), 4,59 (m ancho, 1H), 3,41 (m ancho, 1H), 2,37-2,17 (m ancho, 2H), 1,62 (m ancho, 1H), 1,22 (s muy ancho, 9H), 0,75 (m, 1H), 0,54 (m, 1H). CL/EM (*Condición 1*): T_R = 1,87 min. CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{19}H_{23}{}^{81}BrN_3O_2$: 406,10; encontrado 406,07.

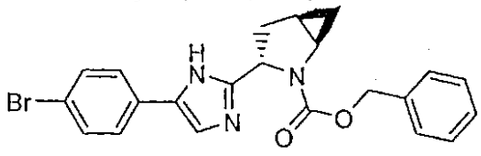
Ejemplo 9, Etapa b



Se disolvió el carbamato **9a** (4,13 g, 10,22 mmol) en dioxano (100 ml), y se añadió HCl 4N en dioxano (40 ml, 160 mmol) lentamente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Todo el componente volátil se eliminó a vacío proporcionando la pirrolidina **9b**/2HCl como un sólido amarillo (3,8 g). RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 10,38/9,94 (dos s ancho solapando, ~2H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,5, 2H), 7,63 (d, J = 8,6, 2H), 4,68 (m, 1H), 3,39(m, 1H), ~2,5 ('m' parcialmente solapado con la señal del disolvente, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,11 (m, 1H), 0,83 (m, 1H). CL/EM (*Condición 1*): T_R = 1,39 min. CL/EM: Análisis calculado para

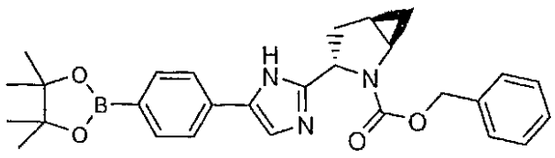
$[M+H]^+$ $C_{14}H_{15}{}^{79}BrN_3$: 304,04; encontrado 304,10.

Ejemplo 9, Etapa c



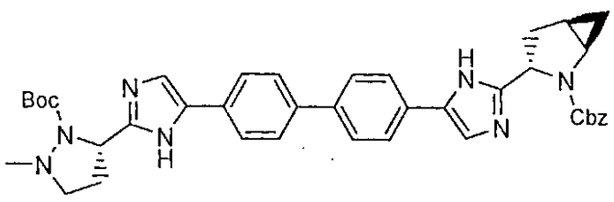
Se añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (0,5 ml, 3,33 mmol) durante ~ 1min a una mezcla enfriada (hielo/agua) de la pirrolidina **9b** /(2HCl) (1,05 g, 2,78 mmol), carbonato sódico (0,301 g, 2,84 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (10,00 ml) y se agitó la mezcla semiheterogénea a la misma temperatura durante 15 horas. Puesto que el análisis por CL/EM indicó la presencia del subproducto bis-Cbz además del producto deseado, se añadió NH_3/MeOH (2 N, 12 ml) y se continuó agitando durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta 1/3 de su volumen, se repartió entre CH_2Cl_2 (50 ml) y agua (20 ml), y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a vacío. El material bruto resultante se purificó con una Biotage (80 g de gel de sílice; la muestra se cargó con CH_2Cl_2; EtOAc al 60-70%/hexanos) proporcionando el bromuro **9c** como una espuma blanquecina (0,992 g). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 12,24/12,02 (dos s ancho, 1H), 7,71(d, J = 8,3, 1,8H), 7,61-6,97 (m ancho, 8,2H), 5,15-4,89 (m, 2H), 4,80-4,72 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 2,44-2,26 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 0,85-0,80 (m, 1H), 0,62-0,59 (m, 1H). CL/EM (*Condición 1*): T_R = 2,06 min. CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{22}H_{21}{}^{81}BrN_3O_2$: 440,08; encontrado 440,09.

Ejemplo 9, Etapa d



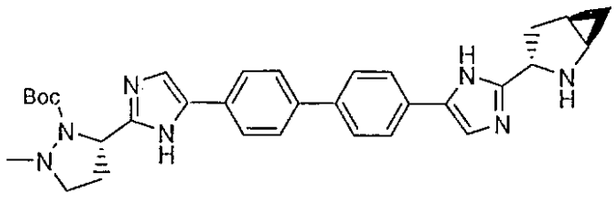
Se añadió $Pd(Ph_3P)_4$ (0,105 g, 0,091 mmol) a una mezcla del bromuro **9c** (0,988 g, 2;254 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,167 g, 4,60 mmol), acetato potásico (0,582 g, 5,93 mmol) y dioxano (19 ml) en un tubo a presión de 75 ml. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 1 minuto, se tapó el recipiente y se calentó con un baño de aceite a 80 °C durante 15,3 horas. La mezcla heterogénea amarilla se retiró del baño de calentamiento, el componente volátil se eliminó a vacío, y se preparó una malla de gel de sílice a partir del residuo y se purificó con una Biotage (EtOAc al 60-70%/hexanos). El material resultante se disolvió en CH_2Cl_2 (60 ml), se lavó con agua (20 ml, 2x), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a vacío proporcionando el boronato **9d** como una espuma blanquecina (898,4 mg). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 12,29 (s ancho, 0,14H), 12,03 (s ancho, 0,86H), 7,77 (d, J = 8,1, 1,71H), 7,67-7,63 (m, 2,38H), 7,57 (s, 1H), 7,25 (s ancho, 5H), 5,11-4,91 (m, 2H), 4,81-4,73 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,30 (s, 12H), 0,86-0,81 (m, 1H), 0,62-0,58 (m, 1H). CL/EM (*Condición 1*): T_R = 2,29 min. CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{28}H_{33}{}^{11}BN_3O_4$: 486,26; encontrado 486,24. [Nota: también se observó una variante hidrolizada con pinacol en la CL/EM a T_R = 1,63 min].

Ejemplo 9, Etapa e



Se añadió $Pd(Ph_3P)_4$ (0,023 g, 0,020 mmol) a una mezcla de bromuro **8c** (0,1483g, 0,364 mmol), boronato **9d** (0,205 g, 0,422 mmol) y $NaHCO_3$ (0,105 g, 1,250 mmol) en 1,2-dimetoxietano (2,4 ml) y agua (0,8 ml), se inyectó nitrógeno y se calentó a 80 °C durante 8 horas. La mayoría del componente volátil se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (50 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se concentró a vacío y se purificó con una Biotage (40 g de gel de sílice; la muestra se cargó con CH_2Cl_2; eluyó con MeOH al 0-10%/EtOAc) proporcionando el bifenilo **9e** como una película amarillo claro que contenía EtOAc residual en una relación 2,5/1,0 producto a disolvente. Considerando el disolvente residual, la muestra tenía una masa efectiva de 126 mg. RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 12,34 (s, 0,18H), 12,24 (s, 0,17H), 11,99/11,89 (dos s ancho solapando, 1,65H), 7,90-7,53 (m, 10H), 7,25 (m ancho, 5H), 5,13-4,75 (m, 4H), 3,52-3,48 (m, 1H), 3,16-2,98 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,47-2,31 (m, 4H; parcialmente solapado con la señal del disolvente), 1,70 (m, 1H), 1,30/1,27 (dos s solapando, 9H), 0,87-0,81 (m, 1H), 0,62 (m, 1H). CL/EM (*Condición 1*): T_R = 1,99 min. CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{44}N_7O_4$: 686,35; encontrado 686,42.

Ejemplo 9, Etapa f



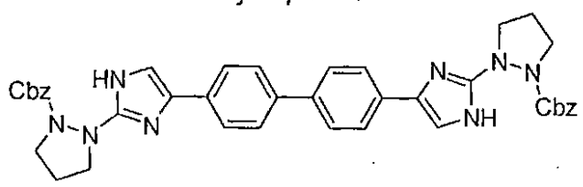
Se añadió una suspensión de Pd/C (32,6 mg) en EtOH (1,0 ml) a una mezcla del carbamato **9e** (0,127 g, 0,185 mmol) y K_2CO_3 (0,0287 g, 0,208 mmol) en EtOH (2 ml), y se agitó bajo un globo de hidrógeno durante ~5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de tierra de diatomeas (Celite®), se lavó con MeOH y se concentró a vacío proporcionando la pirrolidina **9f** como una película de sólido amarillo. La muestra pesaba 117,2 mg (que está por encima del valor teórico esperado, y posiblemente es un indicio de la presencia de $KHCO_3$ o K_2CO_3). El material se sometió a la etapa siguiente como tal. CL/EM (*Condición 1*): T_R = 1,67 min. CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{32}H_{38}N_7O_2$: 552,31; encontrado 552,30.

Ejemplo 9

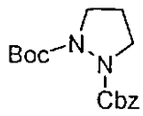
El **Ejemplo 9** (sal TFA) se preparó a partir de la pirrolidina **9f** de acuerdo con la siguiente secuencia de tres etapas: (i) Se acopló la pirrolidina **9f** con ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético empleando el procedimiento descrito para el **Ejemplo 1** con la excepción de que la purificación del material bruto se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito para el intermedio **1e**, incluyendo la etapa de desbasificación; (ii) la desprotección del grupo Boc se llevó a cabo de acuerdo con la preparación del intermedio **1f**; y, (iii) el producto resultante se acopló con ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 1**. RMN de ^1H (DMSO-d_6 con inyección de D_2O, δ =

2,50 ppm, 400 MHz): 8,13-7,85 (m, 10H), 5,29 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,79-4,36 ('m' y 'd' solapados, J = 6,8 para 'd', 2H), 3,85-3,81 (m, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,33-2,59 ('m ancho' y s solapados, 's' está en 2,67, 9H), 2,56-2,25 (m, 2H), 2,12-2,04 (m, 2H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,48-1,32 (m, 4H), 0,98-0,68 (m, 8H). CL/EM (*Condición 1a*): T_R = 1,80 min. CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{54}N_9O_7$: 808,41; encontrado 808,46. CL (*Condición 3 y 4*): índice de homogeneidad >95%.

Ejemplo 10



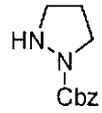
Ejemplo 10, Etapa a



Se añadió gota a gota durante 12 minutos una solución en DMF (24 ml) de hidrazina-1,2-dicarboxilato de 2-bencilo 2-*terc*-butilo (4,871 g, 18,29 mmol) a una suspensión en DMF enfriada en hielo-agua (45 ml) de NaH (1,63 g, 40,8 mmol). La mezcla heterogénea resultante se agitó durante 15 min, y se retiró el baño de enfriamiento y se continuó agitando durante 3,5 h. A continuación, se añadió gota a gota 1,3-dibromopropano (2,5 ml, 24,48 mmol) durante 5 minutos a la mezcla heterogénea anterior, momento en el cual se observó una rigurosa generación de gas acompañada por la homogeneización gradual de la mezcla

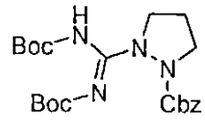
de reacción. La mezcla se agitó durante ~18,5 h, se añadió MeOH en exceso, y el componente volátil se eliminó a vacío. El residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (100 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml), se secó ($MgSO_4$), se concentró a vacío y el aceite resultante se sometió a una purificación en Biotage (300 g de gel de sílice; EtOAc al 20-50%/hexanos) proporcionando la pirazolidina **10a** como un aceite incoloro (4,963 g). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 7,37-7,30 (m, 5H), 5,17 (d ancho, J = 12,4, 1H), 5,07 (d ancho, J = 12,1, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,23-3,09 (m, 2H), 2,02-1,93 (m, 2H), 1,35 (s, 9H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+Na]^+$ $C_{16}H_{22}N_2NaO_4$: 329,15; encontrado 329,23.

Ejemplo 10, Etapa b



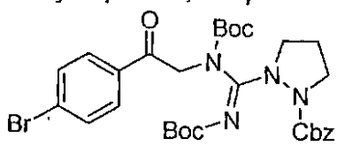
Se enfrió una solución en dioxano (41 ml) del carbamato **10a** (4,96 g, 16,19 mmol) con hielo/agua durante ~ 3 min y se añadió HCl/dioxano (21 ml de 4,0 N, 84 mmol) durante ~2 min. El baño de enfriamiento se retiró inmediatamente después de finalizar la adición y se continuó agitando durante 16 horas. La eliminación del componente volátil a vacío proporcionó la sal HCl de la pirazolidina **10b** como sólido blanco (3,848 g). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 7,45-7,33 (m, 5H), 5,21 (s, 2H), 3,62 (t, J = 7,1, 2H), 3,37 (t, J = 7,0, 2H), 2,21-2,14 (m, 2H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+Na]^+$ $C_{11}H_{14}N_2NaO_2$: 229,10; encontrado 229,12.

Ejemplo 10, Etapa c



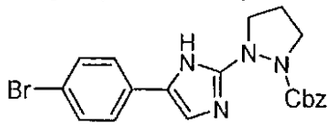
Se añadió trietilamina (4,80 ml, 34,4 mmol) a una mezcla de DMF (26 ml) y pirazolidina **10b**/HCl (2,353 g, 9,70 mmol) y se agitó intensamente durante 10 min, seguido por tratamiento con ultrasonidos durante ~1 min. La mezcla heterogénea resultante se enfrió con baño de hielo/agua y se trató con 2,2,10,10-tetrametil-6-tioxo-3,9-dioxa-5,7-diazaundecano-4,8-diona (2,815 g, 10,19 mmol), se agitó durante 5 min y luego se añadió en porciones durante 30 segundos $HgCl_2$ (2,95 g, 10,87 mmol). Se continuó agitando durante 5 horas mientras se dejaba descongelar el baño hasta 10 °C, y luego se retiró el baño y se continuó agitando durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100 ml) y se lavó con agua (40 ml, 2x), se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El residuo se sometió a una purificación en Biotage (300 g de gel de sílice; EtOAc al 20-50%/hexanos) proporcionando la guanidina **10c** como una espuma blanca (3,924 g). Apréciese que no se determinó la estereoquímica E/Z del producto. RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 9,61 (s ancho, 1H), 7,36-7,29 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 3,77 (señal muy ancha, 2H), 3,26 (señal muy ancha, 2H), 2,03-1,96 (m, 2H), 1,39/1,37 (dos s solapando, 18H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+Na]^+$ $C_{22}H_{32}N_4NaO_6$: 471,22; encontrado 471,11.

Ejemplo 10, Etapa d



Se añadió una solución en THF (10 ml) de la guanidina **10c** (1,452 g, 3,24 mmol) gota a gota durante 10 minutos a una suspensión en THF (20 ml) de NaH (0,14 g de dispersión al 60% en aceite, 3,50 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió una mezcla de 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (1,883 g, 6,77 mmol) y KI (0,051 g, 0,307 mmol) a la mezcla anterior y se continuó agitando la mezcla semiheterogénea a temperatura ambiente durante 4 h. El componente volátil se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (100 ml), agua (20 ml) y NH_4Cl saturado (2 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se concentró a vacío y el aceite resultante se sometió a una purificación en Biotage (300 g de gel de sílice; la muestra se cargó con EtOAcl al 20%/hexanos; elución en columna con EtOAc al 20-50%/hexanos) proporcionando la cetona **10d** (espuma blanca, 0,910 g) y material de partida sin consumir **10c** (0,606 g). No se determinó la estereoquímica E/Z del producto. RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 7,85/7,76 (solapamiento de s ancho y d, J = 8,3, 4H), 7,42-7,30 (m, 5H), 5,20-4,38 (m muy ancho, 4H), 4,17-3,70 (m muy ancho, 2H), 3,30 (s ancho aparente, 2H), 2,13 (s ancho aparente, 2H), 1,33/1,28 (s solapando, 18H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{30}H_{38}{}^{81}BrN_4O_7$: 647,19; encontrado 647,25.

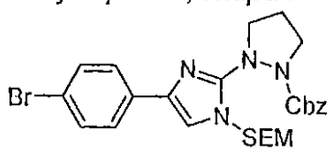
Ejemplo 10, Etapa e



Se añadió TFA al 25%/CH_2Cl_2 (28 ml) a la cetona **10d** (1,846g, 2,86 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante ~21 h. La mayoría del diclorometano se eliminó a vacío y el residuo se trató con MeOH (200 ml) y se

agitó durante 28 h. La mayoría del componente volátil se eliminó a vacío y el residuo se trató con CH_2Cl_2 (80 ml), agua (20 ml) y solución saturada de NaHCO3 (10 ml), se agitó intensamente durante unos pocos minutos y se repartieron las fases. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío y el material bruto se purificó con una Biotage (240 g de gel de sílice; la muestra se cargó con EtOAc al 50%/hexanos; la columna eluyó con EtOAc al 50-80% /hexanos) proporcionando el imidazol **10e** como una espuma blanca (1,138 g). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 11,60/11,53 (s ancho solapando, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,39-7,29 (m, 6H), 5,15 (s, 2H), 3,64/3,57 (m solapando, 4H), 2,04-1,97 (m, 2H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{20}H_{20}{}^{79}BrN_4O_2$: 427,08; encontrado 427,10.

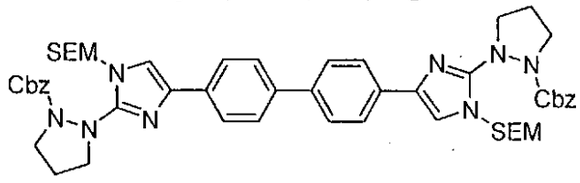
Ejemplo 10, Etapa f



Se añadió NaH (0,092 g de dispersión en aceite al 60%, 2,30 mmol) en un lote a una solución en THF (12,5 ml) enfriada (hielo/agua) del imidazol **10e** (0,918 g, 2,148 mmol) y se agitó durante 10 min. Luego se añadió gota a gota durante 1 minuto SEMCl (0,46 ml, 2,48 mmol) y se agitó a temperatura similar durante 25 minutos. Se retiró el baño de enfriamiento y se continuó agitando la mezcla de reacción durante 65 min, y luego se añadió MeOH (2 ml) y unos pocos minutos después se eliminó el componente volátil a vacío. Se preparó una malla de gel de sílice directamente del material bruto y se sometió a una purificación en Biotage (240 g de gel de sílice; EtOAc al 10-20%/hexanos) proporcionando el bromuro **10f** como un aceite viscoso incoloro (744 mg).

Apréciese que no se determinó la regioquímica del grupo SEM en el anillo imidazol y no tuvo importancia para el propósito en curso. RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 7,67-7,65 (m, 3H), 7,53 (d, J = 8,3, 2H), 7,34-7,27 (m, 5H), 5,32 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,68 (t aparente, J = 7,5, 2H), 3,51 (t aparente, J = 8,1, 2H), 3,37 (t aparente, J = 6,7, 2H), 2,32-2,25 (m, 2H), 0,82 (t aparente, J = 8,1, 2H), -0,05 (s, 9H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{26}H_{34}{}^{81}BrN_4O_3Si$: 559,16; encontrado 559,04.

Ejemplo 10, Etapa g



Se añadió una mezcla de $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,0473 g, 0,058 mmol) y dppf (0,0321g, 0,058 mmol) a la mezcla de bromuro **10f** (0,899 g, 1,61 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,218 g, 0,857 mmol) y K_2CO_3 (0,2391 g, 1,730 mmol) en DMSO (18 ml). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 10 minutos y luego se calentó con un baño de aceite (~80 °C) durante 23 h. A continuación, se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, ésta se diluyó con CH_2Cl_2 (60 ml) y se lavó con agua (20 ml, 3x). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. Se preparó una malla de gel de sílice a partir del residuo bruto resultante y se sometió a una purificación en Biotage (90 g de gel de sílice; EtOAc al 10-40%/hexanos) proporcionando el producto **10g** acoplado como una espuma amarillo claro (359 mg). Apréciese que no se determinó la regioquímica del grupo SEM en el anillo imidazol. RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, δ = 7,24 ppm, 400 MHz):

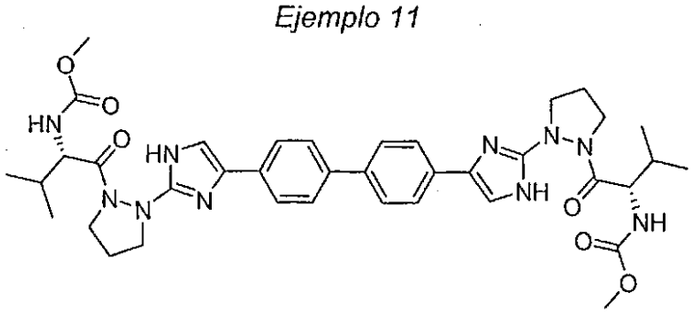
7,77 (d, J = 8,3, 4H), 7,60 (d, J = 8,6, 4H), 7,35-7,28 (m, 10H), 7,14 (s, 2H), 5,37 (s ancho, 4H), 5,14 (s, 4H), 3,81 (t aparente, J = 3,5, 4H), 3,51 (t aparente, J = 8,2, 4H), 3,45 (t aparente, J = 7,0, 4H), 2,47 (m, 4H), 0,88 (t aparente, J = 8,2, 4H), -0,03 (s, 18H). HRMS: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{52}H_{67}N_8O_6Si_2$: 955,4717; encontrado 955,4725.

Ejemplo 10

Se añadió una mezcla A 2:1 (v/v) de TFA/CH_2Cl_2 (3 ml) al intermedio **10g** (52,2 mg, 0,055 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. El componente volátil se eliminó a vacío, y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (30 ml), agua (10 ml) y solución saturada de $NaHCO_3$ (1 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se concentró a vacío y el residuo se disolvió en DMF y se purificó con una HPLC de fase inversa (MeOH/H_2O/TFA) proporcionando la sal TFA del **Ejemplo 10** como una espuma blanca (16,2 mg). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 7,24 ppm, 400 MHz): 7,88 (d, J = 9,1, 4H), 7,85 (d, J = 8,8, 4H), 7,77 (s, 2H), 7,40-7,30 (m, 10H), 5,19 (s, 4H), 3,79 (t aparente, J = 6,8, 4H), 3,71 (m, 4H), 2,19 (m, 4H). CL (*Condición 2 y 3*): índice de homogeneidad >95%. CL/EM (*Condición 1*): T_R = 2,09 min. CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{39}N_8O_4$: 695,31; encontrado 695,35.

Se podía obtener la forma desbasificada del **Ejemplo 10** empleando en cambio el siguiente protocolo de purificación: después del tratamiento acuoso, se preparó una malla de gel de sílice y se sometió a una purificación en Biotage (gel de sílice; CH_2Cl_2 al 30%/EtOAc) proporcionando el **Ejemplo 10** como un sólido amarillo claro.

Ejemplo 11

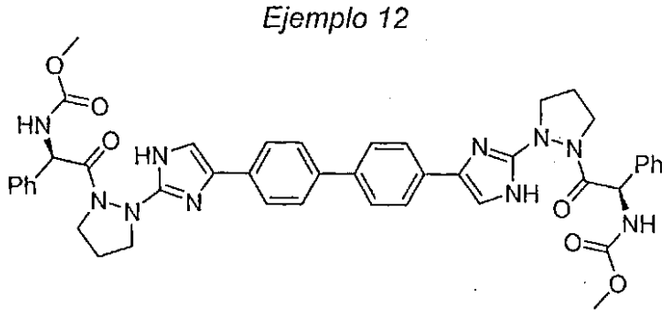


Se añadió una solución de HCl en EtOH (0,1 ml de ~2,5 M, 0,250 mmol) gota a gota durante 20 segundos a una semisuspensión en CH_2Cl_2 (2,5 ml) de la forma desbasificada del **Ejemplo 10** (59,2 mg, 0,085 mmol) y se agitó durante 10 min. Se añadió una suspensión de Pd al 10%/C (0,012 g) en CH_2Cl_2 (0,5 ml), seguido por MeOH (1,0 ml) y la mezcla se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 1,5 horas. Se añadió más HCl/EtOH (0,1 ml de 2,5 M, 0,250 mmol) y se continuó agitando durante 1,5 h. La mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite® con la ayuda de metanol en exceso, se concentró el filtrado y el material resultante se expuso a alto vacío durante 1,5 h y se sometió a la etapa siguiente sin caracterizaciones.

Se añadieron secuencialmente ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,0361 g, 0,206 mmol), DMF (2,5 ml) y DIEA (0,09 ml, 0,515 mmol) al producto bruto anterior y la mezcla resultante se trató con HATU (0,067 g, 0,176 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4,3 h. El componente volátil se eliminó a vacío, y el residuo se hizo pasar a través de una columna MCX (1g; lavado con MeOH; elución con NH_3 2,0 M/MeOH) y el eluato se concentró a vacío. El material resultante se disolvió en MeOH y se purificó con una HPLC de fase inversa (MeOH/H_2O/TFA) proporcionando la sal TFA del **Ejemplo 11** (40,5 mg) como una espuma blanquecina. RMN de ^1H

(DMSO-d_6, δ = 7,24 ppm, 400 MHz): 7,85 (s aparente, 8H), 7,74 (s ancho, 2H), 7,60 (m muy ancho, 2H; intercambiable con D_2O), 4,25 (s ancho aparente, 2H), 4,13/3,98 (dos s ancho solapando, 4H), 3,52 (s, 6H), 3,34 (s ancho aparente, 4H), 2,12 (s ancho aparente, 4H), 1,95 (s ancho aparente, 2H), 0,89-0,85 (m, 12H). CL (*Condición 3 y 4*): índice de homogeneidad >95%. CL/EM (*Condición 1*): T_R = 1,79 min. CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{49}N_{10}O_6$: 741,38; encontrado 741,48.

Ejemplo 12



El **Ejemplo 12** (sal TFA) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 11** con la excepción de que se empleó ácido (*R*)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético en lugar de ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico. CL (*Condición 3 y 4*): índice de homogeneidad 95%. CL/EM (*Condición 2*): T_R = 14,4 min. CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{45}N_{10}O_6$: 809,35; encontrado 809,60.

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Se utilizó un ensayo VHC Replicon en la presente revelación, y se preparó, realizó y validó como se describe en la patente de propiedad conjunta PCT/US2006/022197 y en O'Boyle et. Antimicrob Agents Chemother. **2005** Abril;49(4):1346-53. También se han usado procedimientos de ensayo que incorporan informadores de luciferasa como se describe (Apath.com).

Se usaron células con el replicón VHC-neo y células con replicón que contenían mutaciones en la región NS5A para ensayar la familia de compuestos descritos en este documento. Se determinó que los compuestos tenían una actividad de inhibición 10 veces menor en las células que contenían mutaciones que en las células de tipo silvestre. Por lo tanto, los compuestos de la presente revelación pueden ser eficaces para inhibir la función de la proteína NS5A de VHC y se entiende que son tan eficaces en combinaciones como se ha descrito anteriormente en la solicitud de patente PCT/US2006/022197 y en la patente de propiedad conjunta WO/O4014852. Además, los compuestos de la presente revelación pueden ser eficaces contra el genotipo VHC 1b. Debe entenderse además que los compuestos de la presente revelación pueden inhibir múltiples genotipos de VHC. La Tabla 2 muestra los valores de CE_{50} (Concentración eficaz inhibidora al 50%) de compuestos representativos de la presente revelación contra el genotipo 1b de VHC. En una realización, los compuestos de la presente revelación son inhibidores de los genotipos 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a y 5a. Los valores de CE_{50} contra 1b de VHC son como sigue: A = >100 nM; B = 1-99 nM; C = 101-999 pM; y D = 0,7-100 pM.

Tabla 2

Ejemplo	*CE_{50} contra 1b en μM*	*CE_{50} contra 1b en intervalo*	*Nombre*
1	0,000003	D	((1S)-1-(((5S)-5-(5-(4'-(2-((3S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-1-metil-3-pirazolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-

			pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
2		D	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil((5S)-2-metil-5,1-pirazolidindiil)((1S)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo
3		D	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil((5S)-2-metil-5,1-pirazolidindiil)((2S)-1-oxo-1,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetilo
4		D	((1R)-2-((5S)-5-(5-(4'-(2-((3S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-1-metil-3-pirazolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo
5		D	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil((5S)-2-metil-5,1-pirazolidindiil)((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo
6		D	((1S)-1-(((5S)-5-(4-(4'-(2-((3S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-1-

			metil-3-pirazolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
7		D	(4,4'-bifenildiilbis((4-cloro-1H-imidazol-5,2-diil)((5S)-2-metil-5,1-pirazolidindiil)((2S)-1-oxo-1,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetilo
7.1	0,0000008	D	((1S)-1-(((5S)-5-(4-cloro-5-(4'-(4-cloro-2-((3S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-1-metil-3-pirazolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
8	0,00020	C	((1S)-1-(((5S)-5-(5-(4-((4-(2-((3S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-1-metil-3-pirazolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)etinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
9		D	((1S)-1-(((5S)-5-(5-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-

ilustrativos y no restrictivos, haciendo referencia a las reivindicaciones anexas, en lugar de a los ejemplos anteriores, y por lo tanto se pretende que todos los cambios que entren dentro del significado y del alcance de equivalencia de las reivindicaciones estén incluidos en ellas.

Los compuestos de la presente revelación pueden inhibir VHC mediante mecanismos además de, o distintos a, la inhibición de NS5A. En una realización, los compuestos de la presente revelación inhiben el replicón de VHC y en otra realización los compuestos de la presente revelación inhiben NS5A. Los compuestos de la presente divulgación pueden inhibir varios genotipos del VHC.

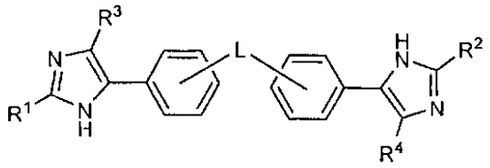
			(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabiciclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
10		B	2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil))di(1-pirazolidincarboxilato) de dibencilo
11	<0,0137	≤ B	((1S)-1-((2-(4-(4'-(2-(2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-1-pirazolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
12		C	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil-2,1-pirazolidindiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo

Será evidente para un experto en la técnica que la presente revelación no se limita a los anteriores ejemplos ilustrativos, y que puede realizarse en otras formas específicas sin separarse de sus atributos esenciales. Por lo tanto se desea que los ejemplos sean considerados en todos los respectos

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

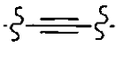
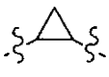
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

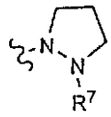


(I),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

L se selecciona de un enlace,  , -HC=CH- y  ;

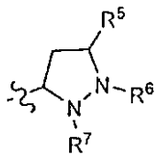
R^1 y R^2 son



;

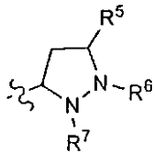
o

R^1 es

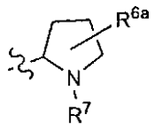


y

R^2 se selecciona de



y



;

en las que " " denota el punto de unión a la molécula principal;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno y halo;

cada R^5 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo;

cada R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo;

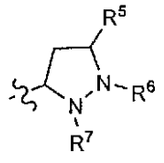
R^{6a} es hidrógeno o alquilo, pudiendo formar el alquilo opcionalmente un anillo de tres miembros condensado y con un átomo de carbono adyacente;

cada R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno y $-C(O)R^8$; y

cada R^8 se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilalcoxi, arilalqiulo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, (NR^cR^d)alquenilo y (NR^cR^d)alquilo.

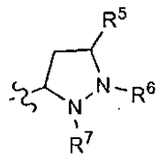
2. Un compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que L es un enlace.

3. Un compuesto de la reivindicación 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R^1 es

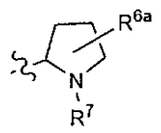


y

R^2 se selecciona de



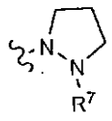
y

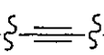


;

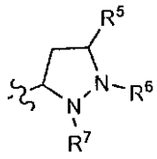
4. Un compuesto de la reivindicación 3, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R^5 es hidrógeno, R^6 es metilo y R^{6a} es alquilo, formando el alquilo un anillo de tres miembros condensado y con un carbono adyacente.

5. Un compuesto de la reivindicación 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R^1 y R^2 son cada uno



6. Un compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que L es  .

7. Un compuesto de la reivindicación 6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R^1 y R^2 son cada uno



8. Un compuesto de la reivindicación 7, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R^5 es hidrógeno y R^6 es metilo.

9. Un compuesto seleccionado de:

((1S)-1-(((5S)-5-(5-(4'-(2-((3S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-1-metil-3-pirazolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil((5S)-2-metil-5,1-pirazolidindiil)((1S)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo;

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil((5S)-2-metil-5,1-pirazolidindiil)((2S)-1-oxo-1,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetilo;

((1R)-2-((5S)-5-(5-(4'-(2-((3S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-1-metil-3-pirazolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo;

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil((5S)-2-metil-5,1-pirazolidindiil)((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo;

((1S)-1-(((5S)-5-(4-(4'-(2-((3S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-1-metil-3-pirazolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

(4,4'-bifenildiilbis((4-cloro-1H-imidazol-5,2-diil)((5S)-2-metil-5,1-pirazolidindiil)((2S)-1-oxo-1,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetilo;

((1S)-1-(((5S)-5-(5-(4-((4-(2-((3S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-1-metil-3-pirazolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)etinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

((1S)-1-(((5S)-5-(5-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabiciclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil))di(1-pirazolidincarboxilato) de dibencilo;

((1S)-1-((2-(4-(4'-(2-(2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-1-pirazolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil-2,1-pirazolidindiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo; y

((1S)-1-(((5S)-5-(4-cloro-5-(4'-(4-cloro-2-((3S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-1-metil-3-pirazolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo.

10. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. La composición de la reivindicación 10, que comprende además uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad contra el VHC.

12. La composición de la reivindicación 11, en la que al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina.

13. La composición de la reivindicación 12, en la que el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2A e interferón tau linfoblastoide.

14. La composición de la reivindicación 11, en la que al menos uno de los compuestos adicionales se selecciona de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocitos T auxiliares de tipo 1, ARN de interferencia, ARN antisentido, imiqimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amadantina y rimantadina.

15. La composición de la reivindicación 11, en la que al menos uno de los compuestos adicionales es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada de metaloproteasa del VHC, serina proteasa del VHC, polimerasa del VHC, helicasa del VHC, proteína NS4B del VHC, entrada del VHC, ensamblaje del VHC, salida del VHC, proteína NS5A del VHC e IMPDH para el tratamiento de una infección por el VHC.

16. Un procedimiento de tratamiento de una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, o una de sus

sales farmacéuticamente aceptables.

17. El procedimiento de la reivindicación 16, que comprende además administrar uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad contra el VHC antes de, después de, o simultáneamente con, el compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

18. El procedimiento de la reivindicación 17, en el que al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina.

19. El procedimiento de la reivindicación 18, en el que el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2A e interferón tau linfoblastoide.

20. El procedimiento de la reivindicación 17, en el que al menos uno de los compuestos adicionales se selecciona de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocitos T auxiliares de tipo 1, ARN de interferencia, ARN antisentido, Imiqimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amadantina y rimantadina.

21. El procedimiento de la reivindicación 17, en el que al menos uno de los compuestos adicionales es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada de metaloproteasa del VHC, serina proteasa del VHC, polimerasa del VHC, helicasa del VHC, proteína NS4B del VHC, entrada del VHC, ensamblaje del VHC, salida del VHC, proteína NS5A del VHC e IMPDH para el tratamiento de una infección por el VHC.

RESUMEN

La presente revelación se refiere a compuestos, composiciones y procedimientos para el tratamiento de infección por el virus de la hepatitis C (VHC). También se dan a conocer composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y procedimientos para usar dichos compuestos en el tratamiento de infección por VHC.

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

A QUIEN PUEDA INTERESAR

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

9 de marzo de 2010

POR EL PRESENTE SE CERTIFICA QUE EL DOCUMENTO ANEXO ES COPIA FIEL DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA A CONTINUACION QUE OBRA EN LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS, Y QUE REÚNE LOS REQUISITOS PARA LA CONCESION DE UNA FECHA DE SOLICITUD EN VIRTUD DEL ARTÍCULO 35, § 111, USC.

NÚMERO DE SOLICITUD: *61/167,989*

FECHA DE SOLICITUD: 9 de abril de 2009

EL CÓDIGO DE PAÍS Y EL NÚMERO DE SU SOLICITUD DE PRIORIDAD PARA USO EN EL EXTRANJERO SEGÚN EL CONVENIO DE PARÍS ES US*61/167,989*

Por la Autoridad de

Por el Secretario de Comercio de Propiedad Intelectual y Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

P. SWAIN (firma manuscrita)
Oficial certificador

INHIBIDORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

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

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

El actual tratamiento de referencia para el VHC, que emplea una combinación de interferón pegilado y rivbavirina, presenta una tasa de éxito subóptima para conseguir una respuesta vírica mantenida y provoca numerosos efectos secundarios. Por lo tanto, existe una clara y percibida necesidad desde hace mucho tiempo, de desarrollar terapias eficaces para cubrir esta necesidad médica no satisfecha.

El VHC es un virus de ARN de polaridad positiva. Basándose en una comparación de la secuencia de aminoácidos deducida y la gran similitud en la región 5' no traducida, el VHC ha sido clasificado como un género diferente de la familia Flaviviridae. Todos los miembros de la familia Flaviviridae presentan viriones encapsulados que contienen un genoma de ARN de polaridad positiva

que codifica todas las proteínas específicas del virus conocidas mediante traducción de un marco de lectura abierto, ininterrumpido y único.

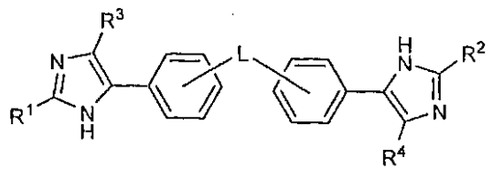
Se encuentra una heterogeneidad considerable en la secuencia de nucleótidos y de aminoácidos codificados en todo el genoma del VHC. Se han caracterizado al menos seis genotipos principales, y se han descrito más de 50 subtipos. Los genotipos principales del VHC difieren en su distribución a lo largo de todo el muno y se está trabajando en la significación clínica de la heterogeneidad genética del VHC sobre la patogénesis y terapia, aunque cada vez es más evidente que la eficacia del actual estándar de tratamiento depende del genotipo

El genoma de ARN monocatenario de VHC tiene una longitud de aproximadamente 9500 nucleótidos y tiene un único marco de lectura abierto (ORF) que codifica una única poliproteína grande de aproximadamente 3000 aminoácidos. En las células infectadas, esta poliproteína es escindida en múltiples sitios por proteasas celulares y víricas para producir las proteínas estructurales y no estructurales (NS). En el caso de VHC, la generación de proteínas no estructurales maduras (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, y NS5B) es llevada a cabo por dos proteasas víricas. Se cree que la primera es una metaloproteasa y escinde la unión entre NS2 y NS3; la segunda es una serina proteasa contenida en la región del extremo N de NS3 (también denominada en el presente documento proteasa NS3) y actúa de mediadora de todas las posteriores escisiones aguas abajo de NS3, tanto en cis, en el sitio de escisión de NS3 y NS4A, como en trans, para el resto de los sitios NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B. La proteína NS4A parece desempeñar varias funciones, actuando de cofactor para la proteasa NS3 y posiblemente ayudando en la

localización en la membrana de NS3 y otros componentes de las replicasas víricas. Es necesaria la formación de un complejo de la proteína NS3 con NS4A para procesar los eventos, potenciando la una eficacia proteolítica de todos los sitios. La proteína NS3 también muestra actividades de nucleósido trifosfatasa y ARN helicasa. NS5B (también denominada VHC polimerasa) es una ARN polimerasa dependiente de ARN que está implicada en la replicación de VHC.

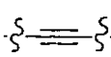
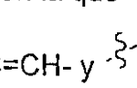
Se desean compuestos útiles para tratar pacientes infectados por VHC que inhiban de forma selectiva la replicación viral del VHC. En particular, son deseables compuestos que son eficaces para inhibir la función de la proteína NS5A. La proteína NS5A de VHC se describe, por ejemplo, en Tan, S.-L., Katzel,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

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

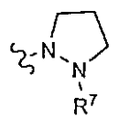


(I),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

L se selecciona de un enlace,  , -HC=CH- y  ;

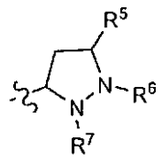
R^1 y R^2 son



;

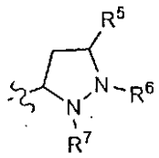
o

R^1 es

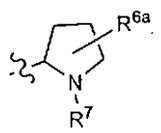


y

R^2 se selecciona de



y



;

en las que "$\sim$" denota el punto de unión a la molécula principal;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno y halo;

cada R^5 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo;

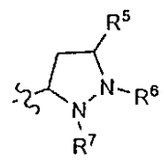
cada R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo;

R^{6a} es hidrógeno o alquilo, pudiendo formar el alquilo opcionalmente un anillo de tres miembros condensado con un átomo de carbono adyacente;

cada R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno y $-C(O)R^8$; y

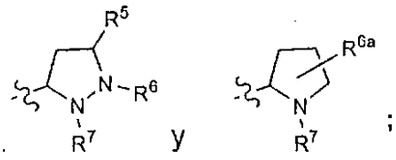
cada R^8 se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilalcoxi, arilalqiulo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, (NR^cR^d)alquenilo y (NR^cR^d)alquilo.

En una primera realización del primer aspecto, la presente revelación proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que L es un enlace. En una segunda realización del primer aspecto, R^1 es



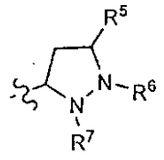
y

R^2 se selecciona de



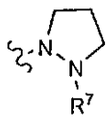
En una tercera realización del primer aspecto, R^5 es hidrógeno, R^6 es metilo y R^{6a} es alquilo, pudiendo el alquilo formar un anillo de tres miembros condensado con un átomo de carbono adyacente.

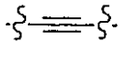
En una cuarta realización del primer aspecto, la presente revelación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que L es un enlace, R^1 y R^2 son cada uno



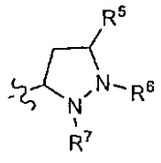
cada R^5 es hidrógeno, cada R^6 es metilo; y cada R^4 es cloro.

En una quinta realización del primer aspecto, la presente revelación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que L es un enlace y R^1 y R^2 son cada uno



En una sexta realización del primer aspecto, la presente revelación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que L es  .

En una séptima realización, R^1 y R^2 son cada uno



En una octava realización, R^5 es hidrógeno y R^6 es metilo.

En un segundo aspecto la presente revelación proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una primera realización del segundo aspecto la composición comprende además uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad contra el VHC. En una segunda realización del segundo aspecto, al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina. En una tercera realización el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2A e interferón linfoblastoide tau.

En una cuarta realización del segundo aspecto la presente revelación proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad contra el VHC, seleccionándose al menos uno de los compuestos adicionales de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una reapuesta de linfocitos T auxiliares tipo 1, ARN interferente, ARN antisentido, Imiqimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

En una quinta realización del segundo aspecto la presente revelación proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad contra el VHC, siendo al menos uno de los compuestos adicionales

eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada de metaloproteinasa de VHC, serina proteasa de VHC, polimerasa de VHC, helicasa de VHC, proteína NS4B de VHC, entrada de VHC, ensamblaje de VHC, salida de VHC, proteína NS5A de VHC y IMPDH para el tratamiento de una infección por VHC.

En un tercer aspecto la presente revelación proporciona un procedimiento de tratamiento de una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una primera realización del tercer aspecto el procedimiento comprende además administrar uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad contra el VHC antes, después o de forma simultánea con el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una segunda realización del tercer aspecto, al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina. En una tercera realización del tercer aspecto, el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2A e interferón tau linfoblastoide.

En una cuarta realización del tercer aspecto, la presente revelación proporciona un procedimiento de tratamiento de una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad contra el VHC antes, después o de forma simultánea con el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seleccionándose al menos uno de los compuestos adicionales de interleucina

2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocitos T auxiliares tipo 1, ARN interferente, ARN antisentido, Imiqimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

En una quinta realización del tercer aspecto, la presente revelación proporciona un procedimiento de tratamiento de una infección por VHC en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad contra el VHC antes, después o de forma simultánea con el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, siendo al menos uno de los compuestos adicionales eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada de metaloproteinasa de VHC, serina proteasa de VHC, polimerasa de VHC, polimerasa de VHC, helicasa de VHC, proteína NS4B de VHC, entrada de VHC, ensamblaje de VHC, salida de VHC, proteína NS5A de VHC y IMPDH para el tratamiento de una infección por VHC.

Otras realizaciones de la presente revelación pueden comprender combinaciones adecuadas de dos o más de las realizaciones y/o aspectos revelados en la presente memoria.

Otras realizaciones y aspectos de la revelación serán evidentes de acuerdo con la descripción proporcionada a continuación.

Los compuestos de la presente revelación también existen como tautómeros; por tanto la presente revelación también incluye formas tautoméricas.

La descripción de la presente revelación en el presente documento

debería interpretarse de forma congruente con las leyes y principios de los enlaces químicos.

Debe entenderse que los compuestos que incluye la presente revelación son los que son adecuadamente estables para usar como agente farmacéutico.

Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable (por ejemplo, R^5, R^6 y R^6) en una posición particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en cualquier otra parte de dicha molécula.

Todas las patentes, solicitudes de patente y referencias de la bibliografía citadas en la memoria descriptiva se incorporan al presente documento por referencia en su totalidad. En el caso de incoherencias, prevalecerá la presente revelación, incluidas las definiciones.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, los siguientes términos tienen los significados indicados:

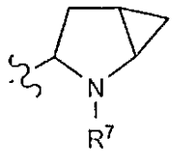
Tal como se usa en el presente documento, las formas en singular "uno", "una", y "la" "el" incluyen las referencias en plural a no ser que el contexto claramente indique lo contrario.

A no ser que se indique de otro modo, todos los grupos arilo, cicloalquilo y heterociclilo de la presente revelación pueden estar sustituidos como se describe en cada una de sus respectivas definiciones. Por ejemplo, la parte arilo de un grupo arilalquilo puede estar sustituida como se describe en la definición del término "arilo".

El término "alcoxi," tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular principal a través de un átomo de oxígeno.

El término "alquilo," tal como se usa en la presente memoria, se refiere a

un grupo derivado de un grupo hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono. En los compuestos de la presente revelación, cuando R^{6a} es alquilo, cada alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros condensado con un átomo de carbono adyacente proporcionando la estructura mostrada a continuación:



El término "arilo," tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo fenilo o un sistema de anillo bicíclico condensado en el que uno o ambos de los anillos es un grupo fenilo. Los sistemas de anillo bicíclico condensado están constituidos por un grupo fenilo condensado con un anillo carbocíclico aromático o no aromático de cuatro a seis miembros. Los grupos arilo de la presente revelación pueden estar unidos al resto molecular principal a través de cualquier átomo de carbono sustituible en el grupo. Ejemplos representativos de grupos arilo incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, indanilo, indenilo, naftilo, fenilo y tetrahidronaftilo. Los grupos arilo de la presente revelación están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^xR^y$, (NR^xR^y)alquilo, oxo y $-P(O)OR_2$, donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo; y donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo está no sustituida y donde el segundo grupo

arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el heterociclilo y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro.

El término "arilalquilo," tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos arilo. La parte alquilo del arilalquilo está además opcionalmente sustituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente de alcoxi, alquilcarboniloxi, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxi y $-NR^cR^d$, estando el heterociclilo además opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo no sustituido, arilalcoxi no sustituido, arilalcoxicarbonilo no sustituido, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, $-NR^xR^y$ y oxo.

El término "cicloalquilo," tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado saturado monocíclico que tiene de tres a siete átomos y ningún heteroátomo. Ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo de la presente revelación están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro y $-NR^xR^y$, estando el arilo y el heterociclilo además opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi y nitro.

El término "heterociclilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un anillo de cuatro, cinco, seis o siete miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de cuatro miembros no tiene ningún doble enlace, el anillo de cinco miembros tiene de ninguno a dos dobles enlaces y los anillos se seis y siete miembros tienen de ninguno a tres dobles enlaces. El término "heterociclilo" también incluye grupos bicíclicos en los que el anillo heterociclilo está condensado con otro grupo heterociclilo monocíclico o un anillo carbocíclico aromático o no aromático de cuatro a seis miembros; así como grupos bicíclicos con puente tales como 7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-ilo, 2-azabiciclo[2.2.2]oct-2-ilo y 2-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo. Los grupos heterociclilo de la presente revelación pueden estar unidos al resto molecular principal a través de cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno en el grupo. Ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, benzotienilo, furilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinolinilo, tiazolilo, tienilo y tiomorfolinilo. Los grupos heterociclilo de la presente revelación están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^xR^y$, (NR^xR^y)alquilo y oxo, donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo está no sustituida y donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el

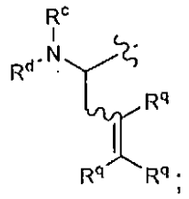
segundo grupo heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro.

El término "heterociclilalquilo," tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos heterociclilo. La parte alquilo del heterociclilalquilo está además opcionalmente sustituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente de alcoxi, alquilcarboniloxi, arilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi y $-NR^cR^d$, estando el arilo además opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo no sustituido, arilalcoxi no sustituido, arilalcoxicarbonilo no sustituido, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi y $-NR^xR^y$.

El término "$-NR^cR^d$," tal como se usa en la presente memoria, se refiere a dos grupos, R^c y R^d, que están unidos al resto molecular principal a través de un átomo de nitrógeno. R^c y R^d se seleccionan independientemente de hidrógeno, alqueniloxicarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxicarbonilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquiloxicarbonilo, cicloalquilsulfonilo, formilo, haloalcoxicarbonilo, heterociclilo, heterociclilalcoxicarbonilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, (NR^eR^f)alquilo, (NR^eR^f)alquilcarbonilo, (NR^eR^f)carbonilo, (NR^eR^f)sulfonilo, -C(NCN)OR' y $-C(NCN)NR^xR^y$, donde R' se selecciona de alquilo y fenilo no sustituido y donde la parte alquilo del arilalquilo, el

arilalquilcarbonilo, el heterociclilalquilo y el heterociclilalquilcarbonilo están además opcionalmente sustituidos con un grupo $-NR^eR^f$; y donde el arilo, la parte arilo del arilalcoxicarbonilo, el arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el arilcarbonilo, el ariloxicarbonilo y el arilsulfonilo, el heterociclilo y la parte heterociclilo del heterociclilalcoxicarbonilo, el heterociclilalquilo, el heterociclilalquilcarbonilo, el heterociclilcarbonilo y el heterocicliloxicarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro.

El término "(NR^cR^d)alquenilo, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a



en la que R^c y R^d son como se definen en la presente memoria y cada uno de R^q es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3}.

El término "(NR^cR^d)alquilo," tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o dos grupos $-NR^cR^d$. La parte alquilo del (NR^cR^d)alquilo está además opcionalmente sustituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados de alcoxi, alcoxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilsulfanilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi y (NR^eR^f)carbonilo; estando el heterociclilo además opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro.

El término "-NR^eR^f," tal como se usa en la presente memoria, se refiere a dos grupos, R^e y R^f, que están unidos al resto molecular principal a través de un átomo de nitrógeno. R^e y R^f se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo no sustituido, arilalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, (cicloalquil)alquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido, heterociclilalquilo no sustituido, (NR^xR^y)alquilo y (NR^xR^y)carbonilo.

El término "-NR^xR^y," tal como se usa en la presente memoria, se refiere a dos grupos, R^x y R^y, que están unidos al resto molecular principal a través de un átomo de nitrógeno. R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo no sustituido, arilalcoxicarbonilo no sustituido, arilalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido y ($NR^{x'}R^{y'}$)carbonilo, seleccionándose $R^{x'}$ y $R^{y'}$ independientemente de hidrógeno y alquilo.

Existen centros asimétricos en los compuestos de la presente revelación. Estos centros se designan con los símbolos "R" o "S", dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Debe entenderse que la revelación engloba todas las formas isoméricas estereoquímicas, o sus mezclas, que poseen la capacidad de inhibir NS5A. Pueden prepararse estereoisómeros individuales de los compuestos sintéticamente a partir de materiales iniciales comercialmente disponibles que contienen centros quirales o por preparación de mezclas de productos enantioméricos seguido de separación como por ejemplo conversión a una mezcla de diastereómeros seguido de separación o recristalización, técnicas cromatográficas o separación directa de enantiómeros en columnas cromatográficas quirales. Los compuestos iniciales de estereoquímica

particular o bien están comercialmente disponibles o pueden prepararse y resolverse mediante técnicas conocidas en la técnica.

Ciertos compuestos de la presente revelación también pueden existir en formas con conformación estable que puedan separarse. La asimetría de torsión debida a una rotación restringida en torno a un enlace único asimétrico, por ejemplo debido a impedimentos estéricos o a tensión anular, puede permitir la separación de los diferentes confórmeros. La presente revelación incluye cada uno de los isómeros conformacionales de estos compuestos y sus mezclas.

La expresión "compuestos de la presente revelación" y expresiones equivalentes, pretenden incluir compuestos de Fórmula (I), y sus enantiómeros, diastereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables. De forma similar, las referencias a los intermedios se pretende que engloben sus sales cuando el contexto lo permita.

Los compuestos de la presente revelación pueden existir en forma de sales farmacéuticamente aceptables. El término "sal farmacéuticamente aceptable," tal como se usa en el presente documento, representa sales o formas zwiteriónicas de los compuestos de la presente descripción que son solubles o dispersables en agua o aceite, que sean, según el alcance del criterio médico leal, adecuados para usar en contacto con los tejidos de los pacientes sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación correspondiente a una proporción beneficio/riesgo razonable y que sea eficaz para el uso que se pretenda. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos o por separado haciendo reaccionar un átomo de nitrógeno adecuado con un ácido

adecuado. Sales de adición de ácidos representativas incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canfosulfonato; digluconato, dihidrobromuro, dihidrocloruro, dihidroyoduro, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, fumarato, hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, mesitilenosulfonato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilproprionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato y undecanoato. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos como por ejemplo clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico y ácidos orgánicos como por ejemplo oxálico, maleico, succínico y cítrico.

Las sales de adición básicas pueden prepararse durante la etapa de aislamiento y purificación finales de los compuestos haciendo reaccionar un grupo carboxi con una base adecuada como por ejemplo el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico o con amoniaco o una amina primaria, secundaria o terciaria orgánica. Los cationes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, así como cationes de amina cuaternario no tóxicos tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, diciclohexilamina, procaína, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina y N,N'-dibenciletilendiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición

de bases incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, y piperazina.

Cuando es posible que, para uso en terapia, se puedan administrar cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula (I), así como sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma de compuestos químicos en bruto, es posible presentar el ingrediente activo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la revelación proporciona además composiciones farmacéuticas que incluyen cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz," tal como se usa en la presente memoria, se refiere a la cantidad total de cada ingrediente activo que es suficiente para mostrar un beneficio significativo al paciente, por ejemplo, una reducción de la carga viral. Cuando se aplica a un principio activo individual, administrado solo, el término se refiere a ese ingrediente solo. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que provoca el efecto terapéutico, ya se administren combinados, en serie o de forma simultanea. Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, son como se han descrito antes. Los vehículo(s), diluyente(s) o excipiente(s) deben ser aceptables en el sentido de que sean compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no sean perjudiciales para el receptor de los mismos. De acuerdo con otro aspecto de la presente revelación se proporciona también un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente

aceptables, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del criterio médico habitual, adecuados para usar en contacto con los tejidos de pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación proporcionado con una relación beneficio/riesgo razonable, y son eficaces para su uso deseado.

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas monodosis que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por monodosis. En una monoterapia para la prevención y tratamiento de enfermedad mediada por VHC son típicos niveles de dosis que varían de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 250 miligramos por kilogramo ("mg/kg") de peso corporal por día, con preferencia de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día de los compuestos de la presente revelación. Habitualmente, las composiciones farmacéuticas de la presente revelación se administrarán desde aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces al día o de forma alternativa, en forma de infusión continua. Dicha administración puede usarse como terapia crónica o aguda. La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales de vehículo para producir una única forma farmacéutica variará dependiendo de la afección que se esté tratando, de la gravedad de la afección, del tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del compuesto empleado, la duración del tratamiento, y la edad, sexo, peso y afección del paciente. Las formulaciones monodosis son las que contienen una

dosis o subdosis diaria, tal como se indica anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de las mismas de un principio activo. El tratamiento se puede iniciar con pequeñas dosis sustancialmente menores que la dosis óptima del compuesto. Después, la dosis se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias dadas. En general, el compuesto se administra, de la forma más deseable a un nivel de concentración que generalmente conseguirá resultados antiviralmente eficaces sin provocar efectos secundarios dañinos ni perjudiciales.

Cuando las composiciones de esta revelación comprenden una combinación de un compuesto de la presente revelación y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional habitualmente están presentes a niveles de dosis de aproximadamente 10 a 150%, y más preferentemente entre aproximadamente 10 y 80% de la dosis que normalmente se administra en una pauta de monoterapia.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo por vía oral (que incluye bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (que incluye bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (que incluye inyecciones o infusiones subcutánea, intracutánea, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intrasternal, intratecal, intralesional, intravenosa o intradérmica). Dichas formulaciones pueden prepararse mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo asociando el principio activo con los vehículo(s) o excipiente(s). Son preferentes la administración oral o la administración mediante inyección.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden presentarse en forma de unidades separadas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles, emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones de agua en aceite.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente medicamentoso activo puede combinarse con un vehículo inerte, oral, no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan moliendo el compuesto a un tamaño adecuado y mezclando con un vehículo farmacéutico molido de forma similar tal como un carbohidrato comestible, como por ejemplo, almidón o manitol. También puede haber presentes aromas, conservantes, dispersantes y agentes colorantes.

Las cápsulas se elaboran preparando una mezcla en polvo, tal como se describe anteriormente, y cargando vainas de gelatina formadas. Pueden añadirse deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. También puede añadirse un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato cálcico o carbonato sódico para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados a la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa,

edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto, o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y similares. Los lubricantes que se usan en estas formas farmacéuticas incluyen oleato sódico, cloruro sódico, y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana, y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o formando pepitas, añadiendo un lubricante y disgregante y dándole forma de comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto pulverizado de forma adecuada con un diluyente o base tal como se describe anteriormente, y de forma opcional, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina, o polivinilpirrolidona, un retardante de la solución tal como parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humedeciendo con un aglutinante tal como sirope, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y haciéndolos pasar por un tamiz. Como alternativa al granulado, la mezcla en polvo puede pasarse por la máquina de comprimidos produciendo pepitas de forma imperfecta que se descomponen en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para evitar que se peguen al comprimido formando moldes mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime después en forma de comprimidos. Los compuestos de la presente revelación también pueden combinarse con un vehículo inerte fluido y darles forma de comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulado o formación de pellas. Puede proporcionarse un recubrimiento protector transparente u

opaco formado por una capa sellante de laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento pulido de cera. Pueden añadirse tintes a estos recubrimientos para distinguir entre las diferentes monodosis.

Los líquidos orales como soluciones, jarabes y elixires pueden prepararse en forma monodosis de forma que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa aromatizada de forma adecuada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes de isostearilo etoxilados y éteres de polioxietilen sorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

Cuando sea apropiado, pueden microencapsularse las composiciones monodosis para la administración oral. La formulación también puede prepararse para prolongar o mantener la liberación como por ejemplo recubriendo o embebiendo el material en forma de partículas en polímeros, cera o similares.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar también en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina, o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables también se pueden liberar mediante el uso de anticuerpos

monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos para fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspartamidafenol, o poli(óxido de etileno)polilisina sustituido con restos palmitoilo. Además, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables de utilidad para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, polépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque anfipáticos de hidrogeles .

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica se pueden presentar como parches discretos destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período prolongado de tiempo. Por ejemplo, el ingrediente activo puede liberarse del parche por iontoforesis como se describe de forma general en *Pharmaceutical Research* 1986, *3*(6), 318.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica pueden formularse en forma de ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden presentarse en forma de supositorios o de enemas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que el vehículo es un sólido incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partículas de por ejemplo en el intervalo de 20 a 500 micrómetros que se administra en la forma en que se toma rape, es decir, por inhalación

rápida a través de la vía nasal desde un recipiente de polvo mantenido próximo a la nariz. Formulaciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para administración como una pulverización nasal o como gotas nasales incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación incluyen polvos o pulverizaciones de partículas finas, que pueden generarse por medio de diversos tipos de aerosoles, nebulizadores o insufladores presurizados dosificados.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden presentarse en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en forma de pulverizador.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacterioestáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor que se pretenda; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en envases monodosis o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en estado liofilizado que requiera únicamente la adición de vehículo líquido estéril, por ejemplo agua inyectable, antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables inmediatas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Debe entenderse que además de los ingredientes que se mencionan de forma particular anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica dependiendo del tipo de formulación en cuestión,

por ejemplo, los adecuados para la administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

El término "paciente" incluye seres humanos y otros animales.

El término "tratamiento" se refiere a: (i) prevenir la aparición de una enfermedad, trastorno o estado patológico en un paciente que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o estado patológico pero al que todavía no se le ha diagnosticado que lo tiene; (ii) inhibir la enfermedad, trastorno o estado patológico, es decir, detener su desarrollo; y (iii) aliviar la enfermedad, trastorno o estado patológico, es decir, causando la regresión de la enfermedad, trastorno y/o estado patológico.

Los compuestos de la presente revelación también se pueden administrar con una ciclosporina, por ejemplo, ciclosporina A. Ciclosporina A ha demostrado ser activa contra el VHC en ensayos clínicos (*Hepatology* 2003, *38*, 1282; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004, *313*, 42; *J. Gastroenterol.* 2003, *38*, 567).

La Tabla 1 a continuación enumera algunos ejemplos ilustrativos de compuestos que se pueden administrar con los compuestos de la presente revelación. Los compuestos de la revelación se pueden administrar con otros compuestos activos contra VHC en terapia de combinación, bien de forma conjunta o por separado o combinando los compuestos para formar una composición.

Tabla 1

Nombre comercial	*Clase fisiológica*	*Tipo de inhibidor o diana*	*Compañía suministradora*
NIM811		Inhibidor de ciclofilina	Novartis
Zadaxin		Immunomodulador	Sciclone
Suvus		Azul de metileno	Bioenvision
Actilon (CPG10101)		Agonista de TLR9	Coley
Batabulin (T67)	Anticanceroso	Inhibidor de β-tubulina	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	Antiviral	Antisentido	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Phamaceuticals Inc., New York, NY
Summetrel	Antiviral	Antiviral	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132 (ACH-806)	Antiviral	Inhibidor del VHC	Achillion / Gilead

Nombre comercial	*Clase fisiológica*	*Tipo de inhibidor o diana*	*Compañía suministradora*
Compuestos y sales de pirazolopirimidina Del documento WO-2005047288 26 de mayo de 2005	Antiviral	Inhibidores del VHC	Arrow Therapeutics Ltd.
Levovirina	Antiviral	Inhibidor de IMPDH	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Merimepodib (VX-497)	Antiviral	Inhibidor de IMPDH	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865 (XTL-002)	Antiviral	Anticuerpo monoclonal	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Israel
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	Antiviral	Inhibidor de la serina proteasa NS3	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly y Co. Inc., Indianapolis, IN
HCV-796	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Wyeth / Viropharma

Nombre comercial	*Clase fisiológica*	*Tipo de inhibidor o diana*	*Compañía suministradora*
NM-283	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Idenix / Novartis
GL-59728	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gene Labs / Novartis
GL-60667	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gilead
PSI6130	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Roche
R1626	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Roche
2'C Metil adenosina	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Merck
JTK-003	Antiviral	Inhibidor de RdRp	Japan Tobacco Inc., Tokio, Japón
Levovirina	Antiviral	Ribavirina	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
Ribavirina	Antiviral	Ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Viramidina	Antiviral	Profármaco de ribavirina	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA

Nombre comercial	*Clase fisiológica*	*Tipo de inhibidor o diana*	*Compañía suministradora*
Heptazyme	Antiviral	Ribozima	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	Antiviral	Inhibidor de la serina proteasa	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania
SCH 503034	Antiviral	Inhibidor de la serina proteasa	Schering Plough
Zadazim	Inmunomodulador	Inmunomodulador	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Ceplene	Inmunomodulador	Inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
CellCept	Inmunosupresor	Inmunosupresor de IgG de VHC	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Civacir	Inmunosupresor	Inmunosupresor de IgG de VHC	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL

Nombre comercial	*Clase fisiológica*	*Tipo de inhibidor o diana*	*Compañía suministradora*
Albuferon - α	Interferón	IFN de albúmina α2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Infergen A	Interferón	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
Omega IFN	Interferón	IFN-ω	Intarcia Therapeutics
IFN-β y EMZ701	Interferón	IFN-β y EMZ701	Transición Therapeutics Inc., Ontario, Canadá
Rebif	Interferón	IFN-β1a	Serono, Ginebra, Suiza
Roferon A	Interferón	IFN-α2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Intrón A	Interferón	IFN-α2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ

Nombre comercial	*Clase fisiológica*	*Tipo de inhibidor o diana*	*Compañía suministradora*
Intrón A y Zadaxin	Interferón	IFN-α2b/α1-timosina	RegeneRx Biopharma. Inc., Bethesda, MD / SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Rebetron	Interferón	IFN-α2b/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Actimmune	Interferón	INF-γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
Interferón-β	Interferón	Interferón-β-1a	Serono
Multiferon	Interferón	IFN de acción prolongada	Viragen/ Valentis
Wellferon	Interferón	IFN-αn1 linfoblastoide	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, Reino Unido
Omniferon	Interferón	IFN-α natural	Viragen Inc., Plantation, FL
Pegasys	Interferón	IFN-α2a pegilado	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Pegasys y Ceplene	Interferón	IFN-α2a pegilado Inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA

Nombre comercial	*Clase fisiológica*	*Tipo de inhibidor o diana*	*Compañía suministradora*
Pegasys y Ribavirina	Interferón	IFN-α2a pegilado/ribavirina	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
PEG-Intrón	Interferón	IFN-α2b PEGilado	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intrón / ribavirina	Interferón	IFN-α2b PEGilado/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
IP-501	Protección hepática	Antifibrótico	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
IDN-6556	Protección hepática	Inhibidor de caspasa	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
ITMN-191 (R-7227)	Antiviral	Inhibidor de la serina proteasa	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
GL-59728	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Genelabs
ANA-971	Antiviral	Agonista de TLR-7	Anadys
Boceprevir	Antiviral	Inhibidor de la serina proteasa	Schering Plough

Nombre comercial	*Clase fisiológica*	*Tipo de inhibidor o diana*	*Compañía suministradora*
TMS-435	Antiviral	Inhibidor de la serina proteasa	Tibotec BVBA, Mechelen, Bélgica
BI-201335	Antiviral	Inhibidor de la serina proteasa	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania
MK-7009	Antiviral	Inhibidor de la serina proteasa	Merck
PF-00868554	Antiviral	inhibidor de replicasa	Pfizer
ANA598	Antiviral	Inhibidor de NS5B Polimerasa no nucleósido	Anadys Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, USA
IDX375	Antiviral	Inhibidor de replicasa no nucleótido	Idenix Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA
BILB 1941	Antiviral	Inhibidor de NS5B Polimerasa	Boehringer Ingelheim Canada Ltd R&D, Laval, QC, Canadá

Nombre comercial	*Clase fisiológica*	*Tipo de inhibidor o diana*	*Compañía suministradora*
PSI-7851	Antiviral	Inhibidor de polimerasa nucleósido	Pharmasset, Princeton, NJ, USA
VCH-759	Antiviral	Inhibidor de NS5B Polimerasa	ViroChem Pharma
VCH-916	Antiviral	Inhibidor de NS5B Polimerasa	ViroChem Pharma
GS-9190	Antiviral	Inhibidor de NS5B Polimerasa	Gilead
Peg-interferón lamda	Antiviral	Interferón	ZymoGenetics / Bristol-Myers Squibb

Los compuestos de la presente revelación también se pueden emplear como reactivos de laboratorio. Los compuestos pueden ser una contribución decisiva para proporcionar herramientas de investigación para diseñar ensayos de replicación del virus, validación de sistemas de ensayo en animales y estudios de biología estructural para potenciar más el conocimiento de los mecanismos de la enfermedad de VHC. Además, los compuestos de la presente revelación son útiles para establecer o determinar el sitio de unión de otros compuestos antivirales, por ejemplo, por inhibición competitiva.

Los compuestos de esta revelación también pueden ser útiles para tratar o prevenir contaminación viral de materiales y por tanto reducir el riesgo de infección viral de laboratorio o personal médico o pacientes que entren en contacto con tales materiales, por ejemplo, sangre, tejidos, instrumental y

prendas quirúrgicas, instrumental y prendas de laboratorio, y aparatos y materiales para la extracción o transfusión de sangre.

Esta revelación pretende incluir compuestos que tienen la fórmula (I) cuando se preparan por procedimientos de síntesis o por procedimientos metabólicos que incluyen los que se producen en el cuerpo humano o animal (*en vivo*) o procedimientos que se producen *en vitro*.

Las abreviaturas usadas en la presente solicitud, incluyendo en particular en los esquemas ilustrativos y ejemplos siguientes, son bien conocidas por los expertos en la técnica. Algunas de las abreviaturas usadas son las siguientes: min para minutos; TFA para ácido trifluoracético; DMAP para N,N-dimetilaminopiridina; Boc o BOC para terc-butoxicarbonilo; EtOAc para acetato de etilo; DMF para N,N-dimetilformamida; DIEA para diisopropiletilamina; MeOH para metanol; HATU para hexafluorfosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametetiluronio; Ph para fenilo; h para horas; THF para tetrahidrofurano; SEM para 2-trimetilsililetoxmetoxi; Cbz para carbonilbenciloxi; dppf para difenilfosfinoferrocina; EtOH para etanol; TA para temperatura ambiente; y T_R para tiempo de retención.

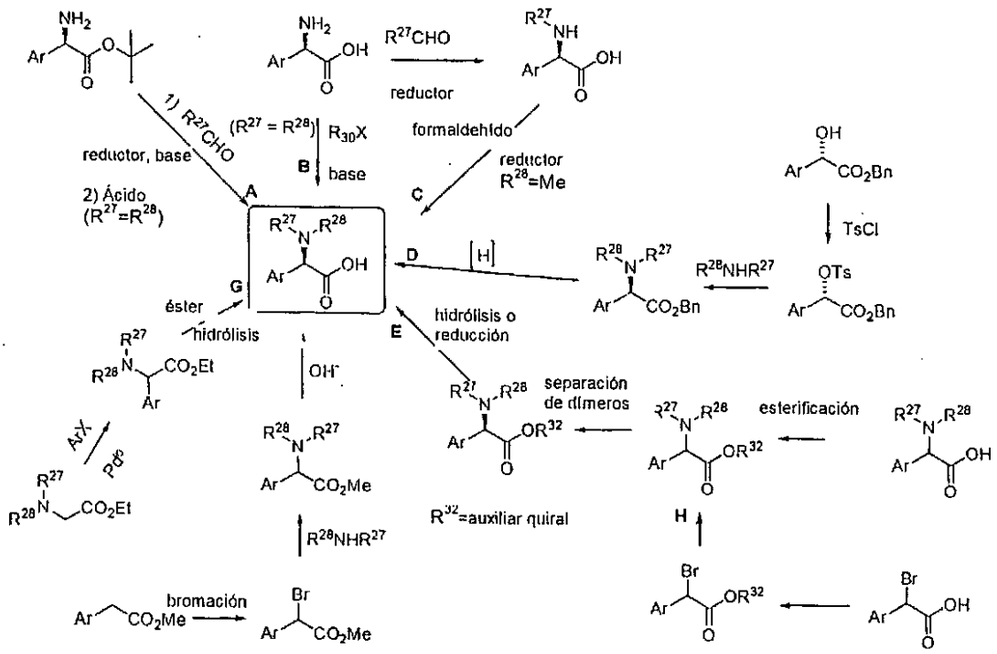
Los compuestos y procedimientos de la presente revelación se comprenderán mejor en relación con los siguientes esquemas de síntesis que ilustran los procedimientos por medio de los cuales se pueden preparar los compuestos de la presente revelación. Los materiales de partida se pueden obtener de suministradores comerciales o prepararse por procedimientos de la bibliografía bien conocidos por los expertos en la técnica. Será fácilmente evidente para un experto en la técnica que los compuestos definidos antes se pueden sintetizar por sustitución de los reactivos y agentes apropiados en las

síntesis mostradas a continuación. También será evidente para un experto en la técnica que las etapas de protección y desprotección selectiva, además del orden de las propias etapas, se pueden llevar a cabo en un orden variable, dependiendo de la naturaleza de las variables para completar con éxito las síntesis siguientes. Las variables son como se han definido antes a no ser que de indique de otro modo más adelante.

Esquema 1: Derivados de fenilglicina sustituidos

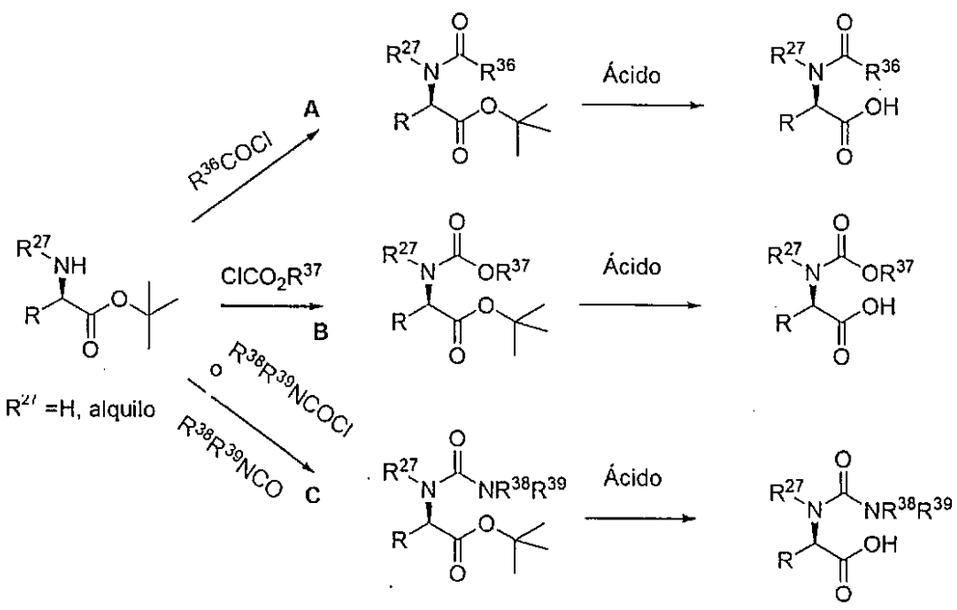
Los derivados de fenilglicina sustituidos se pueden preparar por una serie de procedimientos mostrados a continuación. Se puede alquilar de forma reductora (ruta A) éster t-butílico de fenilglicina con un aldehído apropiado y un reductor tal como cianoborohidruro sódico en medio ácido. La hidrólisis del éster t-butílico se puede llevar a cabo con un ácido fuerte tal como HCl o ácido trifluoroacético. De forma alternativa, se puede alquilar fenilglicina con un haluro de alquilo tal como yoduro de etilo y una base como bicarbonato sódico o carbonato potásico (ruta B). La ruta C ilustra la alquilación reductora de fenilglicina como en la ruta A seguida por una segunda alquilación reductora con un aldehído alternativo como formaldehído en presencia de un agente reductor y ácido. La ruta D ilustra la síntesis de fenilglicinas sustituidas a través de los análogos de ácido mandélico correspondientes. La conversión del alcohol secundario a un grupo saliente competente se puede llevar a cabo con cloruro de p-toluenosulfonilo. El desplazamiento del grupo tosilato con una amina apropiada seguida por retirada reductora del éster bencílico puede proporcionar derivados de fenilglicina sustituidos. En la ruta E se resuelve un derivado de fenilglicina sustituido racémico por esterificación con un compuesto

auxiliar quiral enantioméricamente puro tal como, aunque sin quedar limitados a los mismos, (+)-1-feniletanol, (-)-1-feniletanol, una oxazolidinona de Evan, o pantolactona enantioméricamente pura. La separación de diastereoisómeros se lleva a cabo por cromatografía (gel de sílice, HPLC, cristalización y similares) seguida por la retirada del compuesto auxiliar quiral proporcionando derivados de fenilglicina enantioméricamente puros. La ruta H ilustra una secuencia de síntesis que intersecciona con la ruta E en la que se instala el compuesto auxiliar quiral citado antes de la adición de la amina. De forma alternativa, se puede bromar un éster de un ácido arilacético con una fuente de ion bromonio tal como bromo, N-bromosuccinimida o CBr_4. El bromuro de bencilo resultante se puede desplazar con una diversidad de aminas mono o disustituidas en presencia de una base de amina terciaria tal como trietilamina o base de Hunig. La hidrólisis del éster metílico por tratamiento con hidróxido de litio a baja temperatura o HCl 6N a temperatura elevada proporciona los derivados de fenilglicina sustituidos. Otro procedimiento se muestra en la ruta G. Los análogos de glicina se pueden obtener con una diversidad de haluros de arilo en presencia de una fuente de paladio(0) tal como bis(tributilfosfina) paladio y base como fosfato potásico. El éster resultante se puede hidrolizar entonces por tratamiento con base o ácido. Se sobreentiende que en la técnica existen otros procedimientos bien conocidos para preparar derivados de fenilglicina y se pueden modificar para proporcionar los compuestos deseados en la presente descripción. Se sobreentiende que los derivados de fenilglicina finales se pueden purificar hasta una pureza enantiomérica mayor que 98% de ee por HPLC preparativa.



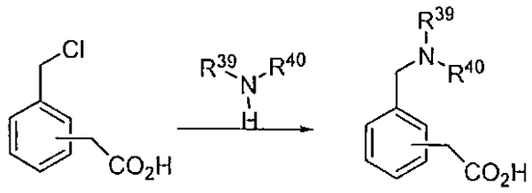
Esquema 2: Derivados de aminoácido acilados

En otra realización de la presente revelación, se pueden preparar derivados de fenilglicina acilados como se ilustra a continuación. Los derivados de fenilglicina en los que se protege el ácido carboxílico como un éster que se retira fácilmente se pueden acilar con un cloruro de ácido en presencia de una base tal como trietilamina para proporcionar las amidas correspondientes (ruta A). La ruta B ilustra la acilación del derivado de fenilglicina de partida con un cloroformiato apropiado mientras que la ruta C muestra la reacción con un isocianato o cloruro de carbamoilo apropiado. Cada uno de los intermedios mostrados en las rutas A – C se pueden desproteger por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica (es decir; tratamiento del éster t-butílico con base fuerte tal como HCl o ácido trifluoroacético).



Esquema 3

Los ácidos fenilacéticos sustituidos con amino se pueden preparar por tratamiento de un ácido clorometilfenilacético con un exceso de una amina.



Síntesis de caps comunes

Condiciones de análisis de los compuestos

La valoración de la pureza y el análisis de masas de baja resolución se llevaron a cabo en un sistema de CL Shimadzu CL acoplado con un sistema de EM Waters Micromass ZQ. Se apreciará que los tiempos de retención pueden variar ligeramente entre máquinas. Otras condiciones de CL aplicables a la presente sección, a no ser que se indique de otro modo.

Condiciones de EM-W1

Columna	= XTERRA 3,0 X 50 mm S7
% Inicial de B	= 0
% Final de B	= 100
Tiempo de gradiente	= 2 min
Tiempo de parada	= 3 min
Caudal	= 5 ml/min
Longitud de onda	= 220 nm
Disolvente A	= TFA al 0,1% en metanol al 10%/H_2O al 90%
Disolvente B	= TFA al 0,1% en metanol al 90%/H_2O al 10%

Condiciones de EM-W2

Columna	= XTERRA 3,0 X 50 mm S7
% Inicial de B	= 0
% Final de B	= 100
Tiempo de gradiente	= 3 min
Tiempo de parada	= 4 min
Caudal	= 4 ml/min
Longitud de onda	= 220 nm
Disolvente A	= TFA al 0,1% en metanol al 10%/H_2O al 90%
Disolvente B	= TFA al 0,1% en metanol al 90%/H_2O al 10%

Condiciones de EM-W5

Columna	= XTERRA 3,0 X 50 mm S7

% Inicial de B = 0

% Final de B = 30

Tiempo de gradiente = 2 min

Tiempo de parada = 3 min

Caudal = 5 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/H_2O al 90%

Disolvente B = TFA al 0,1% en metanol al 90%/H_2O al 10%

Condiciones-D1

Columna = XTERRA C18 3,0 X 50 mm S7

% Inicial de B = 0

% Final de B = 100

Tiempo de gradiente = 3 min

Tiempo de parada = 4 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/H_2O al 90%

Disolvente B = TFA al 0,1% en metanol al 90%/H_2O al 10%

Condiciones-D2

Columna = Phenomenex-Luna 4,6 X 50 mm S10

% Inicial de B = 0

% Final de B = 100

Tiempo de gradiente = 3 min

Tiempo de parada = 4 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/H_2O al 90%

Disolvente B = TFA al 0,1% en metanol al 90%/H_2O al 10%

Condiciones-M3

Columna = XTERRA C18 3,0 X 50 mm S7

% Inicial de B = 0

% Final de B = 40

Tiempo de gradiente = 2 min

Tiempo de parada = 3 min

Caudal = 5 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/H_2O al 90%

Disolvente B = TFA al 0,1% en metanol al 90%/H_2O al 10%

Condición I

Columna = Phenomenex-Luna 3,0X 50 mm S10

% Inicial de B = 0

% Final de B = 100

Tiempo de gradiente = 2 min

Tiempo de parada = 3 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/H_2O al 90%

Disolvente B = TFA al 0,1% en metanol al 90%/H_2O al 10%

Condición II

Columna = Phenomenex-Luna 4,6X50 mm S10

% Inicial de B = 0

% Final de B = 100

Tiempo de gradiente = 2 min

Tiempo de parada = 3 min

Caudal = 5 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/H_2O al 90%

Disolvente B = TFA al 0,1% en metanol al 90%/H_2O al 10%

Condición III

Columna = HPLC XTERRA C18 3,0 x 50mm S7

% Inicial de B = 0

% Final de B = 100

Tiempo de gradiente = 3 min

Tiempo de parada = 4 min

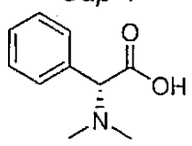
Caudal = 4 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/H_2O al 90%

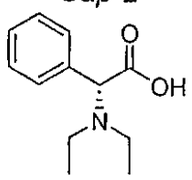
Disolvente B = TFA al 0,1% en metanol al 90%/H_2O al 10%

Cap-1



Se añadió una suspensión de Pd al 10%/C (2,0 g) en metanol (10 ml) a una mezcla de (R)-2-fenilglicina (10 g, 66,2 mmol), formaldehído (33 ml de 37% en peso en agua), HCl 1N (30 ml) y metanol (30 ml) y se expuso a H_2 (413,57 kPa) durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró a vacío. El material bruto resultante se recristalizó en isopropanol proporcionando la sal HCl de *Cap*-1 como agujas blancas (4,0 g). Rotación óptica: -117,1° [c = 9,95 mg/ml en H_2O; λ = 589 nm]. RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 7,43-7,34 (m, 5H), 4,14 (s, 1H), 2,43 (s, 6H); CL (Cond. I): T_R = 0,25; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{14}NO_2$ 180,10; encontrado 180,17; EMAR: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{14}NO_2$ 180,1025; encontrado 180,1017.

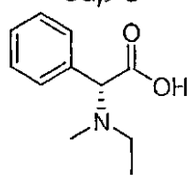
Cap-2



Se añadió $NaBH_3CN$ (6,22 g, 94 mmol) en porciones durante unos pocos minutos a una mezcla enfriada (hielo/agua) de (R)-2-fenilglicina (6,02 g, 39,8 mmol) y MeOH (100 ml), y se agitó durante 5 min. Se añadió acetaldehído (10 ml) gota a gota durante 10 minutos y se continuó agitando a la misma temperatura fría durante 45 minutos y a temperatura ambiente durante ~6,5 horas. La mezcla de reacción se volvió a enfriar con baño de hielo-agua, se

trató con agua (3 ml) y luego se inactivó con una adición gota a gota de HCl concentrado durante ~ 45 min hasta que el pH de la mezcla fue ~ 1,5 – 2,0. El baño de enfriamiento se retiró y se continuó agitando mientras se añadía HCl concentrado con el fin de mantener el pH de la mezcla aproximadamente a 1,5-2,0. La mezcla de reacción se agitó durante una noche, se filtró para separar la suspensión blanca y el filtrado se concentró a vacío. El material bruto se recristalizó en etanol proporcionando la sal HCl de *Cap*-2 como un sólido blanco brillante en dos tandas (tanda-1: 4,16 g; tanda-2: 2,19 g). RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 10,44 (1,00, s ancho, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,51 (m, 3H), 5,30 (s, 1H), 3,15 (m ancho, 2H), 2,98 (m ancho, 2H), 1,20 (s ancho aparente, 6H). Tanda-1: $[\alpha]^{25}$ -102,21° (c = 0,357, H_2O); canda-2: $[\alpha]^{25}$ -99,7° (c = 0,357, H_2O). CL (Cond. I): T_R = 0,43 min; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{18}NO_2$: 208,13; encontrado 208,26

Cap-3

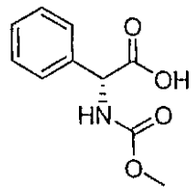


Se añadió secuencialmente acetaldehído (5,0 ml, 89,1 mmol) y una suspensión de Pd al 10%/C (720 mg) en metanol/H_2O (4 ml/1 ml) a una mezcla enfriada (~ 15 °C) de (R)-2-fenilglicina (3,096g, 20,48 mmol), HCl 1N (30 ml) y metanol (40 ml). Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó bajo un globo de H_2 durante 17 horas. Se añadió más acetaldehído (10 ml, 178,2 mmol) y se continuó agitando en atmósfera de H_2 durante 24 horas [Nota: el suministro de H_2 se reponía cuando era necesario a través de la

reacción]. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró a vacío. El material bruto resultante se recristalizó en isopropanol proporcionando la sal HCl de ácido (R)-2-(etilamino)-2-fenilacético como un sólido blanco brillante (2,846 g). RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 14,15 (s ancho, 1H), 9,55 (s ancho, 2H), 7,55-7,48 (m, 5H), 2,88 (m ancho, 1H), 2,73 (m ancho, 1H), 1,20 (t aparente, J = 7,2, 3H). CL (Cond. I): T_R = 0,39 min; índice de homogeneidad >95%; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{14}NO_2$: 180,10; encontrado 180,18.

Se añadió una suspensión de Pd al 10%/C (536 mg) en metanol/H_2O (3 ml/1 ml) a una mezcla de ácido (R)-2-(etilamino)-2-fenilacético/HCl (1,492 g, 6,918 mmol), formaldehído (20 ml de 37% en peso en agua), HCl 1N (20 ml) y metanol (23 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo un globo de H_2 durante ~72 horas, en el que se el suministro de H_2 se reanudaba según se necesitaba. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró a vacío. El material bruto resultante se recristalizó en isopropanol (50 ml) proporcionando la sal HCl de *Cap*-3 como un sólido blanco (985 mg). RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 10,48 (s ancho, 1H), 7,59-7,51 (m, 5H), 5,26 (s, 1H), 3,08 (s ancho aparente, 2H), 2,65 (s ancho, 3H), 1,24 (m ancho, 3H). CL (Cond. I): T_R = 0,39 min; índice de homogeneidad >95%; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{16}NO_2$: 194,12; encontrado 194,18; EMAR: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{16}NO_2$: 194,1180; encontrado 194,1181.

Cap-4

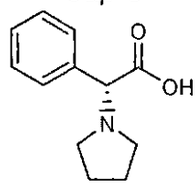


Se añadió $ClCO_2Me$ (3,2 ml, 41,4 mmol) gota a gota a una semisolución en THF enfriada (hielo/agua) (410 ml) de 2-amino-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo/HCl (9,877 g, 40,52 mmol) y diisopropiletilamina (14,2 ml, 81,52 mmol) durante 6 min, y se agitó a una temperatura similar durante 5,5 horas. El componente volátil se eliminó a vacío, y el residuo se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1N (25 ml) y solución saturada de $NaHCO_3$ (30 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío. El aceite resultante incoloro se trituró en hexanos, se filtró y se lavó con hexanos (100 ml) proporcionando 2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo como un sólido blanco (7,7 g). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 7,98 (d, J = 8,0, 1H), 7,37-7,29 (m, 5H), 5,09 (d, J = 8, 1H), 3,56 (s, 3H), 1,33 (s, 9H). CL (Cond. I): T_R = 1,53 min; índice de homogeneidad ~90 %; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+Na]^+$ $C_{14}H_{19}NNaO_4$: 288,12; encontrado 288,15.

Se añadió TFA (16 ml) gota a gota a una solución enfriada (hielo/agua) en CH_2Cl_2 (160 ml) del producto anterior durante 7 minutos y se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas. Puesto que la desprotección todavía no fue completa, se añadió más TFA (1,0 ml) y se continuó agitando durante otras 2 horas más. El componente volátil se eliminó a vacío, y el residuo oleoso resultante se trató con éter dietílico (15 ml) y hexanos (12 ml) proporcionando un precipitado. El precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico/hexanos (relación ~1:3; 30 ml) y se secó a vacío

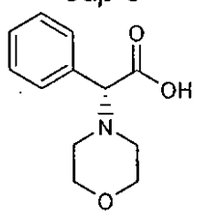
proporcionando *Cap*-4 como un sólido blanco apelusado (5,57 g). Rotación óptica: -176,9° [c = 3,7 mg/ml en H_2O; λ = 589 nm]. RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,84 (s ancho, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,41-7,29 (m, 5H), 5,14 (d, *J* = 8,3, 1H), 3,55 (s, 3H). CL (Cond. I): T_R = 1,01 min; índice de homogeneidad >95%; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{12}NO_4$ 210,08; encontrado 210,17; EMAR: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{12}NO_4$ 210,0766; encontrado 210,0756.

Cap-5



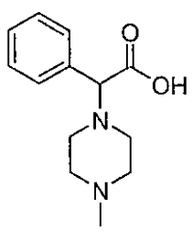
Se calentó a 100°C durante 21 horas una mezcla de (R)- 2-fenilglicina (1,0 g, 6,62 mmol), 1,4-dibromobutano (1,57 g, 7,27 mmol) y Na_2CO_3 (2,10 g, 19,8 mmol) en etanol (40 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en etanol y se acidificó con HCl 1N hasta pH 3-4, y el componente volátil se eliminó a vacío. El material bruto resultante se purificó por una HPLC de fase inversa (agua/metanol/TFA) proporcionando la sal TFA de *Cap*-5 como una espuma blanca semiviscosa (1,0 g). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5, 500 MHz) δ 10,68 (s ancho, 1H), 7,51 (m, 5H), 5,23 (s, 1H), 3,34 (s ancho aparente, 2H), 3,05 (s ancho aparente, 2H), 1,95 (s ancho aparente, 4H); T_R = 0,30 min (Cond. I); índice de homogeneidad >98%; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}NO_2$: 206,12; encontrado 206,25.

Cap-6



La sal TFA de *Cap*-6 se sintetizó a partir de (R)-2-fenilglicina y 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano usando el procedimiento de preparación de *Cap*-5. RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5, 500 MHz) δ 12,20 (s ancho, 1H), 7,50 (m, 5H), 4,92 (s, 1H), 3,78 (s ancho aparente, 4H), 3,08 (s ancho aparente, 2H), 2,81 (s ancho aparente, 2H); T_R = 0,32 min (Cond. I); >98%; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}NO_3$: 222,11; encontrado 222,20; EMAR: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}NO_3$: 222,1130; encontrado 222,1121.

Cap-7



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

Se añadió gota a gota una solución en CH_2Cl_2 (200 ml) de cloruro de p-toluenosulfonilo (8,65 g, 45,4 mmol) a una solución (-5 °C) en CH_2Cl_2 (200 ml) de 2-hidroxi-2-fenilacetato de (S)-bencilo (10,0 g, 41,3 mmol), trietilamina (5,75 ml, 41,3 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,504 g, 4,13 mmol), mientras se mantenía la temperatura de -5 °C a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 9 horas, y luego se almacenó en un congelador (-25 °C) durante 14 horas. Se dejó descongelar hasta temperatura ambiente y se lavó con agua (200 ml), HCl 1N (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a

vacío proporcionando 2-fenil-2-(tosiloxi)acetato de bencilo como un aceite viscoso que solidificó en reposo (16,5 g). La integridad quiral del producto no se verificó y dicho producto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5, 500 MHz) δ 7,78 (d, J = 8,6, 2H), 7,43-7,29 (m, 10H), 7,20 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,16 (d, J = 12,5, 1H), 5,10 (d, J = 12,5, 1H), 2,39 (s, 3H). T_R = 3,00 (Cond. III); índice de homogeneidad >90%; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{22}H_{20}NaO_5S$: 419,09; encontrado 419,04.

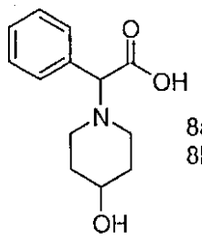
Se calentó a 65ºC durante 7 horas una solución en THF (75 ml) de 2-fenil-2-(tosiloxi)acetato de bencilo (6,0 g, 15,1 mmol), 1-metilpiperazina (3,36 ml, 30,3 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (13,2 ml, 75,8 mmol). Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y el componente volátil se eliminó a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío. El material bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, etilo acetato) proporcionando 2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilacetato de bencilo como un aceite viscoso anaranjado-pardo (4,56 g). El análisis HPLC quiral (Chiralcel OD-H) indicó que la muestra es una mezcla de enantiómeros en una relación 38,2 a 58,7. La separación de los enantiómeros se realizó como sigue: se disolvió el producto en 120 ml de etanol/heptano (1:1) y se inyectó (5 ml/inyección) en una columna HPLC quiral (Chiracel OJ, 5 cm ID x 50 cm L, 20 µm) eluyendo con 85:15 Heptano/etanol a 75 ml/min, y se controló a 220 nm. El enantiómero-1(1,474 g) y el enantiómero-2 (2,2149 g) se recuperaron como aceite viscoso. RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, δ = 7,26, 500 MHz) 7,44-7,40 (m, 2H), 7,33-7,24 (m, 6H), 7,21-7,16 (m, 2H), 5,13 (d, J = 12,5, 1H), 5,08 (d, J = 12,5, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,65-2,38 (s ancho aparente, 8H), 2,25 (s, 3H). T_R = 2,10 (Cond.

III); índice de homogeneidad >98%; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{20}H_{25}N_2O_2$: 325,19; encontrado 325,20.

Se añadió una solución en metanol (10 ml) de cualquiera de los enantiómeros de 2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilacetato de bencilo (1,0 g, 3,1 mmol) a una suspensión de Pd al 10%/C (120 mg) en metanol (5,0 ml). La mezcla de reacción se expuso a un globo de hidrógeno con un control cuidadoso durante <50 min. Inmediatamente después de completarse la reacción, se filtró el catalizador a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró a vacío proporcionando *Cap*-7, contaminado con ácido fenilacético como una espuma color castaño (867,6 mg; la masa es superior al rendimiento teórico). El producto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5, 500 MHz) δ 7,44-7,37 (m, 2H), 7,37-7,24 (m, 3H), 3,92 (s, 1H), 2,63-2,48 (s ancho ap., 2H), 2,48-2,32 (m, 6H), 2,19 (s, 3H); T_R = 0,31 (Cond. II); índice de homogeneidad >90%; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{13}H_{19}N_2O_2$: 235,14; encontrado 235,15; EMAR: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{13}H_{19}N_2O_2$: 235,1447; encontrado 235,1440.

La síntesis de *Cap*-8 y *Cap*-9 se llevó a cabo de acuerdo con la síntesis de *Cap*-7 usando aminas apropiadas para la etapa de desplazamiento de SN_2 (es decir, 4-hidroxipiperidina para *Cap*-8 y (S)-3-fluoropirrolidina para *Cap*-9) y condiciones modificadas para la separación de los intermedios estereoisoméricos respectivos, como se describe más adelante.

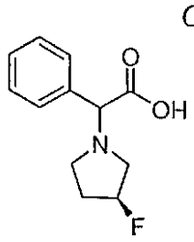
Cap-8



8a: enantiómero-1
8b: enantiómero-2

La separación enantiomérica del intermedio 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-fenil acetato de bencilo se efectuó empleando las siguientes condiciones: se disolvió el compuesto (500 mg) en etanol/heptano (5 ml/45 ml). La solución resultante se inyectó (5 ml/inyección) en una columna HPLC quiral (Chiracel OJ, 2 cm ID x 25 cm de longitud, 10 μm) eluyendo con 80:20 de heptano/etanol a 10 ml/min, controlada a 220 nm, proporcionando 186,3 mg de enantiómero-1 y 209,1 mg de enantiómero-2 como aceites viscosos amarillo claro. Estos ésteres bencílicos se sometieron a hidrogenación de acuerdo con la preparación de *Cap*-7 proporcionando *Cap*-8: RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5, 500 MHz) 7,40 (d, J = 7, 2H), 7,28-7,20 (m, 3H), 3,78 (s 1H), 3,46 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,42 (m, 2H). T_R = 0,28 (Cond. II); índice de homogeneidad >98%; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{13}H_{18}NO_3$: 236,13; encontrado 236,07; EMAR: Calculado para $[M+H]^+$ $C_{13}H_{18}NO_3$: 236,1287; encontrado 236,1283.

Cap-9

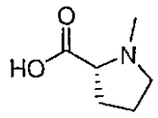


9a: diastereómero-1
9b: diastereómero-2

La separación diastereomérica del intermedio 2-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-2-fenilacetato de bencilo se efectuó empleando las siguientes condiciones:

se separó el éster (220 mg) en una columna HPLC quiral (Chiracel OJ-H, 0,46 cm ID x 25 cm L, 5 μm) eluyendo con 95% de CO_2 / 5% de metanol con 0,1% de TFA, a una presión de $10x10^5$ Pa, 70 ml/min de Caudal, y una temperatura de 35 °C. Se concentró el eluato de HPLC para los estereoisómeros respectivos y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (20 ml) y se lavó con un medio acuoso (10 ml agua + 1 ml de solución saturada de $NaHCO_3$). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío proporcionando 92,5 mg de fracción-1 y 59,6 mg de fracción-2. Estos ésteres bencílicos se sometieron a hidrogenación de acuerdo con la preparación de *Cap*-7 para preparar Caps 9a y 9b. *Cap*-9a (diastereómero-1; la muestra es una sal TFA como resultado de la purificación en una HPLC de fase inversa usando H_2O/metanol/TFA como disolvente): RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5, 400 MHz) 7,55-7,48 (m, 5H), 5,38 (d de m, *J* = 53,7, 1H), 5,09 (s ancho, 1H), 3,84-2,82 (m ancho, 4H), 2,31-2,09 (m, 2H). T_R = 0,42 (Cond. I); índice de homogeneidad >95%; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{15}FNO_2$: 224,11; encontrado 224,14; *Cap*-9b (diastereómero-2): RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5, 400 MHz) 7,43-7,21 (m, 5H), 5,19 (d de m, *J* = 55,9, 1H), 3,97 (s, 1H), 2,95-2,43 (m, 4H), 2,19-1,78 (m, 2H). T_R = 0,44 (Cond. I); CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{15}FNO_2$: 224,11; encontrado 224,14.

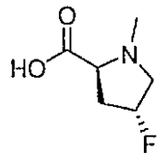
Cap-10



A una solución de D-prolina (2,0 g, 17 mmol) y formaldehído (2,0 ml de 37% en peso en H_2O) en metanol (15 ml) se añadió una suspensión de Pd al

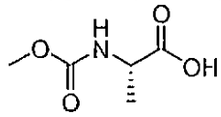
10%/C (500 mg) en metanol (5 ml). La mezcla se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 23 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró a vacío proporcionando *Cap*-10 como un sólido blanquecino (2,15 g). RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5, 500 MHz) 3,42 (m, 1H), 3,37 (dd, *J* = 9,4, 6,1, 1H), 2,85-2,78 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,21-2,13 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 1H). T_R = 0,28 (Cond. II); índice de homogeneidad >98%; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_6H_{12}NO_2$: 130,09; encontrado 129,96.

Cap-11



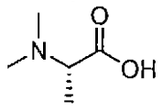
Una mezcla de ácido (2S,4R)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico (0,50 g, 3,8 mmol), formaldehído (0,5 ml de 37% en peso en H_2O), HCl 12 N (0,25 ml) y Pd al 10%/C (50 mg) en metanol (20 ml) se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 19 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se recristalizó en isopropanol proporcionando la sal HCl de *Cap*-11 como un sólido blanco (337,7 mg). RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5, 500 MHz) 5,39 (d m, *J* = 53,7, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,90 (ddd, *J* = 31,5, 13,5, 4,5, 1H), 3,33 (dd, *J* = 25,6, 13,4, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,60-2,51 (m, 1H), 2,39-2,26 (m, 1H). T_R = 0,28 (Cond. II); índice de homogeneidad >98%; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_6H_{11}FNO_2$: 148,08; encontrado 148,06.

Cap-12 (igual que Cap 52)



Se disolvió L-alanina (2,0 g, 22,5 mmol) en solución acuosa al 10% de carbonato sódico (50 ml), y se añadió a la misma una solución en THF (50 ml) de cloroformiato de metilo (4,0 ml). La mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 4,5 horas y se concentró a vacío. El sólido blanco resultante se disolvió en agua y se acidificó con HCl 1N hasta un pH ~ 2-3. Las soluciones resultantes se extrajeron con acetato de etilo (3 x 100 ml), y la fase orgánica reunida se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío proporcionando un aceite incoloro (2,58 g). Se purificaron 500 mg de este material por una HPLC de fase inversa (H_2O/metanol/TFA) proporcionando 150 mg de *Cap*-12 como un aceite incoloro. RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5, 500 MHz) 7,44 (d, *J* = 7,3, 0,8H), 7,10 (s ancho, 0,2H), 3,97 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 7,3, 3H).

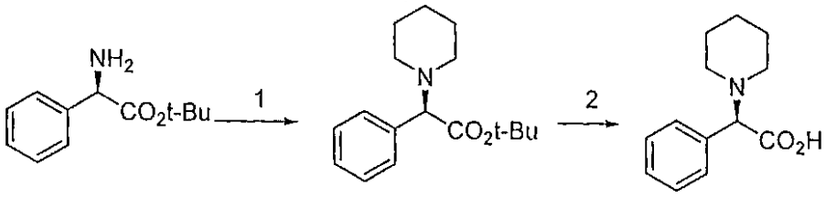
Cap-13



Se agitó una mezcla de L-alanina (2,5 g, 28 mmol), formaldehído (8,4 g, 37% en peso), HCl 1N (30 ml) y Pd al 10%/C (500 mg) en metanol (30 ml) en una atmósfera de hidrógeno (344,64 kPa) durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró a vacío proporcionando la sal HCl de *Cap*-13 como un aceite que solidificó en reposo a vacío (4,4 g; la masa es superior al rendimiento teórico).

El producto se usó sin purificación adicional. RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5, 500 MHz) δ 12,1 (s ancho, 1H), 4,06 (q, J = 7,4, 1H), 2,76 (s, 6H), 1,46 (d, J = 7,3, 3H).

Cap-14

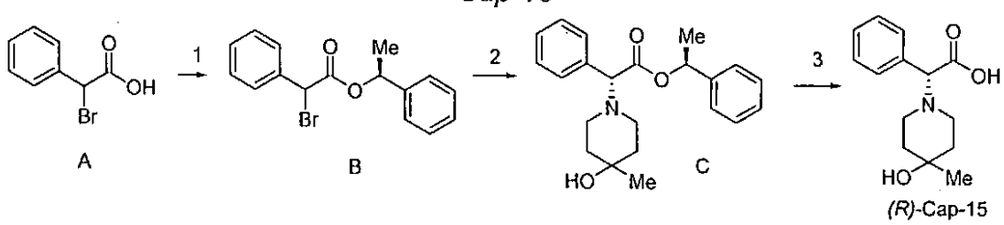


Cap-14

Etapa 1: Una mezcla éster terc-butílico de (R)-(-)-D-fenilglicina (3,00 g, 12,3 mmol), $NaBH_3CN$ (0,773 g, 12,3 mmol), KOH (0,690 g, 12,3 mmol) y ácido acético (0,352 ml, 6,15 mmol) se agitó en metanol a 0 °C. A esta mezcla se añadió dialdehído glutárico (2,23 ml, 12,3 mmol) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó calentando hasta temperatura ambiente y se continuó agitando a la misma temperatura durante 16 horas. El disolvente se eliminó seguidamente y el residuo se repartió con NaOH acuoso al 10% y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró hasta sequedad proporcionando un aceite transparente. Este material se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100mm; CH_3CN-H_2O-TFA al 0,1%) dando el éster intermedio (2,70 g, 56%) como un aceite transparente. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53-7,44 (m, 3H), 7,40-7,37 (m, 2H), 3,87 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,99 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,59 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,82 (d, J = 1,82 Hz, 3H), 1,40 (s, 9H). CL/EM: Anal. Calculado para $C_{17}H_{25}NO_2$: 275; encontrado: 276 $(M+H)^+$.

Etapa 2: A una solución agitada del éster intermedio (1,12 g, 2,88 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió TFA (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se concentró hasta sequedad dando un aceite amarillo claro. El aceite se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100mm; CH_3CN-H_2O-TFA al 0,1%). Las fracciones apropiadas se reunieron y se concentraron hasta sequedad a vacío. El residuo se disolvió entonces en una cantidad mínima de metanol y se aplicó en cartuchos de extracción MCX LP (2 x 6 g). Los cartuchos se aclararon con metanol (40 ml) y luego eluyó el compuesto deseado usando amoníaco 2M en metanol (50 ml). Las fracciones que contenían producto se reunieron y concentraron y el residuo se suspendió en agua. La liofilización de esta solución proporcionó el compuesto del epígrafe (0,492 g, 78%) como un sólido amarillo claro. RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 7,50 (s, 5H), 5,13 (s, 1H), 3,09 (s ancho, 2H), 2,92-2,89 (m, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,48 (s ancho, 2H). CL/EM: Anal. Calculado para $C_{13}H_{17}NO_2$: 219; encontrado: 220 $(M+H)^+$.

Cap-15



Etapa 1: 2-Bromo-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo: A una mezcla de ácido α-bromofenilacético (10,75 g, 0,050 mol), (S)-(-)-1-feniletanol (7,94 g, 0,065 mol) y DMAP (0,61 g, 5,0 mmol) en diclorometano seco (100 ml) se añadió EDCI sólido (12,46 g, 0,065 mol) todo de una vez. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente en Ar durante 18 horas y luego se

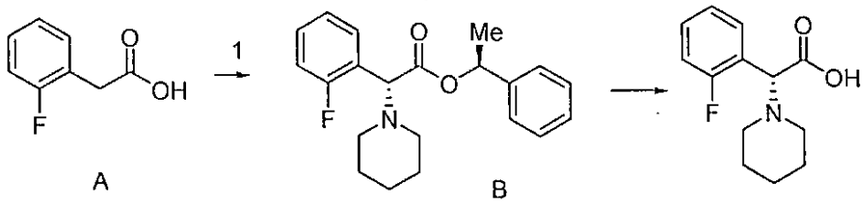
diluyó con acetato de etilo, se lavó (H_2O x 2, salmuera), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró dando un aceite amarillo pálido. La cromatografía ultrarrápida (SiO_2/ hexano-etilo acetato, 4:1) de este aceite proporcionó el compuesto del epígrafe (11,64 g, 73%) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53-7,17 (m, 10H), 5,95 (q, *J* = 6,6 Hz, 0,5H), 5,94 (q, *J* = 6,6 Hz, 0,5H), 5,41 (s, 0,5H), 5,39 (s, 0,5H), 1,58 (d, *J* = 6,6 Hz, 1,5H), 1,51 (d, *J* = 6,6 Hz, 1,5H).

Etapa 2: (R)-2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo: A una solución de 2-bromo-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo (0,464 g, 1,45 mmol) en THF (8 ml) se añadió trietilamina (0,61 ml, 4,35 mmol), seguido por yoduro de tetrabutilamonio (0,215 g, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se añadió una solución de 4-metil-4-hidroxipiperidina (0,251 g, 2,18 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se calentó a 55-60 °C (temperatura de baño de aceite) durante 4 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó entonces con acetato de etilo (30 ml), se lavó (H_2O x2, salmuera), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-60% de etilo acetato-hexano) proporcionando primero el isómero (S,R) del compuesto del epígrafe (0,306 g, 60%) como un sólido blanco y luego el correspondiente isómero (S,S)(0,120 g, 23%), también como un sólido blanco. Isómero (S,R): RMN de ^1H (CD_3OD) δ 7,51-7,45 (m, 2H), 7,41-7,25 (m, 8H), 5,85 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 2,56-2,45 (m, 2H), 2,41-2,29 (m, 2H), 1,71-1,49 (m, 4H), 1,38 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,18 (s, 3H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{22}H_{27}NO_3$: 353; encontrado: 354 $(M+H)^+$. Isómero (S,S): RMN de ^1H (CD_3OD) δ 7,41-7,30 (m, 5H), 7,20-7,14

(m, 3H), 7,06-7,00 (m, 2H), 5,85 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,51 (dt, *J* = 6,6, 3,3 Hz, 1H), 2,44-2,31 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,65-1,54 (m, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,20 (s, 3H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{22}H_{27}NO_3$: 353; encontrado: 354 $(M+H)^+$.

Etapa 3: ácido (R)-2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilacético: A una solución de (R)-2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo (0,185 g, 0,52 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió ácido trifluoracético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron seguidamente a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 20 x 100mm; CH_3CN-H_2O-TFA al 0,1%) dando el compuesto del epígrafe (como sal TFA) como un sólido azulado pálido (0,128 g, 98%). CLEM: Anal. Calculado para $C_{14}H_{19}NO_3$: 249; encontrado: 250 $(M+H)^+$.

Cap-16



A B *(R)*-Cap-16

Etapa 1: 2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-1-feniletilo: Una mezcla de ácido 2-fluorofenilacético (5,45 g, 35,4 mmol), (S)-1-feniletanol (5,62 g, 46,0 mmol), EDCI (8,82 g, 46,0 mmol) y DMAP (0,561 g, 4,60 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se concentró a continuación y el residuo se repartió con H_2O-acetato de etilo. Se separaron las fases y la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2x). Las fases

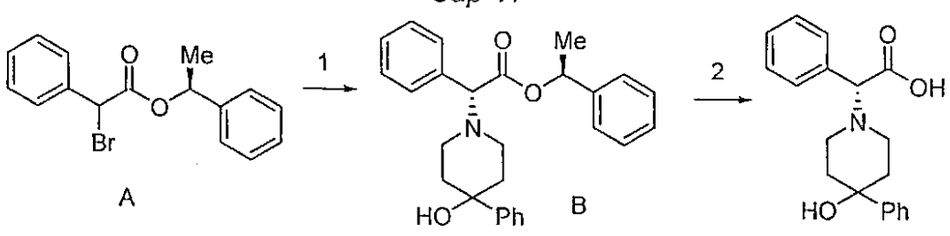
orgánicas reunidas se lavaron (H_2O, salmuera), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage/ 0-20% de acetato de etilo-hexano) proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (8,38 g, 92%). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,32 - 7,23 (m, 7H), 7,10-7,04 (m, 2), 5,85 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 1,48 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Etapa 2: 2-(2-Fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)acetato de (R)-((S)-1-feniletilo): A una solución de 2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-1-feniletilo (5,00 g, 19,4 mmol) en THF (1200 ml) a 0°C se añadió DBU (6,19 g, 40,7 mmol) y la solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente mientras se agitaba durante 30 minutos. La solución se enfrió entonces hasta -78 °C y se añadió una solución de CBr_4 (13,5 g, 40,7 mmol) en THF (100 ml) y la mezcla se dejó calentar hasta -10 °C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se separaron las fases. La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2x) y las fases orgánicas reunidas se lavaron (H_2O, salmuera), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. Al residuo se añadió piperidina (5,73 ml, 58,1 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Los volátiles se concentraron entonces a vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage/ 0-30% de éter dietílico-hexano) proporcionando una mezcla pura de diastereoisómeros (relación 2:1 por RMN de ^1H) como un aceite amarillo (2,07 g, 31%), junto con material de partida sin reaccionar (2,53 g, 51%). Otra cromatografía de la mezcla diastereomérica (Biotage/ 0-10% éter dietílico-tolueno) proporcionó el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (0,737 g, 11%). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (ddd, *J* = 9,4, 7,6, 1,8 Hz, 1H),

7,33 – 7,40 (m, 1), 7,23 – 7,23 (m, 4H), 7,02 – 7,23 (m, 4H), 5,86 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 2,39 – 2,45 (m, 4H), 1,52 – 1,58 (m, 4H), 1,40 – 1,42 (m, 1H), 1,38 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{21}H_{24}FNO_2$: 341; encontrado: 342 $(M+H)^+$.

Etapa 3: ácido (R)-2-(2-fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)acético: Una mezcla de 2-(2-fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)acetato de (R)-((S)-1-feniletilo) (0,737 g, 2,16 mmol) y $Pd(OH)_2$ al 20%/C (0,070 g) en etanol (30 ml) se sometió a hidrogenación a temperatura ambiente y presión atmosférica (globo de H_2) durante 2 horas. La solución se purgó entonces con Ar, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró a vacío. Esto proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (0,503 g, 98%). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,65 (ddd, *J* = 9,1, 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,47-7,53 (m, 1H), 7,21-7,30 (m, 2H), 3,07-3,13 (m, 4H), 1,84 (s ancho, 4H), 1,62 (s ancho, 2H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{13}H_{16}FNO_2$: 237; encontrado: 238 $(M+H)^+$.

Cap-17

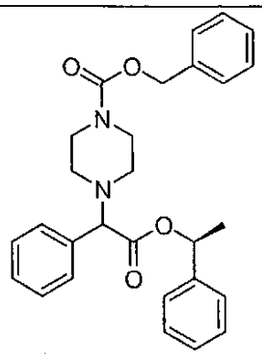


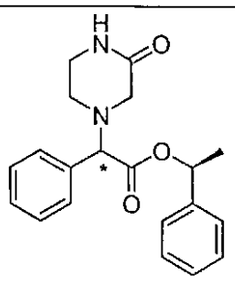
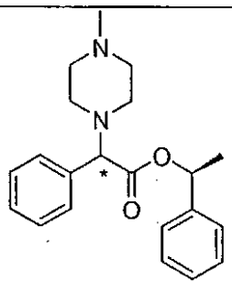
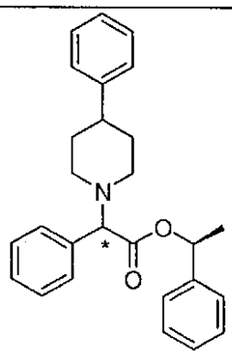
A B *(R)*-Cap-17

Etapa 1: (R)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo: A una solución de 2-bromo-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo (1,50 g, 4,70 mmol) en THF (25 ml) se añadió trietilamina (1,31 ml, 9,42 mmol), seguido por yoduro de tetrabutilamonio (0,347 g, 0,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se añadió una solución

de 4-fenil-4-hidroxipiperidina (1,00 g, 5,64 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó durante 16 horas y luego se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó (H_2O x2, salmuera), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (acetato de etilo 0-60%-hexano) proporcionando una mezcla aproximadamente 2:1 de diastereoisómeros, como se juzgó por RMN de ^1H. La separación de esos isómeros se llevó a cabo usando cromatografía de fluido supercrítico (Chiralcel OJ-H, 30 x 250mm; 20% etanol en CO_2 a 35 °C), dando primero el isómero (R) del compuesto del epígrafe (0,534 g, 27%) como un aceite amarillo y luego el isómero (S) correspondiente (0,271 g, 14%), también como un aceite amarillo. Isómero (S,R): RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,55-7,47 (m, 4H), 7,44-7,25 (m, 10H), 7,25-7,17 (m, 1H), 5,88 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,64 (dt, *J* = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,40 (dt, *J* = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,20 (dt, *J* = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 2,10 (dt, *J* = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 1,72-1,57 (m, 2H), 1,53 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{27}H_{29}NO_3$: 415; encontrado: 416 $(M+H)^+$; Isómero (S,S): RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,55-7,48 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 5H), 7,25-7,13 (m, 4H), 7,08-7,00 (m, 2H), 5,88 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,68 (dt, *J* = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,42 (dt, *J* = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,25 (dt, *J* = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 2,12 (dt, *J* = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 1,73 (dd, *J* = 13,6, 3,0 Hz, 1H), 1,64 (dd, *J* = 13,6, 3,0 Hz, 1H), 1,40 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{27}H_{29}NO_3$: 415; encontrado: 416 $(M+H)^+$.

Los ésteres siguientes se prepararon de una forma similar.

Intermedio-17a		Diastereómero 1: RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,36 (d, *J*=6,41 Hz, 3H) 2,23 - 2,51 (m, 4H) 3,35 (s, 4H) 4,25 (s, 1H) 5,05 (s, 2H) 5,82 (d, *J*=6,71 Hz, 1H) 7,15 - 7,52 (m, 15H). CLEM: Análisis calculado para: $C_{28}H_{30}N_2O_4$ 458,22; Encontrado: 459,44 $(M+H)^+$. Diastereómero 2: RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,45 (d, *J*=6,71 Hz, 3H) 2,27 - 2,44 (m, 4H) 3,39 (s, 4H) 4,23 (s, 1H) 5,06 (s, 2H) 5,83 (d, *J*=6,71 Hz, 1H) 7,12 (dd, *J*=6,41, 3,05 Hz, 2H) 7,19 - 7,27 (m, 3H) 7,27 - 7,44 (m, 10H). CLEM: Análisis calculado para: $C_{28}H_{30}N_2O_4$ 458,22; Encontrado: 459,44 $(M+H)^+$.

Intermedio -17b		Diastereómero 1: T_R = 11,76 min (Condición II); CLEM: Análisis calculado para: $C_{20}H_{22}N_2O_3$ 338,16 Encontrado: 339,39 $(M+H)^+$; Diastereómero 2: T_R = 10,05 min (Condición II); CLEM: Análisis calculado para: $C_{20}H_{22}N_2O_3$ 338,16; Encontrado: 339,39 $(M+H)^+$.
Intermedio -17c		Diastereómero 1: T_R = 4,55 min (Condición I); CLEM: Análisis calculado para: $C_{21}H_{26}N_2O_2$ 338,20 Encontrado: 339,45 $(M+H)^+$; Diastereómero 2: T_R = 6,00 min (Condición I); CLEM: Análisis calculado para: $C_{21}H_{26}N_2O_2$ 338,20 Encontrado: 339,45 $(M+H)^+$.
Intermedio -17d		Diastereómero 1: T_R = 7,19 min (Condición I); CLEM: Análisis calculado para: $C_{27}H_{29}NO_2$ 399,22 Encontrado: 400,48 $(M+H)^+$; Diastereómero 2: T_R = 9,76 min (Condición I); CLEM: Análisis

		calculado para: $C_{27}H_{29}NO_2$ 399,22 Encontrado: 400,48 $(M+H)^+$.

Condiciones de SFC quiral para determinar el tiempo de retención

Condición I

Columna: Columna Chiralpak AD-H, 4,62X250 mm, 5μm

Disolventes: 90% de CO_2 - metanol al 10% con DEA al 0,1%

Temp: 35 °C

Presión: 15 MPa

Caudal: 2,0 ml/min.

UV controlado a 220 nm

Inyección: 1,0 mg/3 ml de metanol

Condición II

Columna: Columna Chiralcel OD-H, 4,62X250 mm, 5μm

Disolventes: 90% de CO_2 - metanol al 10% con DEA al 0,1%

Temp: 35 °C

Presión: 15 MPa

Caudal: 2,0 ml/min.

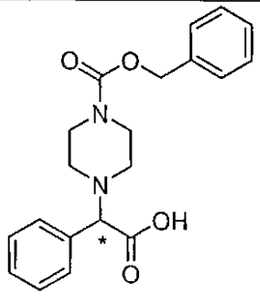
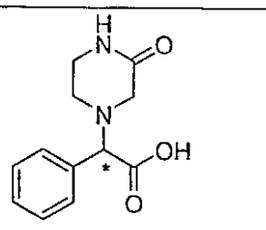
UV controlado a 220 nm

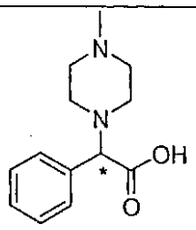
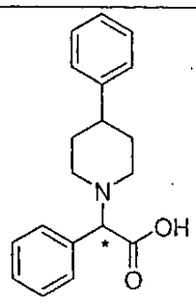
Inyección: 1,0 mg/ml de metanol

Cap-17, Etapa 2: ácido (R)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-2-

fenilacético: A una solución de (R)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo (0,350 g, 0,84 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió ácido trifluoracético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron seguidamente a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 20 x 100mm; CH_3CN-H_2O-TFA al 0,1%) dando el compuesto del epígrafe (como sal TFA) como un sólido blanco (0,230 g, 88%). CLEM: Anal. Calculado para $C_{19}H_{21}NO_3$: 311,15; encontrado: 312 $(M+H)^+$.

Los siguientes ácidos carboxílicos se prepararon en forma ópticamente pura de una forma similar:

Cap-17a		T_R = 2,21 (Condición II); RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,20 - 2,35 (m, 2H) 2,34 - 2,47 (m, 2H) 3,37 (s, 4H) 3,71 (s, 1H) 5,06 (s, 2H) 7,06 - 7,53 (m, 10H). CLEM: Análisis calculado para: $C_{20}H_{22}N_2O_4$ 354,16; Encontrado: 355,38 $(M+H)^+$.
Cap-17b		T_R = 0,27 (Condición III); CLEM: Análisis calculado para: $C_{12}H_{14}N_2O_3$ 234,10; Encontrado: 235,22 $(M+H)^+$.

Cap-17c		T_R = 0,48 (Condición II); CLEM: Análisis calculado para: $C_{13}H_{18}N_2O_2$ 234,14; Encontrado: 235,31 $(M+H)^+$.
Cap-17d		T_R = 2,21 (Condición I); CLEM: Análisis calculado para: $C_{19}H_{21}NO_2$ 295,16; Encontrado: 296,33 $(M+H)^+$.

Condiciones de CLEM para determinar el tiempo de retención

Condición I

Columna: Phenomenex-Luna 4,6 X 50 mm S10

% Inicial de B = 0

% Final de B = 100

Tiempo de gradiente = 4 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de onda = 220

Disolvente A = metanol al 10% - H_2O al 90% - TFA al 0,1%

Disolvente B = metanol al 90% - H_2O al 10% - TFA al 0,1%

Condición II

Columna: Waters-Sunfire 4,6 X 50 mm S5

% Inicial de B = 0

% Final de B = 100

Tiempo de gradiente = 2 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de onda = 220

Disolvente A = metanol al 10% - H_2O al 90% - TFA al 0,1%

Disolvente B = metanol al 90% - H_2O al 10% - TFA al 0,1%

Condición III

Columna: Phenomenex 10µ 3,0 X 50 mm

% Inicial de B = 0

% Final de B = 100

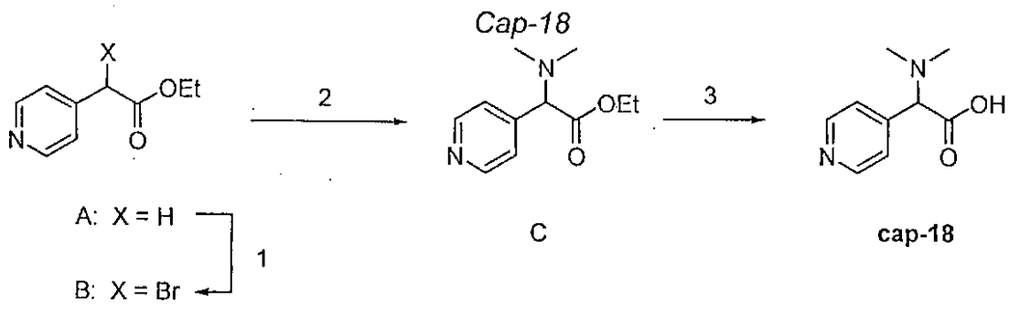
Tiempo de gradiente = 2 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de onda = 220

Disolvente A = metanol al 10% - H_2O al 90% - TFA al 0,1%

Disolvente B = metanol al 90% - H_2O al 10% - TFA al 0,1%



Etapa 1: 2-(4-piridil)-2-bromoacetato de (R,S)-etilo: A una solución de 4-piridilacetato de etilo (1,00 g, 6,05 mmol) en THF seco (150 ml) a 0 °C en argón se añadió DBU (0,99 ml, 6,66 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se enfrió hasta -78 °C.

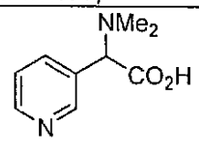
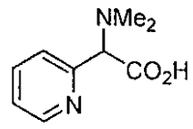
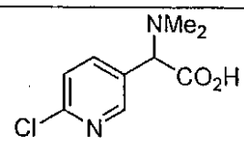
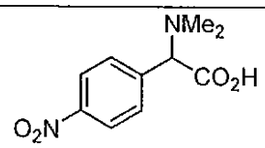
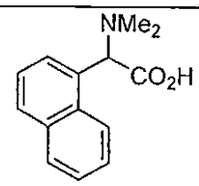
A esta mezcla se añadió CBr_4 (2,21 g, 6,66 mmol) y se continuó agitando a -78 °C durante 2 horas. Seguidamente la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó (salmuera), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío. El aceite amarillo resultante se purificó inmediatamente por cromatografía ultrarrápida (SiO_2/ hexano-acetato de etilo, 1:1) proporcionando el compuesto del epígrafe (1,40 g, 95%) como un aceite amarillo algo estable. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 2H), 5,24 (s, 1H), 4,21-4,29 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM: Anal. Calculado para $C_9H_{10}BrNO_2$: 242, 244; encontrado: 243, 245 $(M+H)^+$.

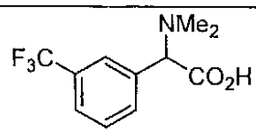
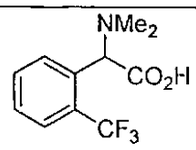
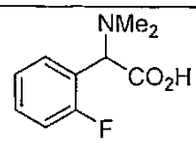
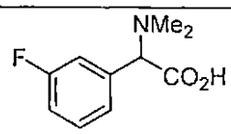
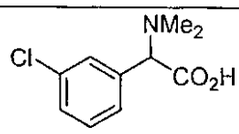
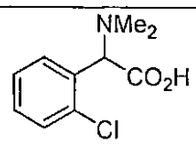
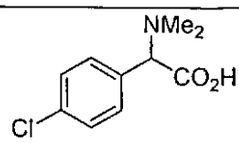
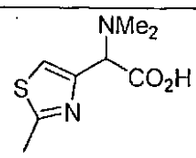
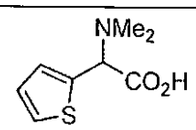
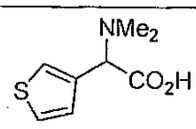
Etapa 2: 2-(4-piridil)-2-(N,N-dimetilamino)acetato de (R,S)-etilo: A una solución de 2-(4-piridil)-2-bromoacetato de (R,S)-etilo (1,40 g, 8,48 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente se añadió dimetilamina (2M en THF, 8,5 ml, 17,0 mmol). Después de completarse la reacción (que se juzgó por cromatografía en capa fina) los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna Biotage, 40+M SiO_2; 50%-100% de acetato de etilo-hexano) proporcionando el compuesto del epígrafe (0,539 g, 31%) como un aceite amarillo claro. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,92 (s, 1H), 2,27 (s, 6H), 1,22 (t, J = 7,0 Hz). CLEM: Anal. Calculado para $C_{11}H_{16}N_2O_2$: 208; encontrado: 209 $(M+H)^+$.

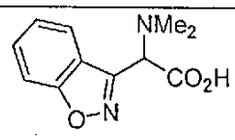
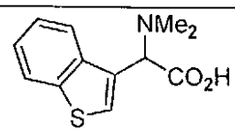
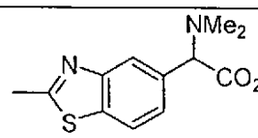
Etapa 3: ácido (R,S)-2-(4-piridil)-2-(N,N-dimetilamino)acético: A una solución de 2-(4-piridil)-2-(N,N-dimetilamino)acetato de (R,S)-etilo (0,200 g, 0,960 mmol) en una mezcla de THF-metanol-H_2O (1:1:1, 6 ml) se añadió LiOH en polvo (0,120 g, 4,99 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó

durante 3 horas y luego se acidificó hasta pH 6 usando HCl 1N. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo y luego se liofilizó dando el diclorhidrato del compuesto del epígrafe como un sólido amarillo (que contenía LiCl). El producto se usó como tal en las posteriores etapas. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,56 (s, 1H), 2,21 (s, 6H).

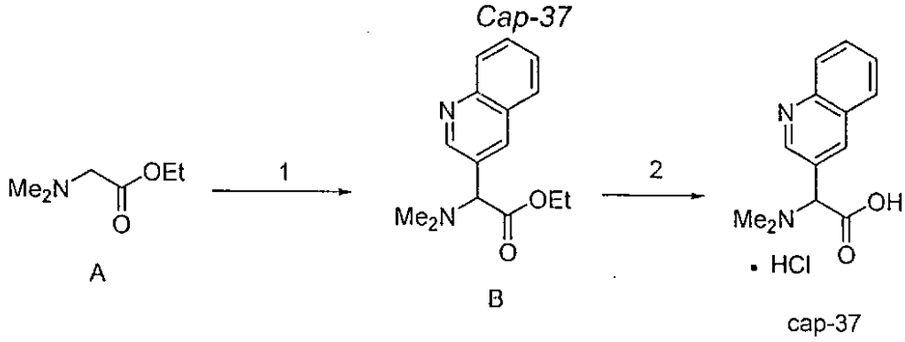
Los siguientes ejemplos se prepararon de una forma similar usando el procedimiento descrito antes;

Cap-19		CLEM: Anal. Calculado para $C_9H_{12}N_2O_2$: 180; encontrado: 181 $(M+H)^+$.
Cap-20		CLEM: sin ionización. RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 7,84 (t aparente, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (t aparente, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 2,60 (s, 6H).
Cap-21		CLEM: Anal. Calculado para $C_9H_{11Cl}N_2O_2$: 214, 216; encontrado: 215, 217 $(M+H)^+$.
Cap-22		CLEM: Anal. Calculado para $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; encontrado: 225 $(M+H)^+$.
Cap-23		CLEM: Anal. Calculado para $C_{14}H_{15}NO_2$: 229; encontrado: 230 $(M+H)^+$.

Cap-24		CLEM: Anal. Calculado para $C_{11}H_{12}F_3NO_2$: 247; encontrado: 248 $(M+H)^+$.
Cap-25		CLEM: Anal. Calculado para $C_{11}H_{12}F_3NO_2$: 247; encontrado: 248 $(M+H)^+$.
Cap-26		CLEM: Anal. Calculado para $C_{10}H_{12}FNO_2$: 197; encontrado: 198 $(M+H)^+$.
Cap-27		CLEM: Anal. Calculado para $C_{10}H_{12}FNO_2$: 247; encontrado: 248 $(M+H)^+$.
Cap-28		CLEM: Anal. Calculado para $C_{10}H_{12}ClNO_2$: 213; encontrado: 214 $(M+H)^+$.
Cap-29		CLEM: Anal. Calculado para $C_{10}H_{12}ClNO_2$: 213; encontrado: 214 $(M+H)^+$.
Cap-30		CLEM: Anal. Calculado para $C_{10}H_{12}ClNO_2$: 213; encontrado: 214 $(M+H)^+$.
Cap-31		CLEM: Anal. Calculado para $C_8H_{12}N_2O_2S$: 200; encontrado: 201 $(M+H)^+$.
Cap-32		CLEM: Anal. Calculado para $C_8H_{11}NO_2S$: 185; encontrado: 186 $(M+H)^+$.
Cap-33		CLEM: Anal. Calculado para $C_8H_{11}NO_2S$: 185; encontrado: 186 $(M+H)^+$.

Cap-34		CLEM: Anal. Calculado para $C_{11}H_{12}N_2O_3$: 220; encontrado: 221 $(M+H)^+$.
Cap-35		CLEM: Anal. Calculado para $C_{12}H_{13}NO_2S$: 235; encontrado: 236 $(M+H)^+$.
Cap-36		CLEM: Anal. Calculado para $C_{12}H_{14}N_2O_2S$: 250; encontrado: 251 $(M+H)^+$.

Cap-37

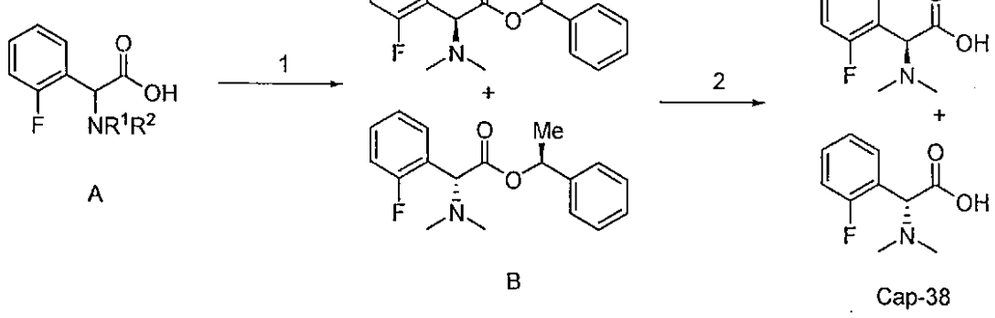


Etapa 1: 2-(quinolin-3-il)-2-(N,N-dimetilamino)-acetato de (R,S)-etilo: Una mezcla de N,N-dimetilaminoacetato de etilo (0,462 g, 3,54 mmol), K_3PO_4 (1,90 g, 8,95 mmol), $Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$ (0,090 g, 0,176 mmol) y tolueno (10 ml) se desgasificó con una corriente de burbujas de Ar durante 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó entonces a 100 °C durante 12 horas, después de lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en H_2O. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x) y las fases orgánicas reunidas se lavaron (H_2O, salmuera), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó primero por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100mm; CH_3CN-H_2O-5 mM NH_4OAc) y luego por cromatografía ultrarrápida (SiO_2/ hexano-acetato de etilo, 1:1) proporcionando el compuesto

del epígrafe (0,128 g, 17%) como un aceite naranja. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,03-8,01 (m, 2H), 7,77 (ddd, *J* = 8,3, 6,8, 1,5 Hz, 1H), 7,62 (ddd, *J* = 8,3, 6,8, 1,5 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,13 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,15 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{15}H_{18}N_2O_2$: 258; encontrado: 259 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Ácido (R,S) 2-(quinolin-3-il)-2-(N,N-dimetilamino)acético: Se calentó una mezcla de 2-(quinolin-3-il)-2-(N,N-dimetilamino)acetato de (R,S)-etilo (0,122 g, 0,472 mmol) y HCl 6M (3 ml) a 100 °C durante 12 horas. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando el diclorhidrato del compuesto del epígrafe (0,169 g, >100%) como una espuma amarillo claro. El material sin purificar se usó en las etapas siguientes sin purificación adicional. CLEM: Anal. Calculado para $C_{13}H_{14}N_2O_2$: 230; encontrado: 231 $(M+H)^+$.

Cap-38



Etapa 1: 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (R)-((S)-1-feniletilo) y 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-((S)-1-feniletil): A una mezcla de ácido (RS)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acético (2,60 g, 13,19 mmol), DMAP (0,209 g, 1,71 mmol) y (S)-1-feniletanol (2,09 g, 17,15 mmol) en CH_2Cl_2

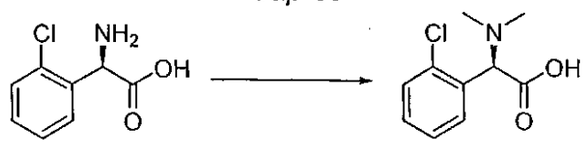
(40 ml) se añadió EDCI (3,29 g, 17,15 mmol) y la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se eliminó entonces a vacío y el residuo se repartió con acetato de etilo-H_2O. Se separaron las fases; la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2x) y las fases orgánicas reunidas se lavaron (H_2O, salmuera), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage/ 0-50% de éter dietílico-hexano). La mezcla diastereomérica pura resultante se separó entonces por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100mm; CH_3CN-H_2O-TFA al 0,1%) dando primero (R)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-1-fenetilo (0,501 g, 13%) y luego (S)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)-acetato de (S)-1-fenetilo (0,727 g. 18%), ambas como sus sales TFA. isómero (S,R): RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,65 - 7,70 (m, 1H), 7,55-7,60 (ddd, J = 9,4, 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 5H), 6,04 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 2,84 (s, 6H), 1,43 (d, J = 6,5 Hz, 3H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{18}H_{20}FNO_2$: 301; encontrado: 302 $(M+H)^+$; isómero (S,S): RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,58-7,63 (m, 1H), 7,18-7,31 (m, 6H), 7,00 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 2H), 6,02 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 2,88 (s, 6H), 1,54 (d, J = 6,5 Hz, 3H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{18}H_{20}FNO_2$: 301; encontrado: 302 $(M+H)^+$.

Etapa 2: ácido (R)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acético: Una mezcla de 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (R)-((S)-1-feniletilo), sal TFA (1,25 g, 3,01 mmol) y 20% de $Pd(OH)_2/C$ (0,125 g) en etanol (30 ml) se sometió a hidrogenación a temperatura ambiente y presión atmosférica (globo de H_2) durante 4 horas. La solución se purgó entonces con Ar, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró a vacío. Esto dio el compuesto del

epígrafe como un sólido incoloro (0,503 g, 98%). RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,53-7,63 (m, 2H), 7,33-7,38 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 2,86 (s, 6H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{10}H_{12}FNO_2$: 197; encontrado: 198 $(M+H)^+$.

El isómero S se podía obtener a partir de 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-((S)-1-feniletilo), sal TFA de una forma similar.

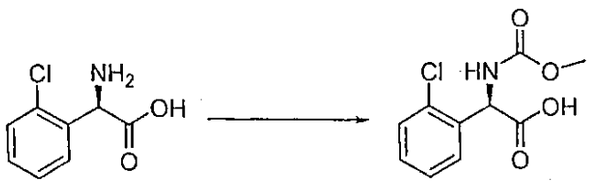
Cap-39



cap-39

Una mezcla de (R)-(2-clorofenil)glicina (0,300 g, 1,62 mmol), formaldehído (solución acuosa al 35%, 0,80 ml, 3,23 mmol) y 20% de $Pd(OH)_2/C$ (0,050 g) se sometió a hidrogenación a temperatura ambiente y presión atmosférica (globo de H_2) durante 4 horas. La solución se purgó entonces con Ar, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100mm; CH_3CN-H_2O-TFA al 0,1%) dando la sal TFA del compuesto del epígrafe ácido (R)-2-(dimetilamino)-2-(2-clorofenil)acético como un aceite incoloro (0,290 g, 55%). RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,59-7,65 (m, 2H), 7,45-7,53 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 2,87 (s, 6H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{10}H_{12}ClNO_2$: 213; encontrado: 214 $(M+H)^+$.

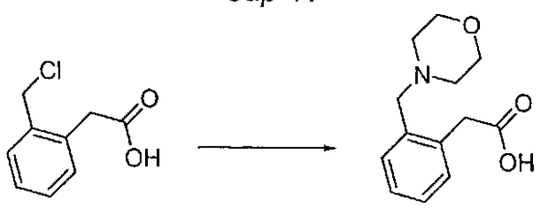
Cap-40



cap-40

A una solución enfriada en hielo de (R)-(2-clorofenil)glicina (1,00 g, 5,38 mmol) y NaOH (0,862 g, 21,6 mmol) en H_2O (5,5 ml) se añadió cloroformiato de metilo (1,00 ml, 13,5 mmol) gota a gota. La mezcla se dejó agitando a 0 °C durante 1 hora y luego se acidificó mediante la adición de HCl concentrado (2,5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x) y la fase orgánica reunida se lavó (H_2O, salmuera), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío dando el compuesto del epígrafe ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(2-clorofenil)acético como una espuma amarillo-naranja (1,31 g, 96%). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,39 – 7,43 (m, 2H), 7,29 – 7,31 (m, 2H), 5,69 (s, 1H), 3,65 (s, 3H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{10}H_{10}ClNO_4$: 243; encontrado: 244 $(M+H)^+$.

Cap-41

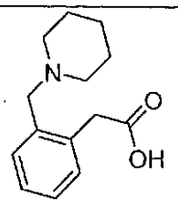
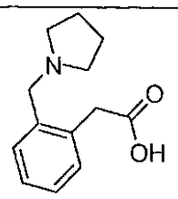
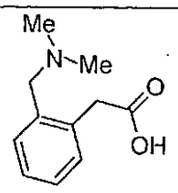
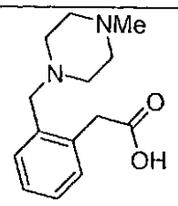


cap-41

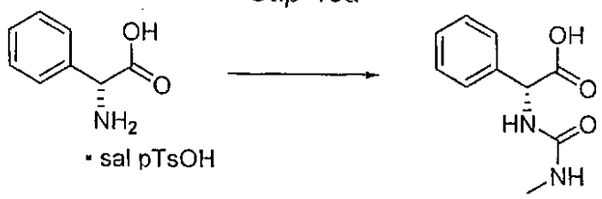
A una suspensión de ácido 2-(2-(clorometil)fenil)acético (2,00 g, 10,8 mmol) en THF (20 ml) se añadió morfolina (1,89 g, 21,7 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó entonces con acetato de etilo y se extrajo con H_2O (2x). La fase acuosa se

liofilizó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage/ 0-10% de metanol-CH_2Cl_2) dando el compuesto del epígrafe ácido 2-(2-(morfolinometil)fenil)acético como un sólido incoloro (2,22 g, 87%). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,37-7,44 (m, 3H), 7,29-7,33 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,83 (s ancho, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,14 (s ancho, 4H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{13}H_{17}NO_3$: 235; encontrado: 236 $(M+H)^+$.

Los siguientes ejemplos se prepararon de igual modo usando el procedimiento descrito para Cap-41:

Cap-42		CLEM: Anal. Calculado para $C_{14}H_{19}NO_2$: 233; encontrado: 234 $(M+H)^+$.
Cap-43		CLEM: Anal. Calculado para $C_{13}H_{17}NO_2$: 219; encontrado: 220 $(M+H)^+$.
Cap-44		CLEM: Anal. Calculado para $C_{11}H_{15}NO_2$: 193; encontrado: 194 $(M+H)^+$.
Cap-45		CLEM: Anal. Calculado para $C_{14}H_{20}N_2O_2$: 248; encontrado: 249 $(M+H)^+$.

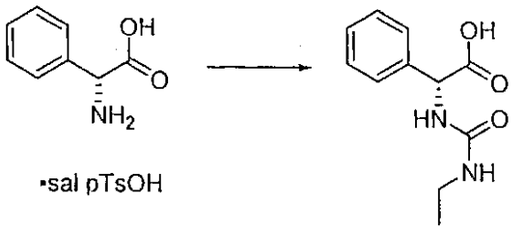
Cap-45a



Cap-45a

Se añadió HMDS (1,85 ml, 8,77 mmol) a una suspensión de p-toluenosulfonato del ácido (R)-2-amino-2-fenilacético (2,83 g, 8,77 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió isocianato de metilo (0,5 g, 8,77 mmol) en una porción continuando la agitación durante 30 minutos. La reacción se inactivó mediante adición de H_2O (5 ml) y se filtró el precipitado resultante, se lavó con H_2O y n-hexanos, y se secó a vacío. Se recuperó ácido (R)-2-(3-metilureido)-2-fenilacético (1,5 g; 82 %) como un sólido blanco y se usó sin purificación adicional. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,54 (d, *J*=4,88 Hz, 3H) 5,17 (d, *J*=7,93 Hz, 1H) 5,95 (q, *J*=4,48 Hz, 1H) 6,66 (d, *J*=7,93 Hz, 1H) 7,26 - 7,38 (m, 5H) 12,67 (s, 1H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{10}H_{12}N_2O_3$ 208,08 encontrado 209,121 $(M+H)^+$; HPLC Phenomenex C-18 3,0 x 46 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento 1 minuto, A = 90% de agua, 10% de metanol, 0,1% de TFA, B = 10% de agua, 90% de metanol, 0,1% de TFA, T_R = 1,38 min, índice de homogeneidad 90 %.

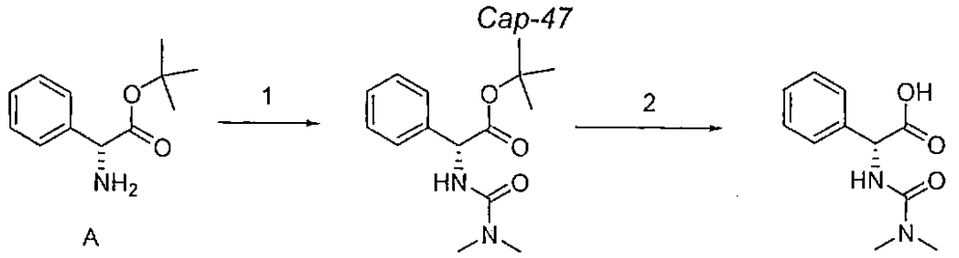
Cap-46



cap-46

El producto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap*-45a. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,96 (t, *J*=7,17 Hz, 3H) 2,94 - 3,05 (m, 2H) 5,17 (d, *J*=7,93 Hz, 1H) 6,05 (t, *J*=5,19 Hz, 1H) 6,60 (d, *J*=7,63 Hz, 1H) 7,26 - 7,38 (m, 5H) 12,68 (s, 1H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{11}H_{14}N_2O_3$ 222,10 encontrado 223,15 $(M+H)^+$.

HPLC XTERRA C-18 3,0 x 506 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento 1 minuto, A = 90% de agua, 10% de metanol, 0,2% H_3PO_4, B = 10% de agua, 90% de metanol, 0,2% H_3PO_4, T_R = 0,87 min, índice de homogeneidad 90 %.



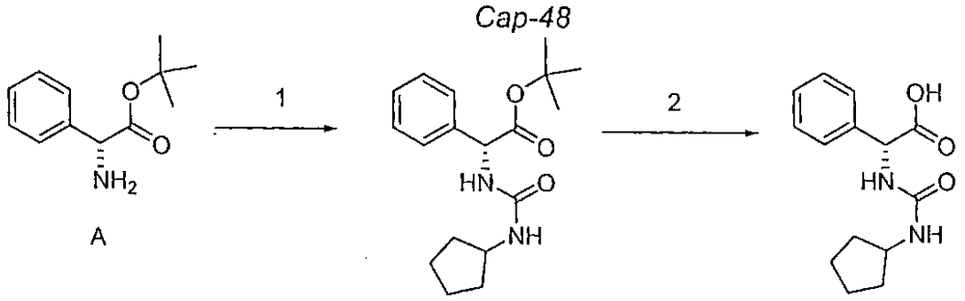
A B Cap-47

Etapa 1: 2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo: A una solución agitada de (R)-terc–butil-2-amino-2-fenilacetato (1,0 g, 4,10 mmol) y base de Hunig (1,79 ml, 10,25 mmol) en DMF (40 ml) se añadió cloruro de dimetilcarbamoílo (0,38 ml, 4,18 mmol) gota a gota durante 10 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la reacción se

concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con H_2O, HCl ac. 1N y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo 2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo como un sólido blanco (0,86 g; 75%) y se usó sin purificación posterior. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,33 (s, 9H) 2,82 (s, 6H) 5,17 (d, *J*=7,63 Hz, 1H) 6,55 (d, *J*=7,32 Hz, 1H) 7,24 - 7,41 (m, 5H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{15}H_{22}N_2O_3$ 278,16 encontrado 279,23 $(M+H)^+$; HPLC Phenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 4 minutos, tiempo de mantenimiento 1 minuto, A = 90% de agua, 10% de metanol, 0,1% de TFA, B = 10% de agua, 90% de metanol, 0,1% de TFA, T_R = 2,26 min, índice de homogeneidad 97%.

Etapa 2: ácido (R)-2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacético: A una solución agitada de 2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacetato de ((R)-terc-butilo (0,86 g, 3;10 mmol) en CH_2Cl_2 (250 ml) se añadió TFA (15 ml) gota a gota y la solución resultante se agitó a ta durante 3 horas. El compuesto deseado precipitó entonces en solución con una mezcla de EtOAC:Hexanos (5:20), se separó por filtración y se secó a presión reducida. Se aisló ácido (R)-2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacético como un sólido blanco (0,59g, 86%) y se usó sin purificación posterior. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,82 (s, 6H) 5,22 (d, *J*=7,32 Hz, 1H) 6,58 (d, *J*=7,32 Hz, 1H) 7,28 (t, *J*=7,17 Hz, 1H) 7,33 (t, *J*=7,32 Hz, 2H) 7,38 - 7,43 (m, 2H) 12,65 (s, 1H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{11}H_{14}N_2O_3$: 222,24; encontrado: 223,21 $(M+H)^+$. HPLC XTERRA C-18 3,0 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento 1 minuto, A = 90% de agua, 10% de metanol, 0,2% H_3PO_4, B = 10% de agua, 90% de metanol, 0,2% H_3PO_4, T_R = 0,75 min, índice de homogeneidad 93%.

Cap-48



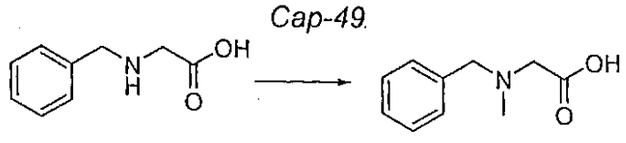
A B Cap-48

Etapa 1: 2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo: A una solución agitada de clorhidrato del ácido (R)-2-amino-2-fenilacético (1,0 g, 4,10 mmol) y base de Hunig (1,0 ml, 6,15 mmol) en DMF (15 ml) se añadió isocianato de ciclopentilo (0,46 ml, 4,10 mmol) gota a gota y durante 10 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se suspendió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con H_2O y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo 2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo como un aceite opaco (1,32 g; 100 %) y se usó sin purificación posterior. RMN de ^1H (500 MHz, CD_3Cl-D) δ ppm 1,50 - 1,57 (m, 2H) 1,58 - 1,66 (m, 2H) 1,87 - 1,97 (m, 2H) 3,89 - 3,98 (m, 1H) 5,37 (s, 1H) 7,26 - 7,38 (m, 5H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{18}H_{26}N_2O_3$ 318,19 encontrado 319,21 $(M+H)^+$; HPLC XTERRA C-18 3,0 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 4 minutos, tiempo de mantenimiento 1 minuto, A = 90% de agua, 10% de metanol, 0,1% de TFA, B = 10% de agua, 90% de metanol, 0,1% de TFA, T_R = 2,82 min, índice de homogeneidad 96%.

Etapa 2: Ácido (R)-2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacético: A una solución agitada de 2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo (1,31 g, 4,10 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) se añadió TFA (4 ml) y trietilsilano (1,64 ml; 10,3

mmol) gota a gota, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el producto bruto se recristalizó en acetato de etilo/pentanos proporcionando ácido (R)-2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacético como un sólido blanco (0,69 g, 64%). RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,17 - 1,35 (m, 2H) 1,42 - 1,52 (m, 2H) 1,53 - 1,64 (m, 2H) 1,67 - 1,80 (m, 2H) 3,75 - 3,89 (m, 1H) 5,17 (d, *J*=7,93 Hz, 1H) 6,12 (d, *J*=7,32 Hz, 1H) 6,48 (d, *J*=7,93 Hz, 1H) 7,24 - 7,40 (m, 5H) 12,73 (s, 1H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{14}H_{18}N_2O_3$: 262,31; encontrado: 263,15 $(M+H)^+$. HPLC XTERRA C-18 3,0 x 50 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento 1 minuto, A = 90% de agua, 10% de metanol, 0,2% H_3PO_4, B = 10% de agua, 90% de metanol, 0,2% H_3PO_4, T_R = 1,24 min, índice de homogeneidad 100%.

Cap-49

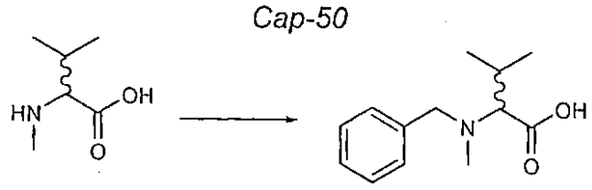


cap-49

A una solución agitada de ácido 2-(bencilamino)acético (2,0 g, 12,1 mmol) en ácido fórmico (91 ml) se añadió formaldehído (6,94 ml, 93,2 mmol). Después de cinco horas a 70 °C, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta 20 ml y precipitó un sólido blanco. Después de filtrar, las aguas madres se recogieron y se concentró además a presión reducida proporcionando el producto bruto. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa (Xterra 30 X 100 mm, detección a 220 nm, Caudal 35 ml/min, 0 a 35% de B durante 8 min; A = 90% de agua, 10 % de metanol, 0,1% de TFA, B = 10% de agua, 90 % de metanol, 0,1% de TFA) proporcionó el compuesto del

epígrafe ácido 2-(bencil(metil)-amino)acético como su sal TFA (723 mg, 33%) como una cera incolora. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,75 (s, 3H) 4,04 (s, 2H) 4,34 (s, 2H) 7,29 - 7,68 (m, 5H). CLEM: Análisis calculado para: $C_{10}H_{13}NO_2$ 179,09; Encontrado: 180,20 $(M+H)^+$.

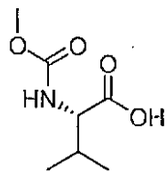
Cap-50



Cap-50

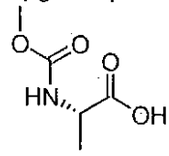
A una solución agitada de ácido 3-metil-2-(metilamino)butanoico(0,50 g, 3,81 mmol) en agua (30 ml) se añadió K_2CO_3 (2,63 g, 19,1 mmol) y cloruro de bencilo (1,32 g, 11,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2) y la fase acuosa se concentró a presión reducida proporcionando el producto bruto que se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Xterra 30 x 100mm, detección a 220 nm, Caudal 40 ml/min, 20 a 80% de B durante 6 min; A = 90% de agua, 10 % de metanol, 0,1% de TFA, B = 10% de agua, 90 % de metanol, 0,1% de TFA) proporcionando ácido 2-(bencil(metil)amino)-3-metilbutanoico, sal TFA (126 mg, 19%) como una cera incolora. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,98 (d, 3H) 1,07 (d, 3H) 2,33 - 2,48 (m, 1H) 2,54 - 2,78 (m, 3H) 3,69 (s, 1H) 4,24 (s, 2H) 7,29 - 7,65 (m, 5H). CLEM: Análisis calculado para: $C_{13}H_{19}NO_2$ 221,14; Encontrado: 222,28 $(M+H)^+$.

Cap-51



Se añadió Na_2CO_3 (1,83g, 17,2 mmol) a una solución de NaOH (33 ml de 1M/H_2O, 33 mmol) de L-valina (3,9 g, 33,29 mmol) y la solución resultante se enfrió con baño de hielo-agua. Se añadió gota a gota durante 15 minutos cloroformiato de metilo (2,8 ml, 36,1 mmol), se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,25 horas. La mezcla de reacción se lavó con éter (50 ml, 3x), y la fase acuosa se enfrió con un baño de hielo-agua y se acidificó con HCl concentrado hasta un pH de 1-2, y se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml, 3x). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a vacío proporcionando *Cap*-51 como un sólido blanco (6 g). RMN de ^1H para el rotámero dominante (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 12,54 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,6, 1H), 3,84 (dd, J = 8,4, 6,0, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 0,87 (m, 6H). EMAR: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_7H_{14}NO_4$: 176,0923; encontrado 176,0922.

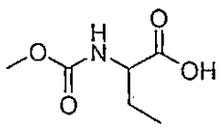
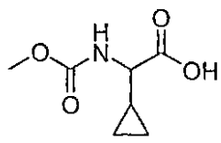
Cap-52 (Igual que Cap-12)

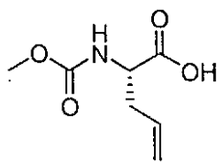
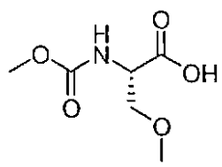
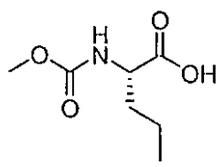
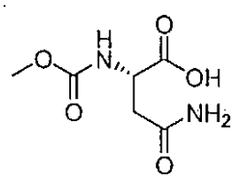
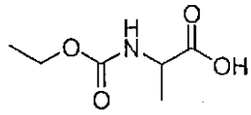


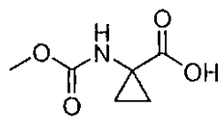
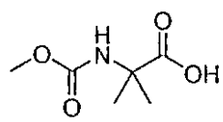
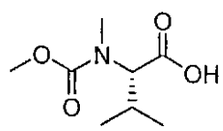
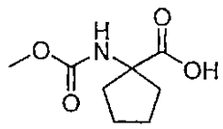
Cap-52 se sintetizó a partir de L-alanina de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de *Cap*-51. Con fines caracterizadores, se purificó una porción del material bruto por una HPLC de fase inversa (H_2O/metanol/TFA) proporcionando *Cap*-52 como un aceite incoloro viscoso. RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 12,49 (s ancho, 1H), 7,43 (d, J

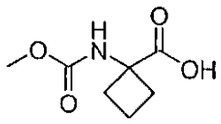
= 7,3, 0,88H), 7,09 (s ancho aparente, 0,12H), 3,97 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 7,3, 3H).

Cap-53 a -64 se prepararon a partir de materiales partida apropiados de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de *Cap*-51, con las modificaciones indicadas si las hubiera.

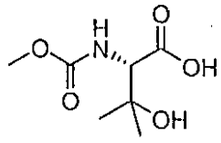
Cap	Estructura	Datos
Cap-53a: (R) *Cap-53b*: (S)		RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,51 (s ancho, 1H), 7,4 (d, *J* = 7,9, 0,9H), 7,06 (s ap., 0,1H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,62-1,54 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 7,3, 3H). T_R = 0,77 minutos (Cond. II); CL/EM: Anal. Calculado para $[M+Na]^+$ $C_6H_{11}NNaO_4$: 184,06; encontrado 184,07. EMAR Calculado para $[M+Na]^+$ $C_6H_{11}NNaO_4$: 184,0586; encontrado 184,0592.
Cap-54a: (R) *Cap-54b*: (S)		RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,48 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,6, 0,9H), 7,25 (s ap., 0,1H), 3,52 (s, 3H), 3,36-3,33 (m, 1H), 1,10-1,01 (m, 1H), 0,54-0,49 (m, 1H), 0,46-0,40 (m, 1H), 0,39-0,35 (m, 1H), 0,31-0,21 (m, 1H). EMAR Calculado para $[M+H]^+$ $C_7H_{12}NO_4$: 174,0766; encontrado 174,0771

Cap-55		RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,62 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,2, 0,9H), 7,07 (s ap., 0,1H), 5,80-5,72 (m, 1H), 5,10 (d, *J* = 17,1, 1H), 5,04 (d, *J* = 10,4, 1H), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,47-2,42 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 1H).
Cap-56		RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,75 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,3, 0,9H), 6,96 (s ap., 0,1H), 4,20-4,16 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,24 (s, 3H).
Cap-57		RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,50 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 7,7, 0,08H), 7,40 (d, *J* = 7,9, 0,76H), 7,19 (d, *J* = 8,2, 0,07H), 7,07 (d, *J* = 6,7, 0,09H), 4,21-4,12 (m, 0,08H), 4,06-3,97 (m, 0,07H), 3,96-3,80 (m, 0,85H), 3,53 (s, 3H), 1,69-1,51 (m, 2H), 1,39-1,26 (m, 2H), 0,85 (t, *J* = 7,4, 3H). CL (Cond. II): T_R = 1,39 CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_7H_{14}NO_4$: 176,09; encontrado 176,06.
Cap-58		RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,63 (s ancho, 1H), 7,35 (s,1H), 7,31 (d, *J* = 8,2, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,54(dd, *J* = 15,5, 5,4, 1H), 2,43 (dd, *J* = 15,6, 8,0, 1H). T_R = 0,16 min (Cond. II); CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_6H_{11}N_2O_5$: 191,07; encontrado 191,14.
Cap-59a: (R) *Cap-59b*: (S)		RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,49 (s ancho, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,3, 0,89H), 7,04 (s ancho, 0,11H), 4,00-3,95

		(m, 3H), 1,24 (d, J = 7,3, 3H), 1,15 (t, J = 7,2, 3H). EMAR: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_6H_{12}NO_4$: 162,0766; encontrado 162,0771.
Cap-60		El material bruto se purificó con una HPLC de fase inversa (H_2O/MeOH/TFA) proporcionando un aceite viscoso incoloro que cristalizó en un sólido blanco al exponerse a alto vacío. RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,38 (s ancho, 1H), 7,74 (s, 0,82H), 7,48 (s, 0,18H), 3,54/3,51 (dos s, 3H), 1,30 (m, 2H), 0,98 (m, 2H). EMAR: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_6H_{10}NO_4$: 160,0610; encontrado 160,0604.
Cap-61		RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,27 (s ancho, 1H), 7,40 (s ancho, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,32 (s, 6H). EMAR: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_6H_{12}NO_4$: 162,0766; encontrado 162,0765.
Cap-62		RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,74 (s ancho, 1H), 4,21 (d, J = 10,3, 0,6H), 4,05 (d, J = 10,0, 0,4H), 3,62/3,60 (dos singletes, 3H), 3,0 (s, 3H), 2,14-2,05 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,3, 3H), 0,81 (d, J = 6,6, 3H). CL/EM: Anal. Calculado para $[M-H]^-$ $C_8H_{14}NO_4$: 188,09; encontrado 188,05.
Cap-63		[Nota: se dejó proceder la reacción durante más tiempo que el indicado para el procedimiento general.] RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,21 (s ancho,

		1H), 7,42 (s ancho, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,02-1,85 (m, 4H), 1,66-1,58 (m, 4H). CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_8H_{14}NO_4$: 188,09; encontrado 188,19.
Cap-64		[Nota: se dejó proceder la reacción durante más tiempo que el indicado para el procedimiento general.] RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,35 (s ancho, 1H), 7,77 (s, 0,82H), 7,56/7,52 (s ancho solapante, 0,18H), 3,50 (s, 3H), 2,47-2,40 (m, 2H), 2,14-2,07 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 2H).

Cap-65

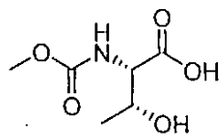


Se añadió cloroformiato de metilo (0,65 ml, 8,39 mmol) gota a gota durante 5 minutos a una mezcla enfriada (hielo-agua) de Na_2CO_3 (0,449 g, 4,23 mmol), NaOH (8,2 ml de 1M/H_2O, 8,2 mmol) y ácido (*S*)-2-amino-3-hidroxi-3-metilbutanoico (1,04 g, 7,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min, y luego se retiró el baño de enfriamiento y se continuó agitando durante otras 3,75 horas. La mezcla de reacción se lavó con CH_2Cl_2, y la fase acuosa se enfrió con baño de hielo-agua y se acidificó con HCl concentrado hasta una región de pH de 1-2. El componente volátil se eliminó a vacío y el residuo se suspendió en una mezcla 2:1 de MeOH/CH_2Cl_2 (15 ml) y se filtró, y el filtrado se sometió a evaporación rotativa proporcionando *Cap*-65 como una espuma semiviscosa blanca (1,236 g). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ

6,94 (d, *J* = 8,5, 0,9 H), 6,53 (s ancho, 0,1H), 3,89 (d, *J* = 8,8, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,13 (s, 3H).

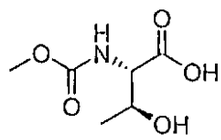
Cap-66 y -67 se prepararon a partir de materiales de partida disponibles comercialmente empleando el procedimiento descrito para la síntesis de *Cap*-65.

Cap-66



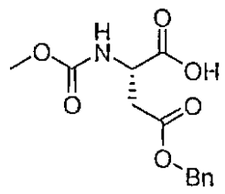
RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,58 (s ancho, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,3, 0,13H), 6,81 (d, *J* = 8,8, 0,67H), 4,10-4,02 (m, 1,15H), 3,91 (dd, *J* = 9,1, 3,5, 0,85H), 3,56 (s, 3H), 1,09 (d, *J* = 6,2, 3H). [Nota: solo se indican las señales dominantes de NH]

Cap-67



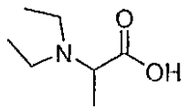
RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,51 (s ancho, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4, 0,75H), 7,12 (d ancho, *J* = 0,4, 0,05H), 6,86 (s ancho, 0,08H), 3,95-3,85 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 1,08 (d, *J* = 6,3, 3H). [Nota: solo se indican las señales dominantes de NH]

Cap-68



Se añadió cloroformiato de metilo (0,38 ml, 4,9 mmol) gota a gota a una mezcla de NaOH 1N (ac) (9,0 ml, 9,0 mmol), $NaHCO_3$ 1M (ac) (9,0 ml, 9,0 mol), éster β-bencílico del ácido L-aspártico (1,0 g, 4,5 mmol) y dioxano (9 ml). La mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 3 horas, y luego se lavó con acetato de etilo (50 ml, 3x). La fase acuosa se acidificó con HCl 12N hasta un pH ~ 1-2, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando *Cap*-68 como un aceite amarillo claro (1,37g; la masa es superior al rendimiento teórico, y el producto se usó sin purificación adicional). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,88 (s ancho, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,40-7,32 (m, 5H), 5,13 (d, *J* = 12,8, 1H), 5,10 (d, *J* = 12,9, 1H), 4,42-4,38 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,87 (dd, *J* = 16,2, 5,5, 1H), 2,71 (dd, *J* =16,2, 8,3, 1H). CL (Cond. II): T_R = 1,90 min; CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{13}H_{16}NO_6$: 282,10; encontrado 282,12.

Cap-69a y -69b

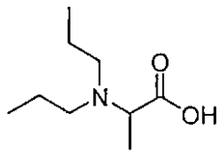
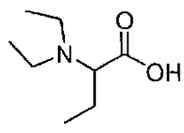


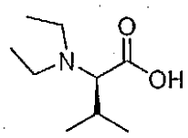
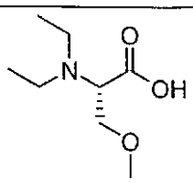
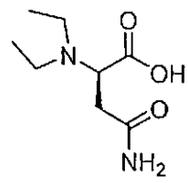
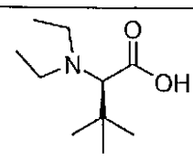
Cap-69a: enantiómero (R)
Cap-69b: enantiómero (S)

Se añadió $NaCNBH_3$ (2,416 g, 36,5 mmol) en lotes a una solución acuosa enfriada (~15ºC) (17 ml)/MeOH (10 ml) de alanina (1,338 g, 15,0 mmol). Unos pocos minutos después se añadió gota a gota durante 4 minutos acetaldehído (4,0 ml, 71,3 mmol), se retiró entonces el baño de enfriamiento y

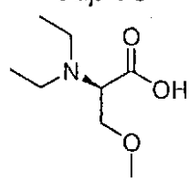
la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 6 horas. Se añadió más acetaldehído (4,0 ml) y la reacción se agitó durante 2 horas. Se añadió HCl concentrado lentamente a la mezcla de reacción hasta que el pH alcanzó ~ 1,5, y la mezcla resultante se calentó durante 1 hora a 40°C. La mayoría del componente volátil se eliminó a vacío y el residuo se purificó con una resina de intercambio iónico Dowex® 50WX8-100 (la columna se lavó con agua y el compuesto se eluyó con NH_4OH diluido, preparado mezclando 18 ml de NH_4OH y 282 ml de agua) proporcionando *Cap*-69 (2,0 g) como un sólido higroscópico blando blanquecino. RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 3,44 (q, *J* = 7,1, 1H), 2,99-2,90 (m, 2H), 2,89-2,80 (m, 2H), 1,23 (d, *J* = 7,1, 3H), 1,13 (t, *J* = 7,3, 6H).

Cap-70 a *-74x* se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de *Cap*-69 empleando materiales de partida apropiados.

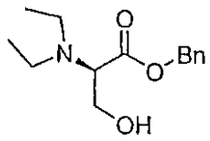
Cap-70a: (R) *Cap-70b*: (S)		RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 3,42 (q, *J* = 7,1, 1H), 2,68-2,60 (m, 4H), 1,53-1,44 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 7,3, 3H), 0,85 (t, *J* = 7,5, 6H). CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_9H_{20}NO_2$: 174,15; encontrado 174,13.
Cap-71a: (R) *Cap-71b*: (S)		RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 3,18-3,14 (m, 1H), 2,84-2,77 (m, 2H), 2,76-2,68 (m, 2H), 1,69-1,54 (m, 2H), 1,05 (t, *J* = 7,2, 6H), 0,91 (t, *J* = 7,3, 3H). CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_8H_{18}NO_2$: 160,13; encontrado 160,06.

Cap-72		RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 2,77-2,66 (m, 3H), 2,39-2,31 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 1H), 0,98 (t, *J* = 7,1, 6H), 0,91 (d, *J* = 6,5, 3H), 0,85 (d, *J* = 6,5, 3H).. CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_9H_{20}NO_2$: 174,15; encontrado 174,15.
Cap-73		RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 9,5 (s ancho, 1H), 3,77 (dd, *J* = 10,8, 4,1,1H), 3,69-3,61 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,99-2,88 (m, 4H), 1,13 (t, *J* = 7,2, 6H).
Cap-74		RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 7,54 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,81 (t, *J* = 6,6, k,1H), 2,82-2,71 (m, 4H), 2,63 (dd, *J* = 15,6, 7,0, 1H), 2,36 (dd, *J* = 15,4, 6,3, 1H), 1,09 (t, *J* = 7,2, 6H). T_R = 0,125 minutos (Cond. II); CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_8H_{17}N_2O_3$: 189,12; encontrado 189,13.
Cap-74x		CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{22}NO_2$: 188,17; encontrado 188,21

Cap-75



Cap-75, etapa a



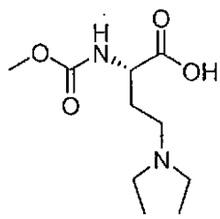
Se añadió $NaBH_3CN$ (1,6 g, 25,5 mmol) a una solución enfriada (baño de hielo/agua) en agua (25 ml)/metanol (15 ml) de H-D-Ser-OBzl HCl (2,0 g, 8,6 mmol). Se añadió acetaldehído (1,5 ml, 12,5 mmol) gota a gota durante 5 min, se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 2 horas. La reacción se inactivó cuidadosamente con HCl 12N y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en agua y se purificó con una HPLC de fase inversa ($MeOH/H_2O$/TFA) proporcionando la sal TFA de 2-(dietilamino)-3-hidroxipropanoato de (R)-bencilo como un aceite incoloro viscoso (1,9 g). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 9,73 (s ancho, 1H), 7,52-7,36 (m, 5H), 5,32 (d, J = 12,2, 1H), 5,27 (d, J = 12,5, 1H), 4,54-4,32 (m, 1H), 4,05-3,97 (m, 2H), 3,43-3,21 (m, 4H), 1,23 (t, J = 7,2, 6H). CL/EM (Cond. II): T_R = 1,38 min; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{14}H_{22}NO_3$: 252,16; encontrado 252,19.

Cap-75

Se añadió NaH (0,0727 g, 1,82 mmol, 60%) a una solución enfriada (hielo-agua) en THF (3,0 ml) de la sal TFA de 2-(dietilamino)-3-hidroxipropanoato de (R)-bencilo (0,3019 g, 0,8264 mmol) preparada antes, y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió yoduro de metilo (56 µl, 0,90 mmol) y se continuó agitando durante 18 horas dejando que el baño se descongelara hasta condiciones ambiente. La reacción se inactivó con agua y se cargó en un cartucho MCX preacondicionado con MeOH (6 g) y se lavó con metanol seguido por elución del compuesto con NH_3 2N/Metanol. La eliminación del

componente volátil a vacío proporcionó *Cap*-75, contaminado con ácido (R)-2-(dietilamino)-3-hidroxipropanoico, como un semisólido amarillo (100 mg). El producto se usó como tal sin purificación adicional.

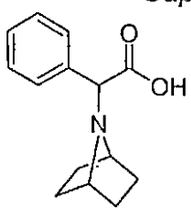
Cap-76



Se añadió $NaCNBH_3$ (1,60 g, 24,2 mmol) en cargas a una solución enfriada (~15 °C) en agua/MeOH (12 ml cada uno) de ácido (*S*)-4-amino-2-(terc-butoxicarbonilamino) butanoico (2,17 g, 9,94 mmol). Unos pocos minutos después se añadió acetaldehído (2,7 ml, 48,1 mmol) gota a gota durante 2 min, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 3,5 horas. Se añadió más acetaldehído (2,7 ml, 48,1 mmol) y la reacción se agitó durante 20,5 horas. Se eliminó a vacío la mayoría del componente MeOH, y la mezcla restante se trató con HCl concentrado hasta que su pH llegó a ~ 1,0 y luego se calentó durante 2 horas a 40 °C. El componente volátil se eliminó a vacío, y el residuo se trató con HCl 4 M/dioxano (20 ml) y se agitó en condiciones ambientales durante 7,5 horas. El componente volátil se eliminó a vacío y el residuo se purificó con resina de intercambio iónico Dowex® 50WX8-100 (la columna se lavó con agua y el compuesto se eluyó con NH_4OH diluido, preparado a partir de 18 ml de NH_4OH y 282 ml de agua) proporcionando el intermedio ácido (S)-2-amino-4-(dietilamino)butanoico como un sólido blanquecino (1,73 g).

Se añadió cloroformiato de metilo (0,36 ml, 4,65 mmol) gota a gota durante 11 min a una mezcla enfriada (hielo-agua) de Na_2CO_3 (0,243 g, 2,29 mmol), NaOH (4,6 ml de 1M/H_2O, 4,6 mmol) y el producto anterior (802,4 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 55 min, y luego se retiró el baño de enfriamiento y se continuó agitando durante otras 5,25 horas. La mezcla de reacción se diluyó con un volumen igual de agua y se lavó con CH_2Cl_2 (30 ml, 2x), y la fase acuosa se enfrió con baño de hielo-agua y se acidificó con HCl concentrado hasta un pH en torno a 2. El componente volátil se eliminó a vacío y el material bruto se desbasificó con resina MCX (6,0g; la columna se lavó con agua, y la muestra se eluyó con NH_3 2,0 M/MeOH) proporcionando *Cap*-76 impuro como un sólido blanquecino (704 mg). RMN de ^1H (MeOH-d_4, δ = 3,29 ppm, 400 MHz): δ 3,99 (dd, J = 7,5, 4,7, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,25-3,06 (m, 6H), 2,18-2,09 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,28 (t, J = 7,3, 6H). CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{21}N_2O_4$: 233,15; encontrado 233,24.

Cap-77a y -77b

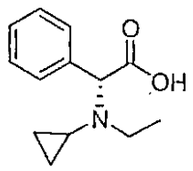


Cap-77a: enantiómero 1
Cap-77b: enantiómero 2

La síntesis de *Cap*-77 se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap*-7 usando 7-azabiciclo[2,2,1]heptano para la etapa de desplazamiento SN_2, y efectuando la separación enantiomérica del intermedio 2-(7-azabiciclo[2,2,1]heptan-7-il)-2-fenilacetato de bencilo usando las siguientes condiciones: el intermedio (303,7 mg) se disolvió en etanol, y la solución resultante se inyectó en una columna HPLC quiral (columna Chiracel AD-H, 30

x 250 mm, 5 um) eluyendo con 90% de CO_2-10% de EtOH a 70 ml/min, y una temperatura de 35 °C proporcionando 124,5 mg de enantiómero-1 y 133,8 mg de enantiómero-2. Estos ésteres bencílicos se sometieron a hidrogenación de acuerdo con la preparación de *Cap*-7 proporcionando *Cap*-77: RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 7,55 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 3H), 4,16 (s, 1H), 3,54 (s ancho aparente, 2H), 2,08-1,88 (m, 4 H), 1,57-1,46 (m, 4H). CL (Cond. I): T_R = 0,67 min; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{14}H_{18}NO_2$: 232,13; encontrado 232,18. EMAR: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{14}H_{18}NO_2$: 232,1338; encontrado 232,1340.

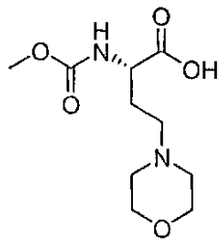
Cap-78



Se añadió $NaCNBH_3$ (0,5828 g, 9,27 mmol) a una mezcla de la sal HCl de ácido (*R*)-2-(etilamino)-2-fenilacético (un intermedio en la síntesis de *Cap*-3; 0,9923 mg, 4,60 mmol) y (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (1,640 g, 9,40 mmol) en MeOH (10 ml), y se calentó la mezcla semiheterogénea a 50 °C con un baño de aceite durante 20 horas. Se añadieron más (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (150 mg, 0,86 mmol) y $NaCNBH_3$ (52 mg, 0,827 mmol) y la mezcla de reacción se calentó otras 3,5 horas. Se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se acidificó ~ pH entorno a 2 con HCl concentrado, y la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó en un evaporador rotatorio. El material bruto resultante se suspendió en *i*-PrOH (6 ml) y se calentó para efectuar la disolución y la parte

no disuelta se separó por filtración y el filtrado se concentró a vacío. Se purificó aproximadamente 1/3 del material bruto resultante con una HPLC de fase inversa (H_2O/MeOH/TFA) proporcionando la sal TFA de *Cap*-78 como un aceite incoloro viscoso (353 mg). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz; después de intercambio de D_2O): δ 7,56-7,49 (m, 5H), 5,35 (S, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,06 (s ancho aparente, 1H), 2,66 (m, 1H), 1,26 (t, J = 7,3, 3H), 0,92 (m, 1H), 0,83-0,44 (m, 3H). CL (Cond. I): T_R = 0,64 min; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{13}H_{18}NO_2$: 220,13; encontrado 220,21. EMAR: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{13}H_{18}NO_2$: 220,1338; encontrado 220,1343.

Cap-79



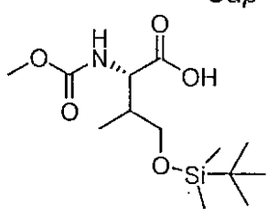
Se burbujeó ozono a través de una solución enfriada (-78 °C) en CH_2Cl_2 (5,0 ml) de *Cap*-55 (369 mg, 2,13 mmol) durante aproximadamente 50 min hasta que la mezcla de reacción alcanzó un tinte de color azul. Se añadió Me_2S (10 gotas de pipeta) y la mezcla de reacción se agitó durante 35 min. Se reemplazó el baño de -78 °C con un baño a -10 °C y se continuó agitando durante otros 30 min, y luego se eliminó el componente volátil a vacío proporcionando un aceite viscoso incoloro.

Se añadió $NaBH_3CN$ (149 mg, 2,25 mmol) a una solución en MeOH (5,0 ml) del material bruto anterior y morfolina (500 µl, 5,72 mmol) y la mezcla se agitó en condiciones ambientales durante 4 horas. Se enfrió hasta temperatura

de hielo-agua y se trató con HCl concentrado para llevar el pH a ~2,0, y luego se agitó durante 2,5 horas. El componente volátil se eliminó a vacío, y el residuo se purificó con una combinación de resina MCX (lavado con MeOH; elución con NH_3 2,0 N/MeOH) y una HPLC de fase inversa (H_2O/MeOH/TFA) proporcionando *Cap*-79 que contenía una cantidad desconocida de morfolina.

Con el fin de consumir la morfolina contaminante, se disolvió el material anterior en CH_2Cl_2 (1,5 ml) y se trató con Et_3N (0,27 ml, 1,94 mmol) seguido por anhídrido acético (0,10 ml, 1,06 mmol) y se agitó en condiciones ambientales durante 18 horas. Se añadieron THF (1,0 ml) y H_2O (0,5 ml) y se continuó agitando durante 1,5 horas. El componente volátil se eliminó a vacío, y el residuo resultante se hizo pasar a través de resina MCX (lavado con MeOH; elución con NH_3 2,0 N/MeOH) proporcionando *Cap*-79 impuro como un aceite viscoso marrón, que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Cap-80a y -80b



Cap-80a: diastereómero S/S
Cap-80b: diastereómero S/R

Se añadió $SOCl_2$ (6,60 ml, 90,5 mmol) gota a gota durante 15 min a una mezcla enfriada (hielo-agua) de ácido (S)-3-amino-4-(benciloxi)-4-oxobutanoico (10,04g, 44,98 mmol) y MeOH (300 ml), se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 29 horas. Se eliminó la mayor parte del componente volátil a vacío y el residuo se repartió cuidadosamente entre EtOAc (150 ml) y solución saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml, 2x), y la fase orgánica reunida se secó

($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío proporcionando 4-metil-2-aminosuccinato de (S)-1-bencilo como un aceite incoloro (9,706g). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 7,40-7,32 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 3,72 (t aparente, *J* = 6,6, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,68 (dd, *J* = 15,9, 6,3, 1H), 2,58 (dd, *J* = 15,9, 6,8, 1H), 1,96 (s, 2H). CL (Cond. I): T_R = 0,90 min; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}NO_4$: 238,11; encontrado 238,22.

Se añadió $Pb(NO_3)_2$ (6,06 g, 18,3 mmol) durante 1 minuto a una solución en CH_2Cl_2 (80 ml) de 4-metil-2-aminosuccinato de (S)-1-bencilo (4,50 g, 19,0 mmol), 9-bromo-9-fenil-9*H*-fluoreno (6,44 g, 20,0 mmol) y Et_3N (3,0 ml, 21,5 mmol) y la mezcla heterogénea se agitó en condiciones ambientales durante 48 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se trató con $MgSO_4$ y se filtró de nuevo y el filtrado final se concentró. El material bruto resultante se sometió a una purificación en Biotage (350 g gel de sílice, elución con CH_2Cl_2) proporcionando 4-metil 2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de (S)-1-bencilo como aceite incoloro muy viscoso (7,93 g). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 7,82 (m, 2H), 7,39-7,13 (m, 16H), 4,71 (d, *J* = 12,4, 1H), 4,51 (d, *J* = 12,6, 1H), 3,78 (d, *J* = 9,1, NH), 3,50 (s, 3H), 2,99 (m, 1H), 2,50-2,41 (m, 2H, parcialmente solapado con disolvente). CL (Cond. I): T_R = 2,16 min; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{31}H_{28}NO_4$: 478,20; encontrado 478,19.

Se añadió LiHMDS (9,2 ml de 1,0 M/THF, 9,2 mmol) gota a gota durante 10 min a una solución enfriada (-78 °C) THF (50 ml) de 4-metil 2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de (S)-1-bencilo (3,907 g, 8,18 mmol) y se agitó durante ~1 horas. Se añadió MeI (0,57 ml, 9,2 mmol) gota a gota durante 8 min a la mezcla y se continuó agitando durante 16,5 horas dejando que el baño de enfriamiento se descongelara hasta temperatura ambiente. Después de

inactivar con solución saturada de NH_4Cl (5 ml), se eliminó a vacío la mayor parte del componente orgánico y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (100 ml) y agua (40 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío, y el material bruto resultante se purificó con un Biotage (350 g gel de sílice; 25% de EtOAc/hexanos) proporcionando 3,65 g de una mezcla de diastereoisómeros 2S/3S y 2S/3R de 4-metil 3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de 1-bencilo en una relación ~1,0:0,65 (RMN de ^1H). La estereoquímica del isómero dominante no se determinó en este paso y la mezcla se sometió a la etapa siguiente sin separación. Datos parciales de RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): Diastereómero mayoritario, δ 4,39 (d, J = 12,3, 1H de CH_2), 3,33 (s, 3H, solapado con señal de H_2O), 3,50 (d, J = 10,9, NH), 1,13 (d, J = 7,1, 3H); Diastereómero minoritario, δ 4,27 (d, J =12,3, 1H de CH_2), 3,76 (d, J = 10,9, NH), 3,64 (s, 3H), 0,77 (d, J = 7,0, 3H). CL (Cond. I): T_R = 2,19 min; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{32}H_{30}NO_4$: 492,22; encontrado 492,15.

Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (20,57 ml de 1,0 M en hexanos, 20,57 mmol) gota a gota durante 10 min a una solución enfriada (-78 °C) en THF (120 ml) de 4-metil-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de (2S)-1-bencilo (3,37 g, 6,86 mmol) preparado antes y se agitó a -78 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se separó del baño de enfriamiento y se vertió rápidamente en H_3PO_4 ~1M/H_2O (250 ml) con agitación y la mezcla se extrajo con éter (100 ml, 2x). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío. Se preparó una malla de gel de sílice del material bruto y se sometió a cromatografía (25% de EtOAc/hexanos; elución por gravedad) proporcionando 1,1 g de 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9*H*-

fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-bencilo, contaminado con alcohol bencílico, como un aceite incoloro viscoso y 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9*H*-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-bencilo que contenía el estereoisómero (2S,3R) como una impureza. La muestra anterior se volvió a someter a las mismas condiciones de purificación de cromatografía en columna proporcionando 750 mg de material purificado como una espuma blanca. [Nota: el isómero (2S, 3S) eluye antes que el isómero (2S,3R) en las condiciones anteriores]. Isómero (2S, 3S): RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 7,81 (m, 2H), 7,39-7,08 (m, 16H), 4,67 (d, *J* = 12,3, 1H), 4,43 (d, *J* = 12,4, 1H), 4,21 (t aparente, *J* = 5,2, OH), 3,22 (d, *J* = 10,1, NH), 3,17 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), ~2,5 (m, 1H, solapado con la señal del disolvente), 1,58 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 6,8, 3H). CL (Cond. I): T_R = 2,00 min; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{31}H_{30}NO_3$: 464,45; encontrado 464,22. Isómero (2S, 3R): RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 7,81 (d, *J* = 7,5, 2H), 7,39-7,10 (m, 16H), 4,63 (d, *J*= 12,1, 1H), 4,50 (t aparente, *J* = 4,9, 1H), 4,32 (d, *J* = 12,1, 1H), 3,59-3,53 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,44 (dd, *J* = 9,0, 8,3, 1H), 1,70 (m, 1H), 0,57 (d, *J* = 6,8, 3H). CL (Cond. I): T_R = 1,92 min; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{31}H_{30}NO_3$: 464,45; encontrado 464,52.

Las asignaciones estereoquímicas relativas de los productos de reducción con DIBAL se hicieron basándose en estudios NOE llevados a cabo en derivados lactona preparados a partir de cada isómero empleando el siguiente protocolo: Se añadió LiHMDS (50 µl de 1,0 M/THF, 0,05 mmol) a una solución enfriada (hielo-agua) en THF (2,0 ml) de 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9*H*-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-bencilo (62,7 mg, 0,135 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura similar durante ~2 horas. El

componente volátil se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (30 ml), agua (20 ml) y solución acuosa saturada de NH_4Cl (1 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío, y el material bruto resultante se sometió a una purificación Biotage (40 g gel de sílice; 10-15% de EtOAc/hexanos) proporcionando (3S,4S)-4-metil-3-(9-fenil-9*H*-fluoren-9-ilamino)dihidrofuran-2(3*H*)-ona como una película incolora de sólido (28,1 mg). Se elaboró 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9*H*-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-bencilo de forma similar a (3S,4R)-4-metil-3-(9-fenil-9*H*-fluoren-9-ilamino)dihidrofuran-2(3*H*)-ona. Isómero (3S,4S)-lactona: RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 7,83 (d, J = 7,5, 2H), 7,46-7,17 (m, 11H), 4,14 (t aparente, J = 8,3, 1H), 3,60 (d, J = 5,8, NH), 3,45 (t aparente, J = 9,2, 1H), ~2,47 (m, 1H, parcialmente solapado con la señal del disolvente), 2,16 (m, 1H), 0,27 (d, J = 6,6, 3H). CL (Cond. I): T_R = 1,98 min; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+Na]^+$ $C_{24}H_{21}NNaO_2$: 378,15; encontrado 378,42. Isómero (3S,4R)-lactona: RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 7,89 (d, J = 7,6, 1H), 7,85 (d, J = 7,3, 1H), 7,46-7,20 (m, 11H), 3,95 (dd, J = 9,1, 4,8, 1H), 3,76 (d, J = 8,8, 1H), 2,96 (d, J = 3,0, NH), 2,92 (dd, J = 6,8, 3, NCH), 1,55 (m, 1H), 0,97 (d, J = 7,0, 3H). CL (Cond. I): T_R = 2,03 min; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+Na]^+$ $C_{24}H_{21}NNaO_2$: 378,15; encontrado 378,49.

Se añadieron TBDEM-Cl (48 mg, 0,312 mmol) seguido por imidazol (28,8 mg, 0,423 mmol) a una solución en CH_2Cl_2 (3 ml) de 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-bencilo (119,5 mg, 0,258 mmol), y la mezcla se agitó en condiciones ambientales durante 14,25 horas. La mezcla de reacción se diluyó entonces con CH_2Cl_2 (30 ml) y se lavó con agua (15 ml), y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a

vacío. El material bruto resultante se purificó con una Biotage (40 g gel de sílice; 5% de EtOAc/hexanos) proporcionando 4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-bencilo, contaminado con impurezas con base de TBDMS, como un aceite incoloro viscoso (124,4 mg). Se elaboró 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-bencilo de forma similar a 4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-bencilo. Isómero (2S,3S)-silil éter: RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 7,82 (d, *J* = 4,1, 1H), 7,80 (d, *J* = 4,0, 1H), 7,38-7,07 (m, 16 H), 4,70 (d, *J* = 12,4, 1H), 4,42 (d, *J* = 12,3, 1H), 3,28-3,19 (m, 3H), 2,56 (dd, *J* = 10,1, 5,5, 1H), 1,61 (m, 1H), 0,90 (d, *J* = 6,8, 3H), 0,70 (s, 9H), -0,13 (s, 3H), -0,16 (s, 3H). CL (Cond. 1, donde el tiempo de ejecución de prolongó hasta 4 min): T_R = 3,26 min; CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{37}H_{44}NO_3Si$: 578,31; encontrado 578,40. Isómero (2S,3R)-silil éter: RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 7,82 (d, *J* = 3,0, 1H), 7,80 (d, *J* = 3,1, 1H), 7,39-7,10 (m, 16H), 4,66 (d, *J* = 12,4, 1H), 4,39 (d, *J* = 12,4, 1H), 3,61 (dd, *J* = 9,9, 5,6, 1H), 3,45 (d, *J* = 9,5, 1H), 3,41 (dd, *J* = 10, 6,2, 1H), 2,55 (dd, *J* = 9,5, 7,3, 1H), 1,74 (m, 1H), 0,77 (s, 9H), 0,61 (d, *J* = 7,1, 3H), -0,06 (s, 3H), -0,08 (s, 3H).

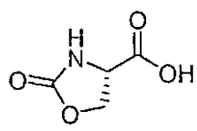
Se unió un globo de hidrógeno a una mezcla de 4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9*H*-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-bencilo (836 mg, 1,447 mmol) y Pd al 10%/C (213 mg) en EtOAc (16 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante ~ 21 horas, recargándose el globo con H_2 cuando fue necesario. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite-545®), y se lavó el lecho con EtOAc (200 ml), EtOAc/MeOH (mezcla 1:1, 200 ml) y MeOH

(750 ml). La fase orgánica combinada se concentró y se preparó una malla de gel de sílice a partir del material bruto resultante y se sometió a una cromatografía ultrarrápida (mezcla 8:2:1 de EtOAc/i-PrOH/H_2O) proporcionando ácido (2S,3S)-2-amino-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico como un sólido apelusado blanco (325 mg). Se elaboró 4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-bencilo de forma similar a ácido (2S,3R)-2-amino-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico. (Isómero 2S,3S)-amino ácido: RMN de ^1H (Metanol-d_4, δ = 3,29 ppm, 400 MHz), 3,76 (dd, J = 10,5, 5,2, 1H), 3,73 (d, J = 3,0, 1H), 3,67 (dd, J = 10,5, 7,0, 1H), 2,37 (m, 1H), 0,97 (d, J = 7,0, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (s, 6H). CL/EM: Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{26}NO_3Si$: 248,17; encontrado 248,44. Isómero (2S,3R)-amino ácido: RMN de ^1H (Metanol-d_4, δ = 3,29 ppm, 400 MHz), 3,76-3,75 (m, 2H), 3,60 (d, J = 4,1, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,06 (d, J = 7,3, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,09 (s, 6H). Anal. Calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{26}NO_3Si$: 248,17; encontrado 248,44.

Se añadieron agua (1 ml) y NaOH (0,18 ml de 1,0 M/H_2O, 0,18 mmol) a una mezcla de ácido (2S,3S)-2-amino-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico (41,9 mg, 0,169 mmol) y Na_2CO_3 (11,9 mg, 0,112 mmol), y se sometió a ultrasonidos durante aproximadamente 1 minuto para efectuar la disolución de los reactivos. La mezcla se enfrió entonces con un baño de hielo-agua, se añadió cloroformiato de metilo (0,02 ml, 0,259 mmol) se durante 30 s y se continuó con agitación vigorosa a temperatura similar durante 40 minutos y luego a temperatura ambiente durante 2,7 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml), se enfrió con baño de hielo-agua y se trató gota a gota con solución acuosa de HCl 1,0 N HCl (~0,23 ml). La mezcla se diluyó

adicionalmente con agua (10 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (15 ml, 2x). La fase orgánica reunida se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío proporcionando *Cap*-80a como un sólido blanquecino. Se elaboró ácido (2S,3R)-2-amino-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico de forma similar a *Cap*-80b. *Cap*-80a: RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 12,57 (s ancho, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,3, 0,3H), 7,19 (d, *J* = 8,8, 0,7H), 4,44 (dd, *J* = 8,1, 4,6, 0,3H), 4,23 (dd, *J* = 8,7, 4,4, 0,7H), 3,56/3,53 (dos singletes, 3H), 3,48-3,40 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), ~0,84 (d, 0,9H, solapado con la señal de t-Bu), 0,79 (d, *J* = 7, 2,1H), 0,02/0,01/0,00 (tres singletes solapados, 6H). CL/EM: Anal. Calculado para $[M+Na]^+$ $C_{13}H_{27}NNaO_5Si$: 328,16; encontrado 328,46. *Cap*-80b: RMN de ^1H ($CDCl_3$, δ = 7,24 ppm, 400 MHz), 6,00 (d ancho, *J* = 6,8, 1H), 4,36 (dd, *J* = 7,1, 3,1, 1H), 3,87 (dd, *J* = 10,5, 3,0, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,58 (dd, *J* = 10,6, 4,8, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,03 (d, *J* = 7,1, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 6H). CL/EM: Anal. Calculado para $[M+Na]^+$ $C_{13}H_{27}NNaO_5Si$: 328,16; encontrado 328,53. Los productos brutos se utilizaron sin purificación adicional.

Cap-81

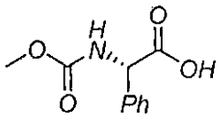


Se preparó de acuerdo con el protocolo descrito por Falb et al. *Synthetic Communications* 1993, *23*, 2839.

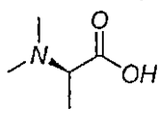
Cap-82 a Cap-85

Se sintetizaron *Cap*-82 a *Cap*-85 a partir de los materiales de partida apropiados de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap*-51 o *Cap*-13. Las muestras presentaron perfiles espectrales similares a los de sus

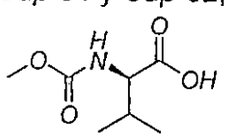
enantiómeros (es decir, *Cap*-4, *Cap*-13, *Cap*-51 y *Cap*-52, respectivamente).



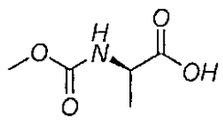
Cap-82



Cap-83

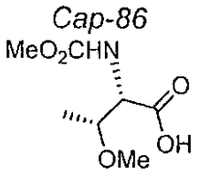


Cap-84



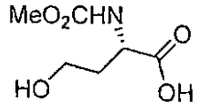
Cap-85

Cap-86



A una mezcla de O-metil-L-treonina (3,0 g, 22,55 mmol), NaOH (0,902 g, 22,55 mmol) en H_2O (15 ml) se añadió $ClCO_2Me$ (1,74 ml, 22,55 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla se dejó agitando durante 12 h y se acidificó hasta pH 1 usando HCl 1N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y (2x250 ml) y MeOH al 10% en CH_2Cl_2 (250 ml) y las fases orgánicas reunidas se concentraron a vacío proporcionando un aceite incoloro (4,18 g, 97%) que era de pureza suficiente para usar en las etapas siguientes. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,19 (s, 1H), 3,92-3,97 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 1,17 (d, *J* = 7,7 Hz, 3H). CLEM: Anal. Calculado para $C_7H_{13}NO_5$: 191; encontrado: 190 $(M-H)^-$.

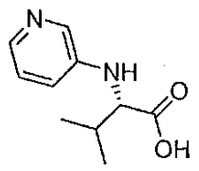
Cap-87



A una mezcla de L-homoserina (2,0 g, 9,79 mmol), Na_2CO_3 (2,08 g, 19,59 mmol) en H_2O (15 ml) se añadió $ClCO_2Me$ (0,76 ml, 9,79 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla se dejó agitando durante 48 h y se acidificó hasta pH 1 usando HCl 1N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y (2X250 ml) y las fases orgánicas reunidas se concentraron a vacío proporcionando un sólido incoloro

(0,719 g, 28%) que era de pureza suficiente para usar en las etapas siguientes. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,23 (dd, *J* = 4,5, 9,1 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,43-3,49 (m, 2H), 2,08 – 2,14 (m, 1H), 1,82 – 1,89 (m, 1H). CLEM: Anal. Calculado para $C_7H_{13}NO_5$: 191; encontrado: 192 $(M+H)^+$.

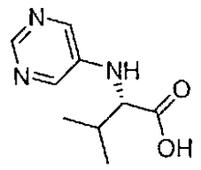
Cap-88



Se calentó una mezcla de L-valina (1,0 g, 8,54 mmol), 3-bromopiridina (1,8 ml, 18,7 mmol), K_2CO_3 (2,45 g, 17,7 mmol) y CuI (169 mg, 0,887 mmol) en DMSO (10 ml) a 100°C durante 12h. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta, se vertió en H_2O (aproximadamente 150 ml) y se lavó con EtOAc (x2). Las fases orgánicas se extrajeron con una pequeña cantidad de H_2O y las fases acuosas reunidas se acidificaron hasta aproximadamente pH 2 con HCl 6N. El volumen se redujo hasta aproximadamente la tercera parte y se añadieron 20 g de resina de intercambio iónico (Strata). La suspensión se dejó reposar durante 20 min y se cargó en un lecho de resina de intercambio catiónico (Strata) (aproximadamente 25 g). Se lavó el lecho con H_2O (200 ml), MeOH (200 ml) y luego NH_3 (3M en MeOH, 2X200 ml). Se concentraron las fracciones apropiadas a vacío y el residuo (aproximadamente 1,1 g) se disolvió en H_2O, se congeló y liofilizó. El compuesto del epígrafe se obtuvo como una espuma (1,02 g, 62%). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 (s ancho, 1H), 7,68 – 7,71 (m, 1H), 7,01 (s ancho, 1H), 6,88 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,75 (s ancho, 1H), 3,54 (s, 1H), 2,04 – 2,06 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

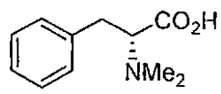
CLEM: Anal. Calculado para $C_{10}H_{14}N_2O_2$: 194; encontrado: 195 $(M+H)^+$.

Cap-89



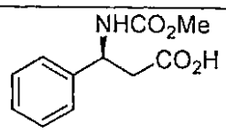
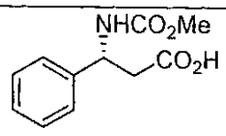
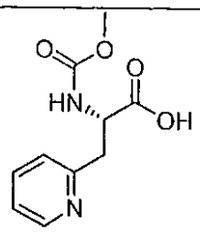
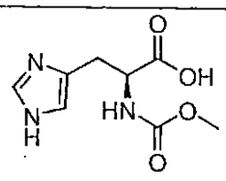
Se calentó a 100°C durante 12 horas una mezcla de L-valina (1,0 g, 8,54 mmol), 5-bromopirimidina (4,03 g, 17,0 mmol), K_2CO_3 (2,40 g, 17,4 mmol) y CuI (179 mg, 0,94 mmol) en DMSO (10 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se vertió en H_2O (aproximadamente 150 ml) y se lavó con EtOAc (x2). Las fases orgánicas se extrajeron con una pequeña cantidad de H_2O y las fases acuosas reunidas se acidificaron hasta aproximadamente pH 2 con HCl 6N. El volumen se redujo hasta aproximadamente la tercera parte y se añadieron 20 g de resina de intercambio catiónico (Strata). La suspensión se dejó reposar durante 20 minutos y se cargó en un lecho de resina de intercambio catiónico (Strata) (aproximadamente 25g). El lecho se lavó con H_2O (200 ml), MeOH (200 ml) y luego NH_3 (3M en MeOH, 2x200 ml). Se concentraron las fracciones apropiadas a vacío y se disolvió el residuo (aproximadamente 1,1 g) en H_2O, se congeló y liofilizó. El compuesto del epígrafe se obtuvo como una espuma (1,02 g, 62%). La RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) mostró que la mezcla contenía valina y no se pudo estimar la pureza. El material se usó como tal en las posteriores reacciones. CLEM: Anal. Calculado para $C_9H_{13}N_3O_2$: 195; encontrado: 196 $(M+H)^+$.

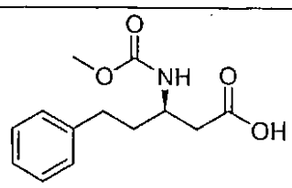
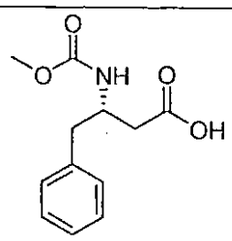
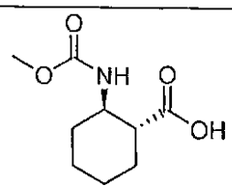
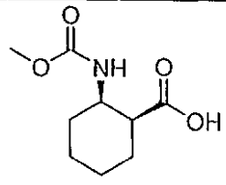
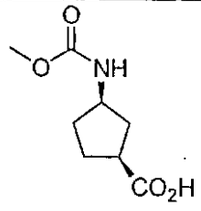
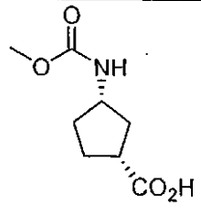
Cap–90

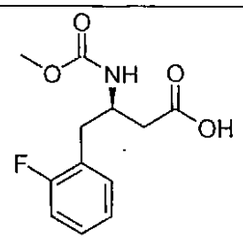
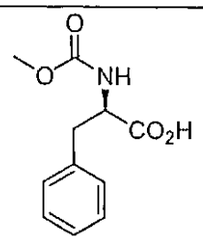
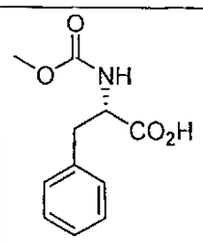
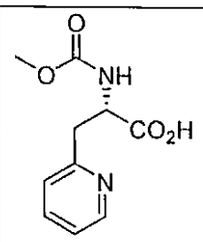
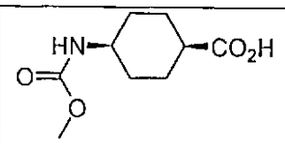
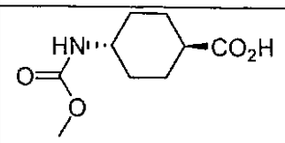


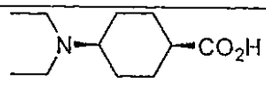
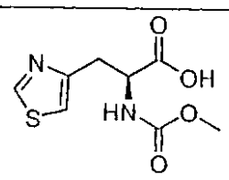
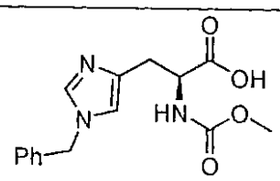
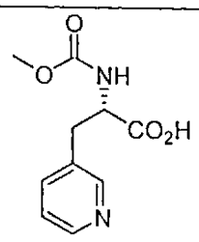
Se preparó *Cap*-90 de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *Cap*-1. El material bruto se usó como tal en las etapas posteriores. CLEM: Anal. Calculado para $C_{11}H_{15}NO_2$: 193; encontrado: 192 $(M-H)^-$.

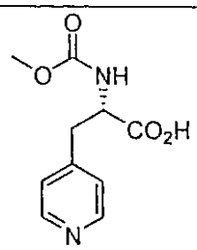
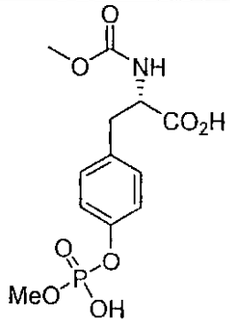
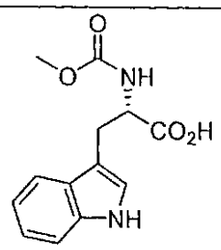
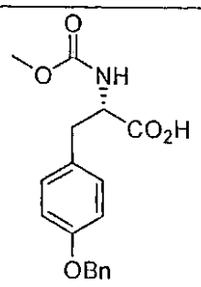
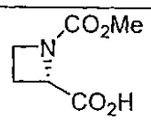
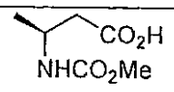
Los siguientes Caps se prepararon de acuerdo con el procedimiento del usado para la preparación del Cap 51, a menos que se indique de otro modo:

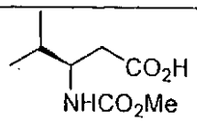
Cap	Estructura	CLEM
Cap-91		CLEM: Anal. Calculado para $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; encontrado: 222 $(M-H)^-$.
Cap-92		CLEM: Anal. Calculado para $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; encontrado: 222 $(M-H)^-$.
Cap-93		CLEM: Anal. Calculado para $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; encontrado: 225 $(M+H)^+$.
Cap-94		CLEM: Anal. Calculado para $C_8H_{11}N_3O_4$: 213; encontrado: 214 $(M+H)^+$.

Cap-95		CLEM: Anal. Calculado para $C_{13}H_{17}NO_4$: 251; encontrado: 250 $(M-H)^-$.
Cap-96		CLEM: Anal. Calculado para $C_{12}H_{15}NO_4$: 237; encontrado: 236 $(M-H)^-$.
Cap-97		CLEM: Anal. Calculado para $C_9H_{15}NO_4$: 201; encontrado: 200 $(M-H)^-$.
Cap-98		CLEM: Anal. Calculado para $C_9H_{15}NO_4$: 201; encontrado: 202 $(M+H)^+$.
Cap-99		RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 3,88 – 3,94 (m, 1H), 3,60, 3,61 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,20 (m 1H), 1,82 – 1,94 (m, 3H), 1,45 – 1,71 (m, 2H).
Cap-99a		RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 3,88 – 3,94 (m, 1H), 3,60, 3,61 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,20 (m 1H), 1,82 – 1,94 (m, 3H), 1,45 – 1,71 (m, 2H).

Cap-100		CLEM: Anal. Calculado para $C_{12}H_{14}NO_4F$: 255; encontrado: 256 $(M+H)^+$.
Cap-101		CLEM: Anal. Calculado para $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; encontrado: 222 $(M-H)^-$.
Cap-102		CLEM: Anal. Calculado para $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; encontrado: 222 $(M-H)^-$
Cap-103		CLEM: Anal. Calculado para $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; encontrado: 225 $(M+H)^+$.
Cap-104		RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 3,60 (s, 3H), 3,50 – 3,53 (m, 1H), 2,66 – 2,69 y 2,44 – 2,49 (m, 1H), 1,91 – 2,01 (m, 2H), 1,62 – 1,74 (m, 4H), 1,51 – 1,62 (m, 2H).
Cap-105		RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 3,60 (s, 3H), 3,33 – 3,35 (m, 1H, parcialmente oscurecido por disolvente), 2,37 – 2,41 y 2,16 – 2,23 (m, 1H), 1,94 – 2,01 (m, 4H),

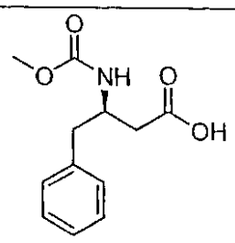
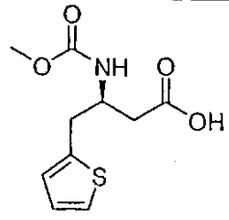
		1,43 – 1,53 (m, 2H), 1,17 – 1,29 (m, 2H).
Cap-106	 Se preparó a partir de ácido cis-4-aminociclohexanocarboxílico y acetaldehído empleando un procedimiento similar descrito para la síntesis de Cap-2. La sal HCl bruta se hizo pasar a través de MCX (lavado con $MeOH/H_2O/CH_2Cl_2$; elución con NH_3 2N /MeOH) proporcionando un aceite que se disolvió en CH_3CN/H_2O y se liofilizó proporcionando un sólido color castaño.	RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 3,16 (q, J = 7,3 Hz, 4H), 2,38 - 2,41 (m, 1H), 2,28 – 2,31 (m, 2H), 1,79 – 1,89 (m, 2H), 1,74 (app, ddd J = 3,5, 12,5, 15,9 Hz, 2H), 1,46 (dt aparente J = 4,0, 12,9 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,3 Hz, 6H).
Cap-107		CLEM: Anal. Calculado para $C_8H_{10}N_2O_4S$: 230; encontrado: 231 $(M+H)^+$.
Cap-108		CLEM: Anal. Calculado para $C_{15}H_{17}N_3O_4$: 303; encontrado: 304 $(M+H)^+$.
Cap-109		CLEM: Anal. Calculado para $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; encontrado: 225 $(M+H)^+$.

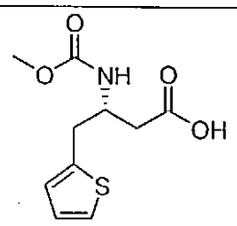
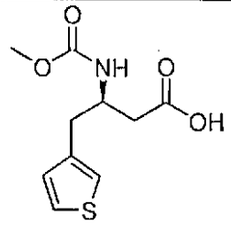
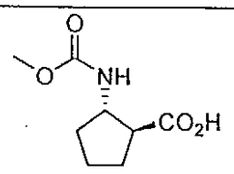
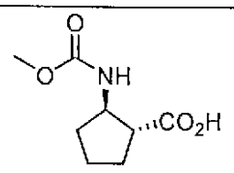
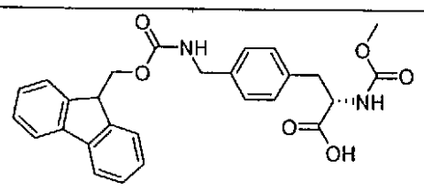
Cap-110		CLEM: Anal. Calculado para $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; encontrado: 225 $(M+H)^+$.
Cap-111		CLEM: Anal. Calculado para $C_{12}H_{16}NO_8P$: 333; encontrado: 334 $(M+H)^+$.
Cap-112		CLEM: Anal. Calculado para $C_{13}H_{14}N_2O_4$: 262; encontrado: 263 $(M+H)^+$.
Cap-113		CLEM: Anal. Calculado para $C_{18}H_{19}NO_5$: 329; encontrado: 330 $(M+H)^+$.
Cap-114		RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,82 – 4,84 (m, 1H), 4,00 – 4,05 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,56 (s ancho, 2H)
Cap-115		RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,13 (s ancho, 1H), 4,13 (s ancho, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,61 (d, *J* = 5,0

		Hz, 2H), 1,28 (d, *J* = 9,1 Hz, 3H).
Cap-116		RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,10 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,74 – 3,83 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,54 – 2,61 (m, 2H), 1,88 (sept, *J* = 7,0 Hz, 1H), 0,95 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H).

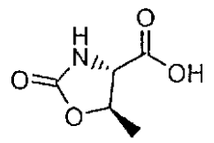
Cap-117 a Cap-123

Para la preparación de *Cap*-117 a *Cap*-123 los Boc aminoácidos se obtuvieron de suministradores comerciales y se desprotegieron por tratamiento con TFA al 25% en CH_2Cl_2. Después de completarse la reacción que se juzgó por CLEM se eliminaron los disolventes a vacío y se carbamoiló la sal TFA correspondiente del aminoácido con cloroformiato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el *Cap*-51.

Cap	Estructura	CLEM
Cap-117		CLEM: Anal. Calculado para $C_{12}H_{15}NO_4S$: 237; encontrado: 238 $(M+H)^+$.
Cap-118		CLEM: Anal. Calculado para $C_{10}H_{13}NO_4S$: 243; encontrado: 244 $(M+H)^+$.

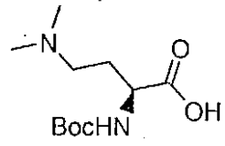
Cap-119		CLEM: Anal. Calculado para $C_{10}H_{13}NO_4S$: 243; encontrado: 244 $(M+H)^+$.
Cap-120		CLEM: Anal. Calculado para $C_{10}H_{13}NO_4S$: 243; encontrado: 244 $(M+H)^+$.
Cap-121		RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,06 – 4,16 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,43 (s, 1H), 2,82 y 2,66 (s ancho, 1H), 1,86 – 2,10 (m, 3H), 1,64 – 1,76 (m, 2H), 1,44 – 1,53 (m, 1H).
Cap-122		El perfil de RMN de ^1H es similar al de su enantiómero, Cap-121.
Cap-123		CLEM: Anal. Calculado para $C_{27}H_{26}N_2O_6$: 474; encontrado: 475 $(M+H)^+$.

Cap-124



Se llevó a cabo la carbamoilación de la sal clorhidrato de éster terc-butílico de L-treonina de acuerdo con el procedimiento para *Cap*-51. La mezcla de reacción bruta se acidificó con HCl 1N hasta pH~1 y la mezcla se extrajo con EtOAc (2X50 ml). Las fases orgánicas reunidas se concentraron a vacío dando un aceite incoloro que solidificó en reposo. La capa acuosa se concentró a vacío y la mezcla resultante de producto y sales inorgánicas del producto y sales inorgánicas se trituró con EtOAc-CH_2Cl_2-MeOH (1:1:0,1) y luego se concentró la fase orgánica a vacío dando un aceite incoloro que por CLEM se mostró que era el producto deseado. Ambas tandas se reunieron dando 0,52 g de un sólido. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,60 (m, 1H), 4,04 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 1,49 (d, J = 6,3 Hz, 3H). CLEM: Anal. Calculado para $C_5H_7NO_4$: 145; encontrado: 146 $(M+H)^+$.

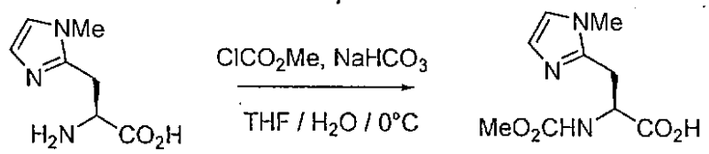
Cap-125



A una suspensión de $Pd(OH)_2$ (20%, 100 mg), formaldehído acuoso (37% en peso, 4 ml), ácido acético (0, 5 ml) en metanol (15 ml) se añadió ácido (S)-4-amino-2-(terc-butoxicarbonilamino)butanoico (1 g, 4,48 mmol). La reacción se purgó varias veces con hidrógeno y se agitó durante la noche bajo un globo de hidrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se eliminó el compuesto volátil a vacío. El material resultante bruto se usó como tal para la etapa siguiente. CLEM: Anal. Calculado para $C_{11}H_{22}N_2O_4$: 246; encontrado: 247

$(M+H)^+$.

Cap-126



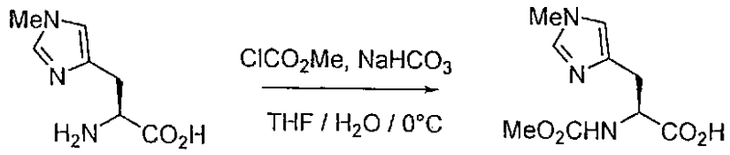
cj-25 *cap-126*

Este procedimiento es una modificación del que se usó para preparar *Cap*-51. A una suspensión de 3-metil-L-histidina (0,80 g, 4,70 mmol) en THF (10mL) y H_2O (10 ml) a 0°C se añadió $NaHCO_3$ (0,88 g, 10,5 mmol). La mezcla resultante se trató con $ClCO_2Me$ (0,40 ml, 5,20 mmol) y se dejó agitar la mezcla a 0°C. Después de agitar durante aproximadamente. 2h la CLEM no mostró material de partida. La reacción se acidificó hasta pH 2 con HCl 6 N.

Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se suspendió en 20 ml de MeOH al 20% en CH_2Cl_2. La mezcla se filtró y se concentró dando una espuma amarillo claro (1,21 g,). La CLEM y RMN de ^1H mostraron que el material era una mezcla 9:1 del éster metílico y el producto deseado. Este material se suspendió en THF (10 ml) y H_2O (10 ml), se enfrió hasta 0°C y se añadió LiOH (249,1 mg, 10,4 mmol). Después de agitar aproximadamente 1h la CLEM mostró que no quedaba éster. Seguidamente la mezcla se acidificó con HCl 6N y los disolventes se eliminaron a vacío. La CLEM y RMN de ^1H confirmaron la ausencia del éster. El compuesto del epígrafe se obtuvo como su sal HCl contaminada con sales inorgánicas (1,91 g, >100%). El compuesto se usó como tal en posteriores etapas sin purificación adicional. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,84, (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,52 (dd, *J* = 5,0, 9,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,35 (dd, *J* = 4,5, 15,6 Hz, 1H, parcialmente

oscurecido por disolvente), 3,12 (dd, *J* = 9,0, 15,6 Hz, 1H). CLEM: Análisis calculado para $C_9H_{13}N_3O_4$: 227,09; encontrado: 228,09 $(M+H)^+$.

Cap-127

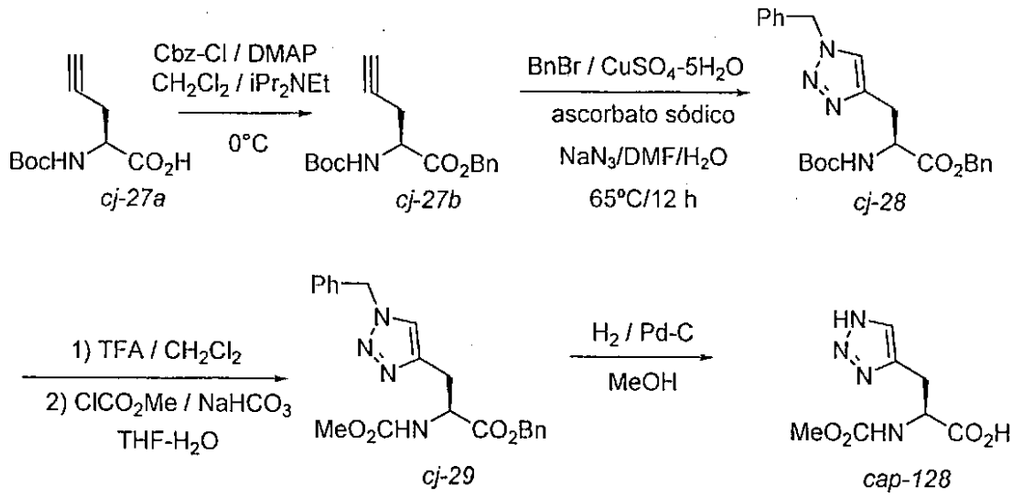


cj-26 *cap-127*

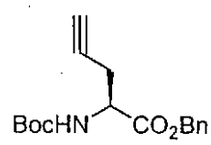
Se preparó *Cap*-127 de acuerdo con el procedimiento para *Cap*-126 anterior partiendo de ácido (S)-2-amino-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanoico (1,11 g, 6,56 mmol), $NaHCO_3$ (1,21 g, 14,4 mmol) y $ClCO_2Me$ (0,56 ml, 7,28 mmol). El compuesto del epígrafe se obtuvo como su sal HCl (1,79 g, >100%) contaminado con sales inorgánicas. La CLEM y RMN de ^1H mostraron la presencia de aproximadamente 5% del éster metílico. La mezcla bruta se usó como tal sin purificación adicional. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,90 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,48 (dd, *J* = 5,0, 8,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,08 (m, 1H).

CLEM: Anal. Calculado para $C_9H_{13}N_3O_4$: 227,09; encontrado: 228 $(M+H)^+$.

Preparación de Cap-128



Etapa 1. Preparación de 2-(terc-butoxicarbonilamino)pent-4-inoato de (S)-bencilo (cj-27b).

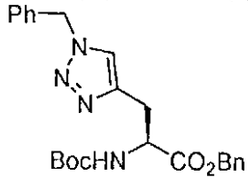


cj-27b

A una solución de *cj-27a* (1,01 g, 4,74 mmol), DMAP (58 mg, 0,475 mmol) y iPr_2NEt (1,7 ml, 9,8 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) a 0°C se añadió Cbz-Cl (0,68 ml, 4,83 mmol). La solución se dejó agitando durante 4 h a 0°C, se lavó ($KHSO_4$ 1N, salmuera), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (TLC 6:1 hex:EtOAc) dando el compuesto del epígrafe (1,30 g, 91%) como un aceite incoloro. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 (s, 5H), 5,35 (d ancho, J = 8,1 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,48 – 4,53 (m, 1H), 2,68 – 2,81 (m, 2H), 2,00 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 1,44 (s, 9H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{17}H_{21}NO_4$: 303; encontrado: 304 $(M+H)^+$.

Etapa 2. Preparación de 3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(terc-

butoxicarbonilamino)propanoato de (S)-bencilo (cj-28).



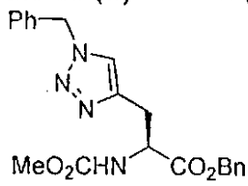
cj-28

A una mezcla de 2-(terc-butoxicarbonilamino)pent-4-inoato de (S)-bencilo (0,50 g, 1,65 mmol), ascorbato sódico (0,036 g, 0,18 mmol), $CuSO_4$-$5H_2O$ (0,022 g, 0,09 mmol) y NaN_3 (0,13 g, 2,1 mmol) en DMF-H_2O (5 ml, 4:1) a ta se añadió BnBr (0,24 ml, 2,02 mmol) y la mezcla se calentó hasta 65°C. Después de 5 horas, la CLEM indicó baja conversión. Se añadió una porción adicional de NaN_3 (100 mg) y se continuó calentando durante 12 horas. La reacción se vertió en EtOAc y H_2O y se agitó. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc y las fases orgánicas reunidas se lavaron (H_2O x3, salmuera), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage, 40+M 0-5% de MeOH en CH_2Cl_2; TLC 3% de MeOH en CH_2Cl_2) proporcionando un aceite amarillo claro que solidificó en reposo (748,3 mg, 104%). La RMN fue consistente con el producto deseado pero sugirió la presencia de DMF. El material se usó como tal sin purificación adicional. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (s, 1H), 7,27 – 7,32 (m, 10H), 5,54 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,16 (dd, J = 1,0, 5,3 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 5,3, 14,7 Hz), 2,96 (dd, J = 9,1, 14,7 Hz, 1H), 1,31 (s, 9H).

CLEM: Anal. Calculado para $C_{24}H_{28}N_4O_4$: 436; encontrado: 437 $(M+H)^+$.

Etapa 3. Preparación de 3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-

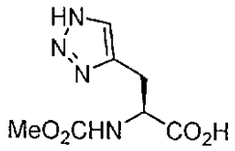
(metoxicarbonilamino)propanoato de (S)-bencilo (cj-29).



cj-29

Se añadió TFA (4 ml) a una solución de 3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoato de (S)-bencilo (0,52 g, 1,15 mmol) en CH_2Cl_2. La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla se concentró a vacío dando un aceite incoloro que solidificó en reposo. Este material se disolvió en THF-H_2O y se enfrió hasta 0°C. Se añadió $NaHCO_3$ sólido (0,25 g, 3,00 mmol) seguido por $ClCO_2Me$ (0,25 ml, 3,25 mmol). Después de agitar durante 1,5h la mezcla se acidificó hasta pH~2 con HCl 6N y luego se vertió en H_2O-EtOAc. Las capas orgánicas se separaron y se extrajo la capa acuosa 2x con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron (H_2O, salmuera), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío dando un aceite incoloro (505,8 mg, 111%, la RMN sugirió la presencia de una impureza no identificada) que solidificó en reposo en la bomba. El material se usó como tal sin purificación posterior. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,27 – 7,32 (m, 10H), 5,54 (s, 2H), 5,10 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 4,32 – 4,37 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,09 (dd, *J* = 5,6, 14,7 Hz, 1H), 2,98 (dd, *J* = 9,6, 14,7 Hz, 1H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{21}H_{22}N_4O_4$: 394; encontrado: 395 $(M+H)^+$.

Etapa 4. Preparación de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoico (*Cap*-128).

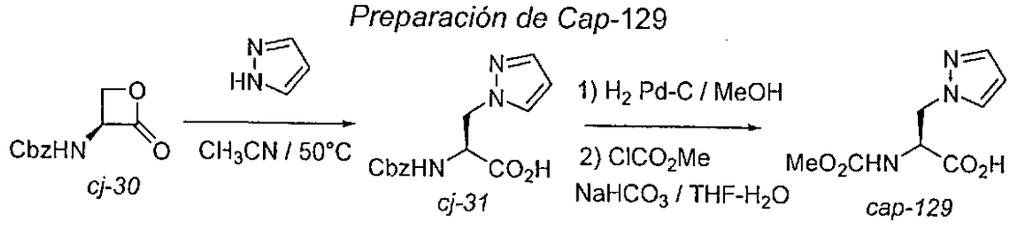


Cap-128

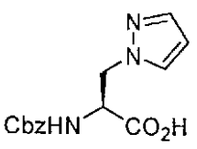
Se sometió 3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(metoxicarbonilamino)propanoato de (S)-bencilo (502 mg, 1,11 mmol) a hidrogenación en presencia de Pd-C (82 mg) en MeOH (5 ml) a presión atmosférica durante 12h. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró a vacío. Se obtuvo ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoico como una goma incolora (266 mg, 111%) que estaba contaminada con aproximadamente 10% del éster metílico. El material se usó sin purificación adicional.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,78 (s ancho, 1H), 7,59 9s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,19 – 4,24 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,12 (dd, *J* = 4,8 Hz, 14,9 Hz, 1H), 2,96 (dd, *J* = 9,9, 15,0 Hz, 1H). CLEM: Anal. Calculado para $C_7H_{10}N_4O_4$: 214; encontrado: 215 $(M+H)^+$.

Preparación de Cap-129



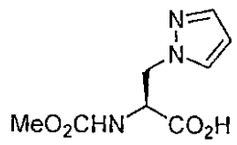
Etapa 1. Preparación de ácido (S)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico(cj-31).



cj-31

Se calentó una suspensión de 2-oxooxetan-3-ilcarbamato de (S)-bencilo (0,67 g, 3,03 mmol) y pirazol (0,22 g, 3,29 mmol) en CH_3CN (12 ml) a 50°C durante 24h. La mezcla se enfrió hasta TA durante la noche y el sólido se filtró proporcionando ácido (S)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (330,1 mg). El filtrado se concentró a vacío y luego se trituró con una pequeña cantidad de CH_3CN (aproximadamente 4 ml) proporcionando una segunda tanda (43,5 mg). Rendimiento total 370,4 mg (44%). P.f. 165,5 – 168°C. p.f. lit 168,5 – 169,5 [Vederas et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, *107*, 7105]. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,51 (d, J = 2,0, 1H), 7,48 (s, J = 1,5 Hz, 1H), 7,24 – 7,34 (m, 5H), 6,23 m, 1H), 5,05 (d, 12,7 H, 1H), 5,03 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,59 – 4,66 (m, 2H), 4,42 – 4,49 (m, 1H). CLEM: Anal. Calculado para $C_{14}H_{15}N_3O_4$: 289; encontrado: 290 $(M+H)^+$.

Etapa 2. Preparación de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (*Cap*-129).

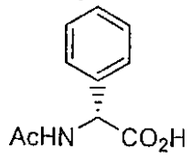


cap-129

Se sometió ácido (S)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (0,20 g, 0,70 mmol) a hidrogenación en presencia de Pd-C (45 mg) en MeOH (5 ml) a presión atmosférica durante 2h. El producto parecía ser insoluble en MeOH, por tanto se diluyó la mezcla de reacción con 5 ml de H_2O y unas pocas gotas de HCl 6N. La solución homogénea se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), y el MeOH se eliminó a vacío. La solución restante se congeló y se liofilizó dando una espuma amarilla (188,9 mg). Este

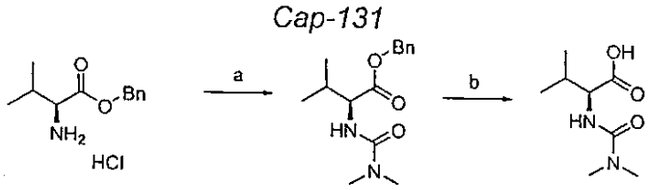
material se suspendió en THF-H_2O (1:1, 10 ml) y luego se enfrió hasta 0°C. A la mezcla fría se añadió $NaHCO_3$ (146,0 mg, 1,74 mmol) cuidadosamente (generación de CO_2). Después de cesar la generación de gas (aproximadamente 15 min) se añadió $ClCO_2Me$ (0,06 ml, 0,78 mmol) gota a gota. La mezcla se dejó agitando durante 2 horas y se acidificó hasta pH~2 con HCl 6N y se vertió en EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAC (x5). Las fases orgánicas reunidas se lavaron (salmuera), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron dando el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (117,8 mg, 79%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,04 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,19 (t aparente, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 3,0, 12,9 Hz, 1H), 4,29 – 4,41 (m, 2H), 3,48 (s, 3H). CLEM: Anal. Calculado para $C_8H_{11}N_3O_4$: 213; encontrado: 214 $(M+H)^+$.

Cap-130



Se preparó *Cap*-130 por acilación de (R)-fenilglicina disponible comercialmente de forma análoga al procedimiento dado en: Calmes, M.; Daunis, J.; Jacquier, R.; Verducci, J. *Tetrahedron*, 1987, *43*(10), 2285.

Cap-131

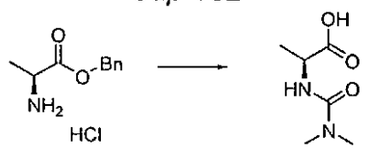


Etapa a: Se añadió cloruro de dimetilcarbamoílo (0,92 ml, 10 mmol) lentamente a una solución de clorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-bencilo (2,44 g; 10 mmol) y base de Hunig (3,67 ml, 21 mmol) en THF (50 ml). La suspensión blanca resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche (16 horas) y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite amarillo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo:hexanos (1:1). Las fracciones recogidas se concentraron a vacío proporcionando 2,35 g (85%) de aceite transparente. RMN de. ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,84 (d, *J*=6,95 Hz, 3H), 0,89 (d, *J*=6,59 Hz, 3H), 1,98-2,15 (m, 1H), 2,80 (s, 6H), 5,01-5,09 (m, *J*=12,44 Hz, 1H), 5,13 (d, *J*=12,44 Hz, 1H), 6,22 (d, *J*=8,05 Hz, 1H), 7,26-7,42 (m, 5H). CL (Cond. 1): T_R = 1,76 min; EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{16}H_{22}N_2O_3$: 279,17; encontrado 279,03.

Etapa b: A una solución en MeOH (50 ml) del intermedio preparado antes (2,35 g; 8,45 mmol) se añadió Pd/C (10%; 200 mg) y la suspensión negra resultante se llenó con N_2 (3x) y se colocó en 10,13 kPa de H_2. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se filtró a través de un filtro de microfibra para separar el catalizador. La solución transparente resultante se concentró entonces a presión reducida obteniendo 1,43 g (89%) de *Cap-131* como espuma blanca, que se usó sin purificación posterior. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 (d, *J*=4,27 Hz, 3H), 0,88 (d, *J*=3,97 Hz, 3H), 1,93-2,11 (m, 1H), 2,80 (s, 6H), 3,90 (dd, *J*=8,39, 6,87 Hz, 1H), 5,93 (d, *J*=8,54 Hz, 1H), 12,36 (s, 1H). CL (Cond. 1): T_R = 0,33 min; EM: Análisis calculado para

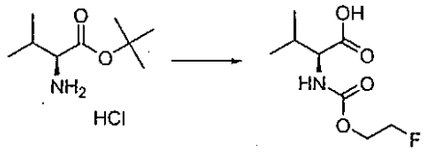
$[M+H]^+$ $C_8H_{17}N_2O_3$: 189,12; encontrado 189,04.

Cap-132



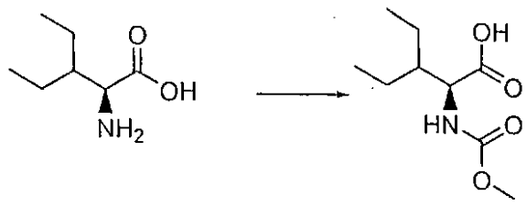
Cap-132 se preparó a partir de clorhidrato de 2-aminopropanoato de (S)-bencilo de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap-131*. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,27 (d, *J*=7,32 Hz, 3H), 2,80 (s, 6H), 4,06 (ct, 1H); 6,36 (d, *J*=7,32 Hz, 1H), 12,27 (s, 1H). CL (Cond. 1): T_R = 0,15 min; EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_6H_{13}N_2O_3$: 161,09; encontrado 161,00.

Cap-133



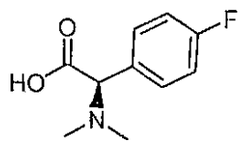
Cap-133 se preparó a partir de clorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-terc-butilo y cloroformiato de 2-fluoroetilo de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap-47*. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 (t, *J* = 6,71 Hz, 6H), 1,97-2,10 (m, 1H), 3,83 (dd, *J*=8,39, 5,95 Hz, 1H), 4,14-4,18 (m, 1H), 4,20-4,25 (m, 1H), 4,50-4,54 (m, 1H), 4,59-4,65 (m, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,54 Hz, 1H), 12,54 (s, 1H).

Cap-134



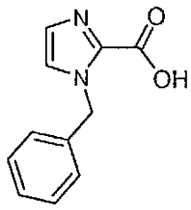
Cap-134 se preparó a partir de (S)-dietil alanina y cloroformiato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap-51*. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,72-0,89 (m, 6H), 1,15-1,38 (m, 4H), 1,54-1,66 (m, 1H), 3,46-3,63 (m, 3H), 4,09 (dd, *J* = 8,85, 5,19 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,85 Hz, 1H), 12,55 (s, 1H). CL (Cond. 2): T_R = 0,66 min; CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_9H_{18}NO_4$: 204,12; encontrado 204,02.

Cap-135



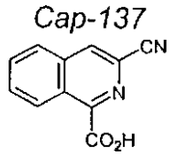
Una solución de ácido D-2-amino-(4-fluorofenil)acético (338 mg, 2,00 mmol), HCl 1*N* en éter dietílico (2,0 ml, 2,0 mmol) y formalina (37%, 1 ml) en metanol (5 ml) se sometió a hidrogenación bajo un globo en paladio al 10% sobre carbón (60 mg) durante 16 h a 25°C. La mezcla se filtró a través de Celite proporcionando la sal HCl de *Cap-135* como una espuma blanca (316 mg, 80%). RMN de ^{1}H (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,59 (dd, *J* = 8,80, 5,10 Hz, 2H), 7,29 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,17 (s, 1H), 3,05 (s muy ancho, 3H), 2,63 (s muy ancho, 3H); T_R = 0,19 min (Condiciones de EM-W5); índice de homogeneidad del 95%; EMBR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{13}FNO_2$: 198,09; encontrado: 198,10.

Cap-136

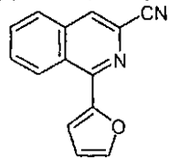


A una suspensión enfriada (-50 °C) de 1-bencil-1*H*-imidazol (1,58 g, 10,0 mmol) en éter dietílico anhidro (50 ml) en nitrógeno se añadió n-butil litio (2,5 M en hexanos, 4,0 ml, 10,0 mmol) gota a gota. Después de agitar durante 20 minutos a -50 °C, se hizo burbujear dióxido de carbono (pasado a través de Drierite) en la mezcla de reacción durante 10 minutos antes de dejar calentar hasta 25°C. El precipitado pesado que se formó al añadir dióxido de carbono a la mezcla de reacción se filtró proporcionando un sólido blanco higroscópico que se recogió en agua (7 ml), se acidificó hasta pH = 3, se enfrió y se indujo a cristalizar con raspado. La filtración de este precipitado dio un sólido blanco que se suspendió en metanol, se trató con HCl 1*N*/éter dietílico (4 ml) y se concentró a vacío. La liofilización del residuo en agua (5 ml) proporcionó la sal HCl de *Cap-136,* como un sólido blanco (817 mg, 40%). RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,50-7,31 (m, 5H), 5,77 (s, 2H); T_R = 0,51 min (Condiciones de EM-W5); índice de homogeneidad del 95%; EMBR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{12}N_2O_2$: 203,08; encontrado: 203,11.

Cap-137

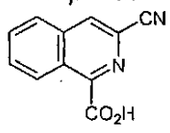


Cap-137, etapa a



Una suspensión de 1-cloro-3-cianoisoquinolina (188 mg, 1,00 mmol; preparada de acuerdo con el procedimiento del documento WO 2003/ 099274) (188 mg, 1,00 mmol), fluoruro de cesio (303,8 mg, 2,00 mmol), dicloruro de bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio (10 mg, 0,02 mmol) y 2-(tributilestannil)furano (378 µl, 1,20 mmol) en dioxano anhidro (10 ml) en nitrógeno se calentó a 80 ºC durante 16 horas de enfriar hasta 25ºC y se trató con solución acuosa saturada de fluoruro potásico con agitación vigorosa durante 1 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación del residuo sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo de 0% a 30%/hexanos) proporcionó *Cap-137, etapa a* como un sólido blanco que se usó como tal (230 mg, 105%). T_R = 1,95 min (Condiciones de EM-W2); índice de homogeneidad del 90%; EMBR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{14}H_8N_2O$: 221,07; encontrado: 221,12.

Cap-137

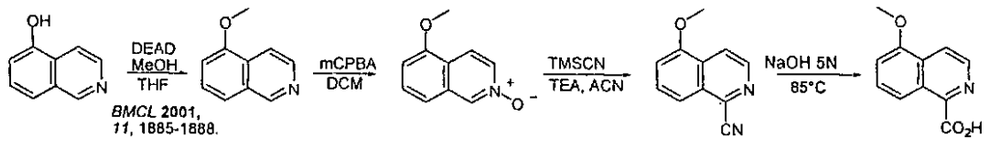


A una suspensión de *Cap 137, etapa a*, (110 mg, 0,50 mmol) y peryodato sódico (438 mg, 2,05 mmol) en tetracloruro de carbono (1 ml), acetonitrilo (1 ml) y agua (1,5 ml) se añadió tricloruro de rutenio hidratado (2

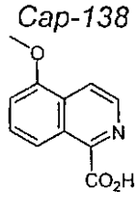
mg, 0,011 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 h y luego se repartió entre diclorometano y agua. La fase acuosa se separó, se extrajo dos veces más con diclorometano y se secaron los extractos reunidos sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron. La trituración del residuo con hexanos proporcionó *Cap-137* (55 mg, 55%) como un sólido de color grisáceo. T_R = 1,10 min (Condiciones de EM-W2); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_8N_2O_2$: 200,08; encontrado: 200,08.

Caps 138 a 158

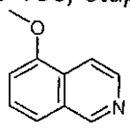
Estrategia de síntesis. Procedimiento A.



Cap-138



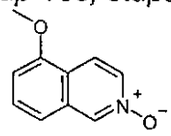
Cap-138, etapa a



A una suspensión agitada de 5-hidroxiisoquinolina (preparada de acuerdo con el procedimiento del documento WO 2003/ 099274) (2,0 g, 13,8 mmol) y trifenilfosfina (4,3 g, 16,5 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) se añadió metanol seco (0,8 ml) y azodicarboxilato de dietilo (3,0 ml, 16,5 mmol)

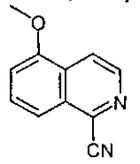
en varias porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h antes de diluir con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se preabsorbió sobre gel de sílice y se purificó (elución con acetato de etilo al 40%/hexanos) proporcionando *Cap-138, etapa a* como un sólido amarillo claro (1,00 g, 45%). RMN de ^1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9,19 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,00-6,99 (m, 1H), 4,01 (s, 3H); T_R = 0,66 min (Cond. D2); índice de homogeneidad del 95%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{10}NO$: 160,08; encontrado 160,10.

Cap-138, etapa b



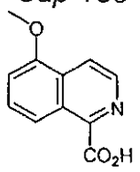
A una solución agitada de *Cap 138, etapa a* (2,34 g, 14,7 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido *meta*-cloroperbenzoico (77%, 3,42 g, 19,8 mmol) en una porción. Después de agitar durante 20 horas, se añadió carbonato potásico en polvo (2,0 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente antes de que se filtrara y concentrara proporcionando *Cap-138, etapa b* como un sólido amarillo pálido que era suficientemente puro para usarse posteriormente (2,15 g, 83%). RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,73 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 8,04 (d, *J*=7,1 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H); T_R = 0,92 min, (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{10}NO_2$: 176,07; encontrado: 176,0.

Cap-138, etapa c



A una solución agitada de *Cap 138, etapa b* (0,70 g, 4,00 mmol) y trietilamina (1,1 ml, 8,00 mmol) en acetonitrilo seco (20 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno se añadió cianuro de trimetilsililo (1,60 ml, 12,00 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante 20 h antes de enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera antes de secar sobre Na_2SO_4 y concentrar el disolvente. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con de acetato de etilo al 5%/hexanos) hasta acetato de etilo al 25%/hexanos proporcionando *Cap-138, etapa c* (498,7 mg) como un sólido blanco cristalino junto con 223 mg de más *Cap-138, etapa c* recuperado del filtrado. RMN de ^1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8,63 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,69 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H); T_R = 1,75 min, (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_9N_2O$: 185,07; encontrado: 185,10.

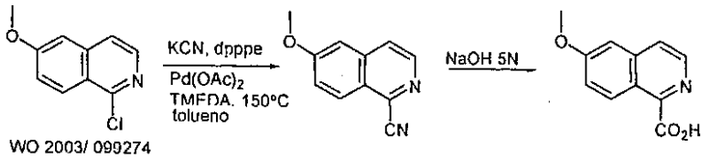
Cap-138



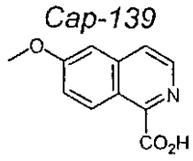
Se trató *Cap-138, etapa c* (0,45 g, 2,44 mmol) con solución de hidróxido sódico 5*N* (10 ml) y la suspensión resultante se calentó a 85°C durante 4 h, se

enfrió hasta 25 °C, se diluyó con diclorometano y se acidificó con ácido clorhídrico 1*N*. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró hasta ¼ del volumen y se filtró proporcionando *Cap-138* como un sólido amarillo (0,44 g, 88,9%). RMN de ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 13,6 (s ancho, 1H), 8,56 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H); T_R = 0,70 min (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 95%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204,07; encontrado: 204,05.

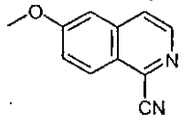
Estrategia de síntesis. Procedimiento B (derivado de *Tetrahedron Letters*, **2001**, *42*, 6707).



Cap-139



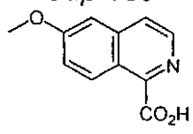
Cap-139, etapa a



A un vial a rosca de pared gruesa que contenía una suspensión desgasificada en argón de 1-cloro-6-metoxiisoquinolina (1,2 g, 6,2 mmol; preparado de acuerdo con el procedimiento del documento WO 2003/ 099274),

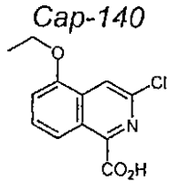
cianuro potásico (0,40 g, 6,2 mmol), 1,5-bis(difenilfosfino)pentano (0,27 g, 0,62 mmol) y acetato de paladio (II) (70 mg, 0,31 mmol) en tolueno anhidro (6 ml) se añadió *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (0,29 ml, 2,48 mmol). El vial se selló, se calentó hasta 150 °C durante 22 h y luego se dejó enfriar hasta 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5%/hexanos hasta acetato de etilo al 25%/hexanos proporcionando *Cap-139, etapa a* como un sólido blanco (669,7 mg, 59%). RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8,54 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H); T_R = 1,66 min (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_9N_2O$: 185,07; encontrado: 185,20.

Cap-139

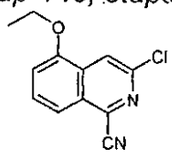


Cap-139 se preparó a partir de la hidrólisis básica de *Cap-139, etapa a* con NaOH 5*N* de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap 138*. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,63 s muy ancho, 1H), 8,60 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 9,3, 2,5 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H); T_R = 0,64 min (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204,07; encontrado: 204,05.

Cap-140

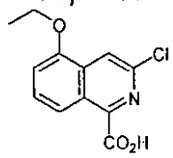


Cap-140, etapa a



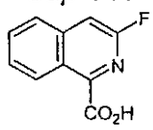
A una mezcla agitada vigorosamente de 1,3-dicloro-5-etoxiisoquinolina (482 mg, 2,00 mmol; preparada de acuerdo con el procedimiento del documento WO 2005/ 051410), acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol), carbonato sódico (223 mg, 2,10 mmol) y 1,5-bis(difenilfosfino)pentano (35 mg, 0,08 mmol) en dimetilacetamida seca (2 ml) a 25 °C en nitrógeno se añadió N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (60 ml, 0,40 mmol). Después de 10 min, la mezcla se calentó hasta 150 °C, y luego se añadió una solución patrón de acetona cianohidrina (preparada a partir de 457 µl de acetona cianohidrina en 4,34 ml de DMA) en porciones de 1 ml durante 18 h usando una bomba de jeringa. La mezcla se repartió entonces entre acetato de etilo y agua y se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10%/ hexanos hasta acetato de etilo al 40%/hexanos proporcionando *Cap-140, etapa a* como un sólido amarillo (160 mg, 34%). T_R = 2,46 min (Condiciones de EM-W2); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{12}H_9ClN_2O$: 233,05; encontrado: 233,08.

Cap-140

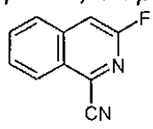


Cap-140 se preparó por la hidrólisis ácida de *Cap-140, etapa a* con HCl 12*N* como se describe en el procedimiento para la preparación de *Cap 141*, descrito más adelante. T_R = 2,24 min (Condiciones de EM-W2); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{11}ClNO_3$: 252,04; encontrado: 252,02.

Cap-141

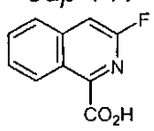


Cap-141, etapa a



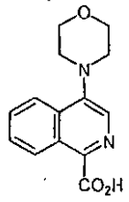
Cap-141, etapa a se preparó a partir de 1-bromo-3-fluoroisoquinolina (preparada a partir de 3-amino-1-bromoisoquinolina usando el procedimiento esbozado en *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 613) como se describe en el procedimiento para la preparación de *Cap-140, etapa a* (*vide supra*). RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (t, *J* = 7,63 Hz, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,55 (s, 1H); T_R = 1,60 min (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_6FN_2$: 173,05; encontrado: 172,99.

Cap-141

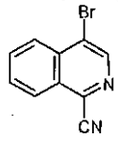


Se trató *Cap-141, etapa a* (83 mg, 0,48 mmol) con HCl 12*N* (3 ml) y la suspensión resultante se calentó a 80 °C durante 16 h antes de enfriar hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (3 ml). La mezcla se agitó durante 10 min y luego se filtró proporcionando *Cap-141* como un sólido blanquecino (44,1 mg, 48%). El filtrado se diluyó con diclorometano y se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró proporcionando más *Cap-141* que era suficientemente puro para usarlo posteriormente (29,30 mg, 32%). RMN de ^1H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 14,0 (s ancho, 1H), 8,59-8,57 (m, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,88-7,85 (m, 2H), 7,74-7,71 (m, 1H); T_R = 1,33 min (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_7FNO_2$: 192,05; encontrado: 191,97.

Cap-142



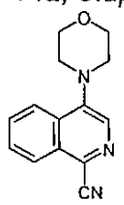
Cap-142, etapa a



Cap-142, etapa a se preparó a partir de N-óxido de 4-bromoisoquinolina como se describe en el procedimiento en dos etapas para la preparación de

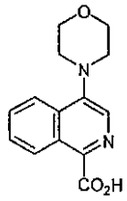
Cap-138, etapas b y c. T_R = 1,45 min (Condiciones de EM-W1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_6BrN_2$: 232,97; encontrado: 233,00.

Cap-142, etapa b



A una suspensión desgasificada en argón de *Cap-142, etapa a* (116 mg, 0,50 mmol), fosfato potásico tribásico (170 mg, 0,80 mmol), acetato de paladio (II) (3,4 mg, 0,015 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (11 mg, 0,03 mmol) en tolueno anhidro (1 ml) se añadió morfolina (61 µl, 0,70 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h, se enfrió hasta 25 °C y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). La purificación del residuo sobre gel de sílice eluyendo con de acetato de etilo del 10% a 70%/hexanos proporcionó *Cap-142, etapa b* (38 mg, 32%) como un sólido amarillo, que se llevó a etapas posteriores directamente. T_R = 1,26 min (Condiciones de EM-W1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{14}H_{14}N_3O$: 240,11; encontrado: 240,13.

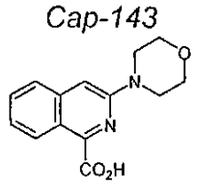
Cap-142



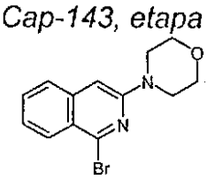
Cap-142 se preparó a partir de *Cap-142, etapa b* con hidróxido sódico

5*N* como se describe en el procedimiento para *Cap 138*. T_R = 0,72 min (Condiciones de EM-W1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{14}H_{15}N_2O_3$: 259,11; encontrado: 259,08.

Cap-143

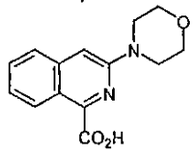


Cap-143, etapa a



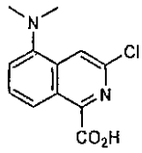
A una solución agitada de 3-amino-1-bromoisoquinolina (444 mg, 2,00 mmol) en dimetilformamida anhidra (10 ml) se añadió hidruro sódico (60%, sin lavar, 96 mg, 2,4 mmol) en una porción. Esta mezcla se agitó a 25 °C durante 5 min antes de añadir éter 2-bromoetílico (90%, 250 µl, 2,00 mmol). La mezcla se agitó otra vez a 25 °C durante 5 h y a 75 °C durante 72 h antes de enfriar hasta 25 °C, se inactivó con solución saturada de cloruro amónico y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación del residuo sobre gel de sílice eluyendo con gradiente de acetato de etilo al 0% a 70%/hexanos proporcionó *Cap-143, etapa a* como un sólido amarillo (180 mg, 31%). T_R = 1,75 min (Condiciones de EM-W1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{13}H_{14}BrN_2O$: 293,03; encontrado: 293,04.

Cap-143

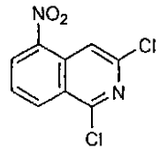


A una solución fría (-60 °C) de *Cap-143, etapa a* (154 mg, 0,527 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se añadió una solución de *n*-butil litio en hexanos (2,5 M, 0,25 ml, 0,633 mmol). Después de 10 min, se burbujeó dióxido de carbono en la mezcla de reacción durante 10 minutos antes que se inactivara con HCl 1N y se dejó calentar hasta 25°C. La mezcla se extrajo entonces con diclorometano (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos reunidos se concentraron a vacío. La purificación del residuo por una HPLC de fase inversa (MeOH/agua/TFA) proporcionó *Cap-143* (16 mg, 12%). T_R = 1,10 min (Condiciones de EM-W1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{14}H_{15}N_2O_3$: 259,11; encontrado: 259,08.

Cap-144



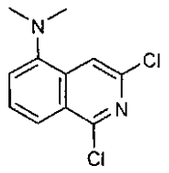
Cap-144, etapa a



Se añadió 1,3-dicloroisoquinolina (2,75 g, 13,89 mmol) en pequeñas

porciones a una solución fría (0 °C) de ácido nítrico fumante (10 ml) y ácido sulfúrico concentrado (10 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 horas antes de que se calentara gradualmente hasta 25°C a la que se agitó durante 16 horas. La mezcla se vertió entonces en un vaso de precipitados que contenía hielo triturado y agua y la suspensión resultante se agitó durante 1 hora a 0°C antes de que se filtrara proporcionando *Cap-144, etapa a* (2,73 g, 81%) como un sólido amarillo que se usó directamente. T_R = 2,01 min. (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 95%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_9H_5Cl_2N_2O_2$: 242,97; encontrado: 242,92.

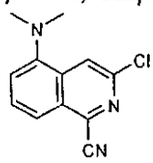
Cap-144, etapa b



Se suspendió *Cap-144, etapa a* (0,30 g, 1,23 mmol) en metanol (60 ml) y se trató con óxido de platino (30 mg) y la suspensión se sometió a hidrogenación de Parr a 48,26 kPa de H_2 durante 1,5 h. Luego se añadieron formalina (5 ml) y más óxido de platino (30 mg) y la suspensión se volvió a someter a hidrogenación de Parr a 310,26 kPa de H_2 durante 13 h. Esta se sometió entonces a filtración por succión a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró hasta ¼ de su volumen. La filtración por succión del precipitado proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con gradiente de acetato de etilo al 5% en hexanos hasta acetato de etilo al 25% hexanos proporcionando *Cap-144, etapa b* (231 mg, 78%) como un sólido amarillo

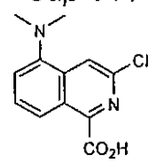
pálido. T_R = 2,36 min (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 95%; RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,88 (s, 6H); CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{11}Cl_2N_2$: 241,03; encontrado: 241,02. EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{11}Cl_2N_2$: 241,0299; encontrado: 241,0296.

Cap-144, etapa c



Cap-144, etapa c se preparó a partir de *Cap-144, etapa b* de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *Cap-139, etapa a*. T_R = 2,19 min (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 95%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{11}ClN_3$: 232,06; encontrado: 232,03. EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{11}ClN_3$: 232,0642; encontrado: 232,0631.

Cap-144

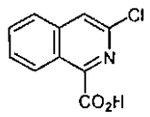
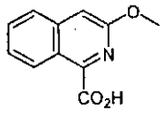
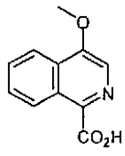


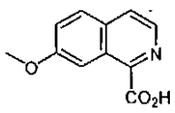
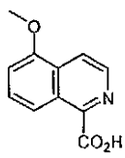
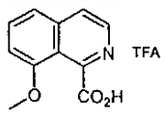
Cap-144 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap-141*. T_R = 2,36 min (Condiciones-D1); 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{12}ClN_2O_2$: 238,01; encontrado: 238,09.

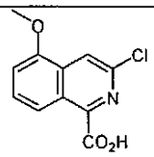
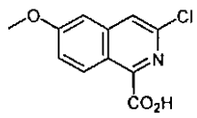
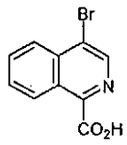
Caps-145 a 162

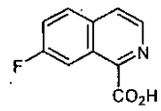
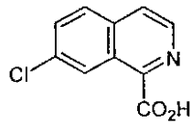
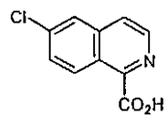
Se prepararon *Caps-145* a *162* a partir de las 1-cloroisoquinolinas

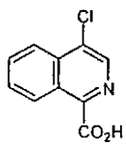
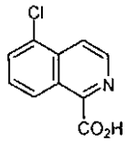
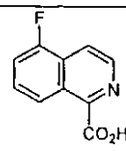
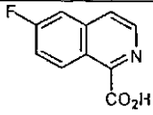
apropiadas de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *Cap-138* (Procedimiento A) o *Cap-139* (Procedimiento B) a no ser que se describa de otro modo más adelante.

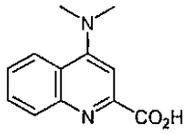
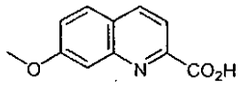
Cap nº	Cap	Procedimiento	Hidrólisis	T_r (Condición de CL); índice de homogeneidad, %; datos EM
Cap-145	 Preparado a partir de 1,3-dicloroisoquinolina disponible comercialmente	B	12*N* HCl	1,14 min (Condiciones de EM-W1); 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_7ClNO_2$: 208,02; encontrado: 208,00.
Cap-146	 Preparado a partir de 3-hidroxiisoquinolina disponible comercialmente	A	NaOH 5N	1,40 min (Condiciones-D1); 95% ; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204,07; encontrado: 204,06.
Cap-147		B	NaOH 5N	0,87 min (Condiciones-D1); 95%; CLEM: Análisis

	Preparado a partir de 1-cloro-4-hidroxiisoquinolina disponible comercialmente			calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204,07; encontrado: 204,05.
Cap-148	 Preparado a partir de 7-hidroxiisoquinolina disponible comercialmente	A	NaOH 5N	0,70 min (Condiciones-D1); 95%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204,07; encontrado: 204,05.
Cap-149	 Preparado a partir de 5-hidroxiisoquinolina disponible comercialmente	A	NaOH 5N	0,70 min (Condiciones-D1); 95%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204,07; encontrado: 204,05.
Cap-150	 Preparado a partir de 8-metoxi-1-cloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/099274	A	HCl 12N	0,26 min (Condiciones-D1); 95%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204,07; encontrado: 204,04.

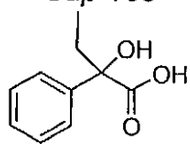
Cap-151	 Preparado a partir de 5-metoxi-1,3-dicloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2005 / 051410.	B	HCl 12N	1,78 min (Condiciones-D1); 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_9ClNO_3$: 238,03; encontrado: 238,09.
Cap-152	 Preparado a partir de 6-metoxi-1,3-dicloroisoquinolina disponible comercialmente	B	HCl 12N	1,65 min (Condiciones-D1); 95%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_9ClNO_3$: 238,00; encontrado: 238,09.
Cap-153	 Preparado a partir de 4-bromoisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/ 062241	A	HCl 6N	1,18 min (Condiciones de EM-W1); 95%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_7BrNO_2$: 251,97; encontrado: 251,95.

Cap-154	 Preparado a partir de 7-fluoro-1-cloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/099274	B	NaOH 5N	0,28 min (Condiciones de EM-W1); 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_7FNO_2$: 192,05; encontrado: 192,03.
Cap-155	 Preparado a partir de 1,7-dicloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/099274	B	NaOH 5N	0,59 min (Condiciones de EM-W1); 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_7ClNO_2$: 208,02; encontrado: 208,00.
Cap-156	 Preparado a partir de 1,6-dicloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/099274	B	NaOH 5N	0,60 min (Condiciones de EM-W1); 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_7ClNO_2$: 208,02; encontrado: 208,03.

Cap-157	 Preparado a partir de 1,4-dicloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/062241	B	HCl 12N	1,49 min (Condiciones-D1); 95%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{17}ClNO$: 208,02; encontrado: 208,00.
Cap-158	 Preparado a partir de 1,5-dicloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/099274	B	NaOH 5N	0,69 min (Condiciones de EM-W1); 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_7ClNO_2$: 208,02; encontrado: 208,01.
Cap-159	 Preparado a partir de 5-fluoro-1-cloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/099274	B	NaOH 5N	0,41 min (Condiciones de EM-W1); 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_7FNO_2$: 192,05; encontrado: 192,03.
Cap-160		B	NaOH 5N	0,30 min (Condiciones de

	Preparado a partir de 6-fluoro-1-cloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/099274			EM-W1); 90%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_7FNO_2$: 192,05; encontrado: 192,03.
Cap-161	 Preparado a partir de ácido 4-bromoquinolin-2-carboxílico y dimetilamina (DMSO, 100 °C)	--	--	0,70 min (Cond. D1); 95%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{13}N_2O_2$: 217,10; encontrado: 217,06.
Cap-162	 Preparado a partir de *m*-anisidina siguiendo el procedimiento descrito en *J. Hetero. Chem.* **1993**, 17 y *Heterocycles*, **2003**, *60*, 953.	--	--	0,65 min (Condiciones-M3); 95%; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204,07; encontrado: 203,94.

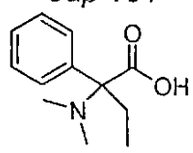
Cap-163



A una solución de ácido 2-cetobutírico (1,0 g, 9,8 mmol) en éter dietílico

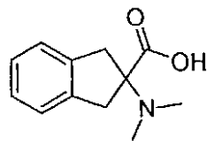
(25 ml) se añadió gota a gota bromuro de fenilmagnesio (22 ml, 1M en THF). La reacción se agitó a ~25 °C en nitrógeno durante 17,5h. La reacción se acidificó con HCl 1N y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica reunida se lavó con agua seguido por salmuera y se secó sobre $MgSO_4$. Después de concentrar a vacío se obtuvo un sólido blanco. El sólido se recristalizó en hexanos/acetato de etilo proporcionando *Cap-163* como agujas blancas (883,5 mg). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 12,71 (s ancho, 1 H), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 1H), 5,52-5,39 (s ancho, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 0,79 (t ap, J = 7,4 Hz, 3H).

Cap-164



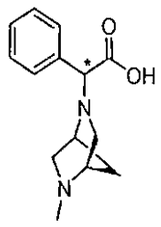
Se expuso a H_2 a 344,74 kPa en un frasco de Parr durante 42 horas una mezcla de ácido 2-amino-2-fenilbutírico (1,5 g, 8,4 mmol), formaldehído (14 ml, 37% en agua), HCl 1N (10 ml) y Pd al 10%/C (0,5 mg) en MeOH (40 ml). La reacción se filtró sobre Celite y se concentró a vacío, el residuo se suspendió en MeOH (36 ml) y el producto se purificó con una HPLC de fase inversa (MeOH/H_2O/TFA) proporcionando la sal TFA de *Cap-164* como un sólido blanco (1,7 g). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz) 7,54-7,47 (m, 5H), 2,63 (m, 1H), 2,55 (s, 6H), 2,31 (m, 1H), 0,95 (t ap, J = 7,3 Hz, 3H).

Cap-165



A una mezcla de ácido 2-amino-2-indanocarboxílico (258,6 mg, 1,46 mmol) y ácido fórmico (0,6 ml, 15,9 mmol) en 1,2-dicloroetano (7 ml) se añadió formaldehído (0,6 ml, 37% en agua). La mezcla se agitó a ~25 °C durante 15 min luego se calentó a 70 °C durante 8h. El componente volátil se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en DMF (14 ml) y se purificó por una HPLC de fase inversa (MeOH/H_2O/TFA) proporcionando la sal TFA de *Cap-165* como un aceite viscoso (120,2 mg). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 7,29-7,21 (m, 4 H), 3,61 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 3,50 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 2,75 (s, 6H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}NO_2$: 206,12; encontrado: 206,07.

Cap-166a y -166b

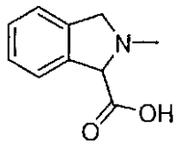


Cap-166a: Diastereómero-1
Cap-166b: Diastereómero-2

Caps-166a y *-166b* se prepararon a partir de (1S, 4S)-(+)-2-metil-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptano (2HBr) de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de *Cap-7a y Cap-7b*, con la salvedad de que se separó el éster bencílico intermedio usando una columna semipreparativa Chiralcel OJ, 20 x 250 mm, 10 μm eluyendo con una mezcla 85:15 de heptano/etanol a 10 ml/min

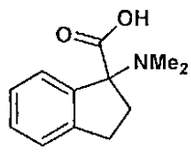
de caudal de elución durante 25 min. *Cap-166b*: RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 7,45 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,27-7,19 (m, 3H), 4,09 (s, 1H), 3,34 (s ancho ap, 1H), 3,16 (s ancho ap, 1H), 2,83 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,77 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,63 (d, J = 9,8 Hz, 1H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{14}H_{19}N_2O_2$: 247,14; encontrado: 247,11.

Cap-167



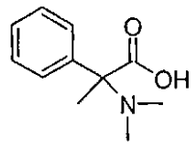
Se agitó una solución de ácido Boc-1,3-dihidro-2H-isoindol carboxílico racémico (1,0g, 3,8 mmol) en TFA al 20%/CH_2Cl_2 a ~25 °C durante 4h. Se eliminó todo el componente volátil a vacío. Se expuso una mezcla del material bruto resultante, formaldehído (15 ml, 37% en agua), HCl 1N (10 ml) y Pd al 10%/C (10 mg) en MeOH a H_2 (275,71 kPa) en un frasco de Parr durante 23 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró a vacío proporcionando *Cap-167* como una espuma amarilla (873,5 mg). RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz) 7,59-7,38 (m, 4H), 5,59 (s, 1H), 4,84 (d, J = 14 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,07 (s, 3H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{12}NO_2$: 178,09; encontrado: 178,65.

Cap-168



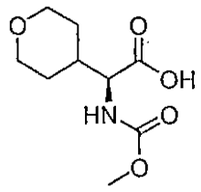
Se preparó *Cap-168* racémico a partir de ácido Boc-aminoindano-1-carboxílico racémico de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *Cap-167*. El producto bruto se empleó como tal.

Cap-169



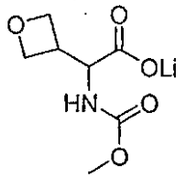
Se colocó una mezcla de clorhidrato de ácido 2-amino-2-fenilpropanoico (5,0 g, 2,5 mmol), formaldehído (15 ml, 37% en agua), HCl 1N (15 ml) y Pd al 10%/C (1,32 g) en MeOH (60 ml) en un frasco de Parr y se agitó en hidrógeno (379,11 kPa) durante 4 días. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite® y se concentró a vacío. El residuo se suspendió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/TFA) proporcionando la sal TFA de *Cap-169* como un semisólido viscoso (2,1 g). RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, δ = 7,26 ppm, 500 MHz): 7,58-7,52 (m, 2 H), 7,39-7,33 (m, 3H), 2,86 (s ancho, 3H), 2,47 (s ancho, 3H), 1,93 (s, 3H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{16}NO_2$: 194,12; encontrado: 194,12.

Cap-170



A ácido (*S*)-2-amino-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)acético (505 mg; 3,18 mmol; obtenido de Astatech) en agua (15ml) se añadió carbonato sódico (673 mg; 6,35 mmol) y la mezcla resultante se enfrió hasta 0°C momento en el que se añadió cloroformiato de metilo (0,26ml; 3,33mmol) gota a gota durante 5 minutos. Se dejó agitando la reacción durante 18 horas llegando lentamente a temperatura ambiente a medida que se fundía el baño de hielo. La mezcla de reacción se repartió entonces entre HCl 1N y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con dos porciones más de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando *Cap-170* un residuo incoloro. RMN de ^{1}H (500 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 12,65 (1 H, s ancho), 7,44 (1 H, d, *J*=8,24 Hz), 3,77 - 3,95 (3 H, m), 3,54 (3 H, s), 3,11 - 3,26 (2 H, m), 1,82 - 1,95 (1 H, m), 1,41 - 1,55 (2 H, m), 1,21 - 1,39 (2 H, m); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_9H_{16}NO_5$: 218,1; encontrado 218,1.

Cap-171



Una solución de 2-(benciloxicarbonilamino)-2-(oxetan-3-ilideń)acetato de metilo (200 mg, 0,721 mmol; Il Farmaco (2001), 56, 609–613) en acetato de

etilo (7 ml) y CH_2Cl_2 (4,00 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 10min. Se añadieron entonces dicarbonato de dimetilo (0,116 ml, 1,082 mmol) y Pd/C (20 mg, 0,019 mmol), la mezcla de reacción se ajustó bajo un globo de hidrógeno y se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche momento en el que la TLC (95:5 CH_2Cl_2 / MeOH: visualizada con tinción realizada en 1g de $Ce(NH_4)_2SO_4$, 6g de molibdato amónico, 6 ml de ácido sulfúrico y 100 ml de agua) indicó la conversión completa. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se purificó por Biotage® (cada con diclorometano en 25 de muestra; elución en columna 25S con diclorometano para 3CV luego 0 a 5% de MeOH / diclorometano sobre 250ml luego mantenido a 5% de MeOH / diclorometano para 250ml; fracciones de 9 ml). Las fracciones obtenidas que contenían material deseado y se concentraron hasta 120 mg (81%) de 2-(metoxicarbonilamino)-2-(oxetan-3-il)acetato de metilo como un aceite incoloro. RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 3,29 - 3,40 (m, *J*=6,71 Hz, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 4,55 (t, *J*=6,41 Hz, 1 H) 4,58 - 4,68 (m, 2 H) 4,67 - 4,78 (m, 2 H) 5,31 (s ancho, 1 H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_8H_{14}NO_5$: 204,2; encontrado 204,0.

Se añadió a 2-(metoxicarbonilamino)-2-(oxetan-3-il)acetato de metilo (50 mg, 0,246 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,5 ml) hidróxido de litio monohidratado (10,33 mg, 0,246 mmol). La solución resultante se dejó agitando durante la noche a temperatura ambiente. La TLC (1:1 EA / Hex; tinción de Hanessian [1g de $Ce(NH_4)_2SO_4$, 6 g de molibdato amónico, 6 ml de ácido sulfúrico y 100 ml de agua]) indicó que quedaba ~10% de material de partida. Se añadieron otros 3 mg de LiOH y se dejó agitando durante la noche momento en el que la TLC mostró que no quedaba material de partida. Se concentró a vacío y se colocó

en alto vacío durante la noche proporcionando 55 mg de 2-(metoxicarbonilamino)-2-(oxetan-3-il)acetato de litio como un sólido incoloro. RMN de ^{1}H (500 MHz, MeOD) δ ppm 3,39 - 3,47 (m, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 4,28 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H) 4,64 (t, *J*=6,26 Hz, 1 H) 4,68 (t, *J*=7,02 Hz, 1 H) 4,73 (d, *J*=7,63 Hz, 2 H).

EJEMPLOS

La presente revelación se describirá ahora en relación con ciertas realizaciones, las cuales no pretenden limitar su alcance. Al contrario, la presente revelación abarca todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que puedan ser incluidos dentro del alcance de las reivindicaciones. Así, los siguientes ejemplos, que incluyen realizaciones específicas, ilustrarán una práctica de la presente revelación, entendiéndose que los ejemplos se dan con fines ilustrativos de ciertas realizaciones y se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente comprensible de sus procedimientos y aspectos conceptuales.

A no ser que se indique de otro modo, los porcentajes de las soluciones expresan una relación peso a volumen y las relaciones de las soluciones expresan una relación volumen a volumen. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se registraron en un espectrómetro Bruker a 300, 400 ó 500 MHz; los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón. La cromatografía ultrarrápida se llevó a cabo sobre gel de sílice (SiO_2) de acuerdo con la técnica de cromatografía de Still (*J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923).

La determinación de la pureza y el análisis de masas de baja resolución

se llevaron a cabo en un sistema de CL Shimadzu acoplado con un sistema de EM Waters Micromass ZQ. Se apreciará que los tiempos de retención pueden variar ligeramente entre máquinas. A no ser que se inidique de otro modo, las condiciones de CL empleadas en la determinación del tiempo de retención (T_R) fueron:

El análisis de masas de baja resolución se llevó a cabo en un sistema de CL Shimadzu acoplado con un sistema de EM Waters Micromass ZQ (*Condición 1)* o de HPLC Waters Acquity con detección UV-Vis Water PDA y EM Waters ZQ (*Condición 2)*. El tiempo de retención (T_R) se obtuvo empleando las siguientes condiciones y se apreciará que los tiempos de retención pueden variar ligeramente entre aparatos:

Condición 1

Columna = Phenomenex-Luna 3,0X 50 mm S10

% Inicial de B = 0

% Final de B = 100

Tiempo de gradiente = 3 min

Tiempo de parada = 4 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/H_2O al 90%

Disolvente B = TFA al 0,1% en metanol al 90%/H_2O al 10%

Condición 2

Columna = Waters Acquity BEH C18; 1,7 μm ; 150 X 2,1 mm ID; (a 35C)

B al 10% mantenido 0-1min

B al 10-50% 0-25 min

B al 50-98% 25-33 min

B al 98% mantenido 32-35 min

B al 98-10% 35,0-35,5 min

B al 10% mantenido 35,5-40 min

Caudal = 0,35 ml/min

Longitud de onda = 254 nm

Disolvente A = TFA al 0,05% en agua

Disolvente B = TFA al 0,05% en CH_3CN

Las medidas del índice de homogeneidad se realizaron en las siguientes condiciones de CL:

Condición 3

Columna = Waters Sunfire C18, 4,6X150 mm, 3,5 μm

% Inicial de B = 10

% Final de B = 50

Tiempo de gradiente = 20 min

Tiempo de parada = 25 min

Caudal = 1 ml/min

Longitud de onda = 220 & 254 nm

Disolvente A = TFA al 0,1% en CH_3CN al 5%/H_2O al 95%

Disolvente B = TFA al 0,1% en CH_3CN al 95%/H_2O al 5%

Condición 3a

Igual que *Condición 3* con la excepción de que el Tiempo de parada = 40 min.

Condición 4

Columna = Waters Xbridge phenyl, 4,6X150 mm, 3 μm

% Inicial de B = 10

% Final de B = 50

Tiempo de gradiente = 20 min

Tiempo de parada = 25 min

Caudal = 1 ml/min

Longitud de onda = 220 & 254 nm

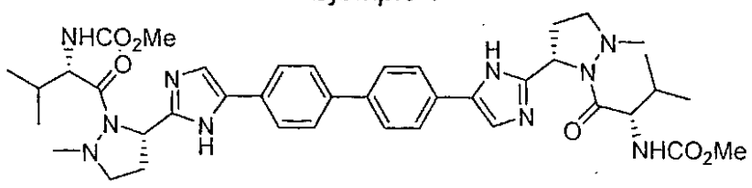
Disolvente A = TFA al 0,1% en CH_3CN al 5%/H_2O al 95%

Disolvente B = TFA al 0,1% en CH_3CN al 95%/H_2O al 5%

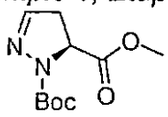
Condición 4a

Igual que *Condición 4* con la excepción de que el Tiempo de parada = 40 min.

Ejemplo 1

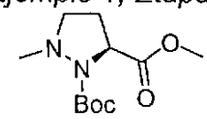


Ejemplo 1, Etapa a



Se añadió DMAP (2,833 g, 23,19 mmol) a solución en CH_2Cl_2 (40 ml) de 4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de (S)-metilo (preparado de acuerdo con *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8379-8380; 2,95 g, 23,02 mmol) y Boc_2O (11,89 ml, 51,2 mmol) y se agitó en condiciones ambientales durante 22,5 horas. Se añadió más Boc_2O (1,83 g) y se continuó agitando durante 15 horas. Se añadió gel de sílice a la mezcla de reacción y el disolvente se eliminó a vacío, y se sometió la malla resultante a una purificación en Biotage (300 g de gel de sílice; la columna se eluyó con EtOAc al 30-50%/hexanos) proporcionando el carbamato **1a** como un aceite amarillo (3,956 g). También se obtuvo una muestra de la pirazolina de partida, contaminada con el producto (695 mg). RMN de ^1H ($CDCl_3$, δ = 7,24 ppm, 400 MHz): 6,80 (s, 1H), 4,67 (dd, J = 12,6, 6,1 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,22 (ddd, J = 18,5, 12,6, 1,4 Hz, 1H), 2,94 (ddd, J = 18,5, 6,1, 1,7 Hz, 1H), 1,5 (s, 9H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+Na]^+$ $C_{10}H_{16}N_2NaO_4$: 251,10; encontrado 251,26.

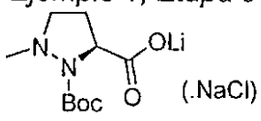
Ejemplo 1, Etapa b



Se añadió cianoborohidruro sódico (0,769 g, 12,23 mmol) en porciones durante 1 minuto a una solución en ácido acético (7,0 ml) del carbamato **1a** (1,0523 g, 4,61 mmol) y se agitó en condiciones ambientales durante 20 h. Se añadió formaldehído (1 ml de 37% en agua) gota a gota durante 4 min, y se continuó agitando durante 4,5 h. El componente volátil se eliminó a vacío y el residuo se trató con $NaHCO_3$ saturado (10 ml) y CH_2Cl_2 (30 ml), y la mezcla se agitó y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con otra solución saturada de $NaHCO_3$ (10 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El

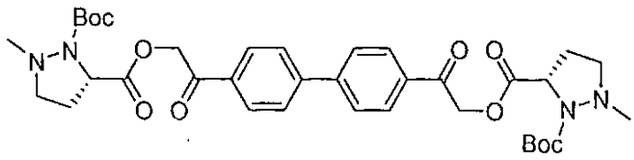
material bruto resultante se purificó con una Biotage (240 g de gel de sílice; la muestra se cargó con CH_2Cl_2; eluyó con EtOAc al 60-100%/hexanos) proporcionando el carbamato **1b** como un aceite incoloro (861 mg). RMN de ^1H ($CDCl_3$, δ = 7,24 ppm, 400 MHz): 4,39 (t ancho aparente, J = 7,7, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,15-3,02 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,30-2,21 (m, 1H), 1,45 (s, 9H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+Na]^+$ $C_{11}H_{20}N_2NaO_4$: 267,13; encontrado 267,28.

Ejemplo 1, Etapa c



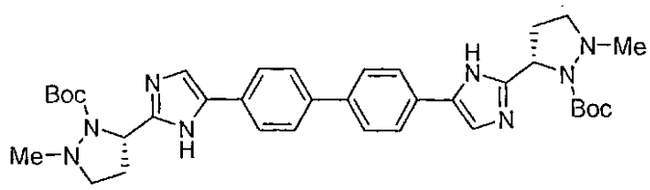
Se añadió una solución acuosa (5 ml) de LiOH (0,1459 g; 6,09 mmol) a una solución en metanol (5 ml) del éster **1b** (0,76 g, 3,11 mmol) y se agitó en condiciones ambientales durante ~7 h. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo-agua, y se añadió, gota a gota, HCl/H_2O (3 ml de 1,00 N; 3,0 mmol) y se agitó durante unos pocos minutos. A continuación, el componente volátil se eliminó a vacío y el aceite viscoso resultante se expuso a alto vacío proporcionando carboxilato de **1c** como una espuma blanca, que se empleó como tal para la próxima etapa. RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz) para la muestra bruta: 3,98 (dd, J = 8,5, 6,3, 1H), 2,86-2,74 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,25-2,17 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,35 (s, 9H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{19}N_2O_4$: 231,13; encontrado 231,21.

Ejemplo 1, Etapa d



Se añadió 1,1'-(bifenil-4,4'-diil)bis(2-bromoetanona) (0,601 g, 1,517 mmol) en un lote a una solución en DMF (10 ml) de carboxilato de **1c** (3,1 mmol) y DIEA (0,55 ml, 3,15 mmol), y la mezcla heterogénea resultante se agitó en condiciones ambientales durante ~20,6 h, después de lo cual se obtuvo una apariencia homogénea. El componente volátil se eliminó a vacío, y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (100 ml), agua (20 ml) y solución saturada de $NaHCO_3$ (1 ml). Se obtuvo una fase orgánica de aspecto inusualmente lechoso que requirió más cantidad de la habitual de $MgSO_4$ para secar. La fase orgánica se concentró a vacío, y el residuo resultante se sometió a una purificación en Biotage (110 g de gel de sílice; se usó CH_2Cl_2 para cargar la muestra; EtOAc al 50-100%/hexanos para eliminar las impurezas de mayor T_R, seguido por MeOH al 10%/EtOAc) proporcionando el diéster **1d** como una espuma amarilla (808 mg). El análisis de RMN de ^1H indicó que la muestra contenía disolventes residuales en una relación molar 1,0:0,2:0,1 de producto/DMF/EtOAc, y que estaban presentes impurezas sin identificar de acuerdo con el análisis CL/EM. RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 8,11 (d, J = 8,3, 4H), 7,97 (d, J = 8,6, 4H), 5,68 (d, J = 17,1, 2H), 5,57 (d, J = 16,9, 2H), 4,51 (dd, J = 8,9, 6,4, 2H), 3,05-2,95 (m, 4H), 2,64-2,55 (m, 2H), 2,48 (s, 6H), 2,45-2,37 (m, 2H), 1,39 (s, 18H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{47}N_4O_{10}$: 695,33; encontrado 695,35.

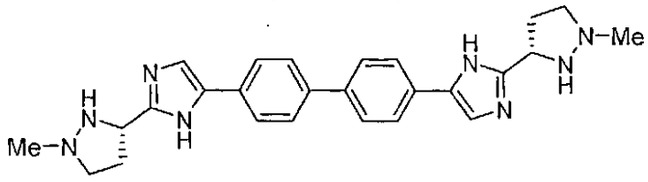
Ejemplo 1, Etapa e



Se añadió acetato amónico (1,75 g, 22,7 mmol) a una solución en xileno (11 ml) del cetoéster **1d** (802 mg), y el matraz de reacción se tapó y se calentó con un microondas a 140 °C durante 90 min proporcionando una mezcla heterogénea rojiza con un alquitrán rojo oscuro sedimentado en el fondo del matraz de reacción. La mezcla de reacción se trató con CH_2Cl_2 (90 ml), MeOH (3 ml), agua (60 ml), $NaHCO_3$ saturado (6 ml), y se agitó intensamente para efectuar la total disolución y luego se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con CH_2Cl_2 (45 ml), y la fase orgánica reunida se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El material residual se disolvió en MeOH y se purificó con una HPLC de fase inversa (H_2O/MeOH/TFA), y el eluato de la HPLC se trató con NH_3 2N en exceso/MeOH para inactivar el TFA. El componente volátil se eliminó a vacío, y el material resultante se purificó entre MeOH al 10%/CH_2Cl_2 (60 ml), agua (20 ml) y $NaHCO_3$ saturado (2 ml). La fase acuosa se lavó entonces con MeOH al 20%/$CHCl_3$ (25 ml) para ayudar a solubilizar la suspensión de sólido. La fase orgánica reunida se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a vacío proporcionando el imidazol **1e** como un sólido blanquecino (287 mg; El análisis de RMN de ^1H indicó que la muestra contenía ~1 mol. equiv. de MeOH). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 12,34 (s ancho, 0,36H), 11,88 (s ancho, 1,64H), 7,85-7,64 (m, 8H), 7,54-7,52 (m, 1,62H), 7,37-7,35 (m, 0,38H), 4,94-4,89 (m, 2H), 3,14-3,08 (m, 2H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,62(s ancho, 6H), ~2,47 (m, 4H; parcialmente solapado con la señal del disolvente), 1,30/1,26 (2 s parcialmente solapados, 18H). CL/EM: Análisis

calculado para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{47}N_8O_4$: 655,37; encontrado 655,28.

Ejemplo 1, Etapa f



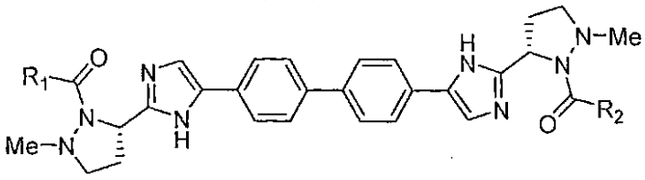
Se añadieron HCl 4,0 N/dioxano (5 ml, 20 mmol) y MeOH (1 ml) secuencialmente al carbamato **1e** (276 mg), y la mezcla se agitó en condiciones ambientales durante 4,5 h. El componente volátil se eliminó a vacío proporcionando la sal HCl de la pirazolidina **1f** como sólido blanquecino (270 mg), que se sometió a la etapa siguiente sin purificación. El análisis por RMN de ^1H indicó que la muestra contenía impurezas no identificadas minoritarias. RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 8,20 (s, 2H), 8,07 (d, J = 8,3, 4H), 7,94 (d, J = 8,6, 4H), 7,55 (s ancho, ~1,6H), 5,17 (s ancho, 2H), 3,06 (s, 6H), 2,93-2,64 (m ancho, 4H) (Nota: no se pudieron elucidar las señales de CH_2N en parte debido al ensanchamiento de la señal y solapamiento con la del agua). CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{26}H_{31}N_8$: 455,27; encontrado 455,17.

Ejemplo 1

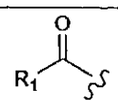
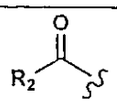
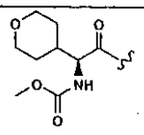
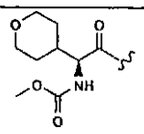
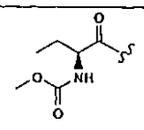
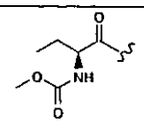
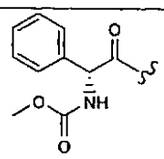
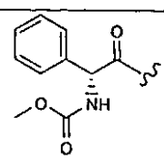
Se añadió DIEA (0,14 ml, 0,802 mmol) a una mezcla de pirazolidina **1f** (81 mg, 0,12 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,049 mg, 0,281 mmol) y HATU (97,7 mg, 0,257 mmol) en DMF (2 ml), y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 36 min. La mayoría del componente volátil se eliminó a vacío, y el residuo se purificó con

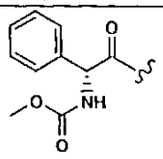
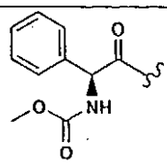
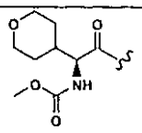
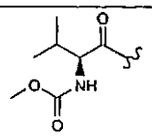
dos condiciones diferentes de HPLC de fase inversa (MeOH/agua/TFA seguido por CH_3CN/agua/TFA) proporcionando la sal TFA del **Ejemplo 1** como una espuma blanquecina (30,3 mg). RMN de ^1H (DMSO-d_6 con inyección de D_2O, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 8,13-7,96 (m ancho, 2H), 7,91 (s aparente, 8H), 5,29 (m, 2H), 4,71/4,52 (dos s ancho solapando, 2H), 3,52 (s, 6H), 3,25-2,90 (m ancho, 4,66H), 2,82-2,59 (solapamiento de m y s, s está en 2,66, 8,34H), 2,35-2,23 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 2H), 0,92-0,67 (m ancho solapado, 12H). CL (*Condición 3 y 4*): índice de homogeneidad >95%. CL/EM (*Condición 1*): T_R = 1,80 min. CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{53}N_{10}O_6$: 769,41; encontrado 769,34.

Ejemplo 2-6

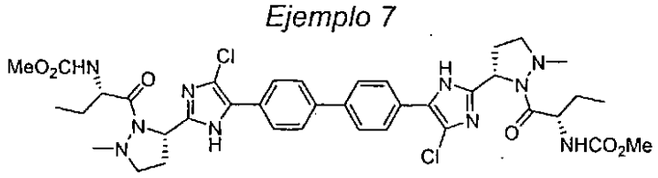


Los **Ejemplo 2-4** se prepararon como sales TFA a partir del intermedio **1f** y los ácidos apropiados de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del **Ejemplo 1**. El **Ejemplo 5** se aisló durante la preparación del **Ejemplo 4**, presumiblemente originándose de una epimerización del centro bencílico durante la etapa de acoplamiento. El **Ejemplo 6** (sal TFA) se preparó de forma similar a partir del intermedio **1f** empleando una mezcla equimolar de ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico y ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético para la etapa de acoplamiento y separando la mezcla estadística resultante de productos por la técnica de HPLC que se describe para el **Ejemplo-1**.

Ejemplo			T_R (*Condición 1*); índice de homogeneidad (*Condición 3 y 4*)	Datos de EM
2			1,56 min; > 95%	CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{57}N_{10}O_8$: 853,44; encontrado 853,51.
3			1,71 min; > 95%	CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{49}N_{10}O_6$: 741,38; encontrado 741,50.
4			1,91 min; > 95%	CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$

				$C_{46}H_{49}N_{10}O_6$: 837,38; encontrado 837,31.
5			1,92 min; > 95%	CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{49}N_{10}O_6$: 837,38; encontrado 837,31.
6			1,73; >95%	CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{55}N_{10}O_7$: 811,43; encontrado 811,43.

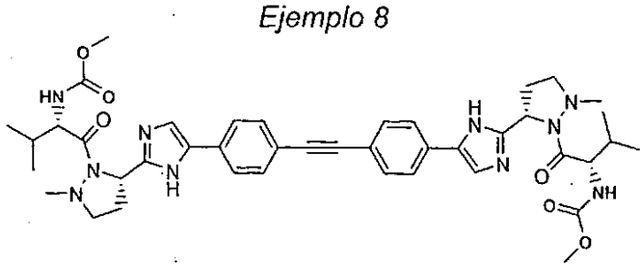
Ejemplo 7



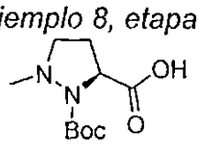
El **Ejemplo 3** (sal TFA; 45,6 mg; 0,047 mmol) se desbasificó (1 g MCX;

lavado con MeOH; elución con NH_3 2,0 M/MeOH), y el eluato se concentró y se expuso a alto vacío durante ~ 2 horas. Se añadieron NCS (0,0153 g, 0,112 mmol) y DMF (1,5 ml) al material anterior, y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante ~21 horas. Después de esto, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con MeOH y se purificó con una HPLC de fase inversa (MeOH/agua/TFA) proporcionando la sal TFA del **Ejemplo 7** como una espuma amarillo claro (32,7 mg). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 7,88-7,82 (m, 8H), 7,27-6,89 (dos m ancho, 2H), 5,12-4,98 (m ancho, 2H), 4,70 (m ancho, 1,52H), 4,46 (m ancho, 0,48H), 3,56-2,50 (dos 's' solapados con 'm', 19,5H), 2,03 (m ancho, 0,5H), 1,74-1,38 (m, 4H), 0,90 (m, 6H). CL (*Condición 3a y 4a*): índice de homogeneidad >95%. CL/EM (*Condición 1a*): R_t = 2,87 min. CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{47}Cl_2N_{10}O_6$: 809,31; encontrado 809,29.

Ejemplo 8



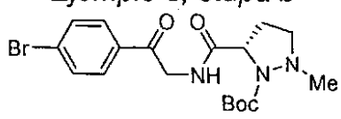
Ejemplo 8, etapa a



Se añadió una solución en agua (1,5 ml) de LiOH (0,030 g, 1,25 mmol) a una solución en MeOH (1,5 ml) del éster **1b** (0,157 g, 0,643 mmol), y se agitó a

temperatura ambiente durante 3,5 h. Se eliminó la mayoría del componente volátil a vacío y el residuo se diluyó con agua (10 ml), se añadieron gota a gota 1,3 ml de HCl 1N, y luego se extrajo con EtOAc (25 ml, 4x). La fase orgánica reunida se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a vacío proporcionando el ácido **8a** como un aceite incoloro, que solidificó parcialmente tras una exposición prolongada a alto vacío (115,8 mg). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 4,19 (dd, J = 8,8, 6,8, 1H), 2,96-2,86 (m, 2H), 2,47-2,39 [solapado (m, 1H) y (s, 3H)], 2,16-2,07 (m, 1H), 1,36 (s, 9H). [Apréciese que el perfil de RMN de ^1H es diferente del de su análogo carboxilato de litio **1c**.]

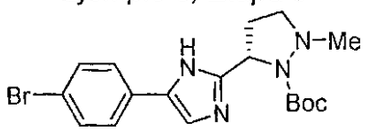
Ejemplo 8, etapa b



Se añadió gota a gota DIEA (0,45 ml, 2,58 mmol) durante 30 segundos a una mezcla de clorhidrato de 2-amino-1-(4-bromofenil)etanona (0,218 g, 0,871 mmol), el ácido **8a** (0,20 g, 0,87 mmol) y HATU (0,331 g, 0,871 mmol) en DMF (3 ml), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 130 min. Se eliminó a vacío la mayoría del DFM y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (50 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El material bruto se purificó con una Biotage (90 g de gel de sílice; la muestra se cargó con la ayuda de CH_2Cl_2; elución con EtOAc) proporcionando la cetoamida **8b** como un sólido blanquecino (317 mg). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 8,25 (t ancho aparente, J = 5,6, 1H), 7,93 (d, J = 8,6, 2H), 7,76 (d, J = 8,5, 2H), 4,67 (dd, J = 18,4, 5,8, 1H), 4,56 (dd, J = 18,4, 5,5, 1H), 4,34 (dd, J = 8,5, 6,8, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,40-

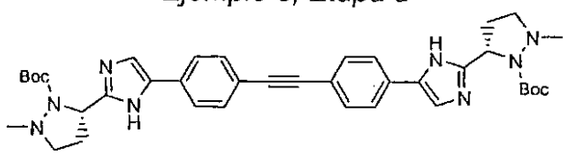
2,32 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,37 (s, 9H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+Na]^+$ $C_{18}H_{25}{}^{81}BrN_3NaO_4$: 450,08; encontrado 450,07.

Ejemplo 8, Etapa c



Se añadió acetato amónico (0,388 g, 5,03 mmol) a un tubo a presión de 15 ml que contenía una mezcla de la cetoamida **8b** (0,313 g, 0,734 mmol) y xilenos (7,0 ml), y se tapó el tubo a presión y se calentó con un baño de aceite equilibrado entre 133-135 °C durante 130 min. La mayoría del componente volátil se eliminó a vacío, y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (50 ml), agua (20 ml) y solución saturada de $NaHCO_3$ (2 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se concentró a vacío y se purificó con una Biotage (40 g de gel de sílice; la muestra se cargó en la columna con CH_2Cl_2; elución con EtOAc) proporcionando el imidazol **8c** como un sólido amarillo oscuro (202 mg). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 12,36 (s ancho, 0,11H), 11,93 (s ancho, 0,89H), 7,71-7,49 (m, 5H), 4,89 (t aparente, J = 7,6, 1H), 3,11-2,97 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), ~2,46 (m ancho, parcialmente solapado con la señal del disolvente, 2H), 1,29/1,25 (dos s solapados, 9H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{18}H_{24}{}^{81}BrN_4O_4$: 409,11; encontrado 409,11.

Ejemplo 8, Etapa d

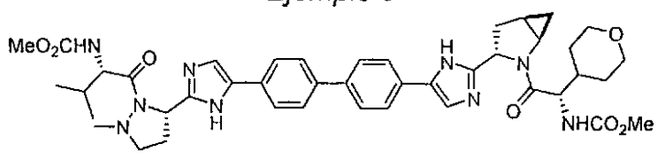


Se añadió $Pd(Ph_3P)_4$ (0,025 g, 0,022 mmol) a una solución en DMF (3 ml) del bromuro **8c** (0,19 g, 0,466 mmol) y 1,2-bis(trimetilestannil)etino (0,081 g, 0,230 mmol) en un vial. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 1,5 minutos y se tapó el vial y se calentó a 90 °C bajo un blindaje contra explosiones durante 16,5 horas. La mayoría del componente volátil se eliminó a vacío y el residuo se purificó con una Biotage (30 g de gel de sílice; MeOH al 0-30%/EtOAc) proporcionando el alquino **8d**, que contenía disolvente residual e impurezas sin identificar, como una espuma amarilla/sólido (108 mg). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 12,41 (s, 0,26H), 11,97 (s, 1,74H), 7,81-7,40 (m, 10H), 4,90 (t aparente, J = 7,7, 2H), 3,13-2,98 (m, 4H), 2,61 (s, 6H), ~2,47 (m, parcialmente solapado con la señal del disolvente, 4H), 1,30/1,26 (dos s solapados, 18H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{47}N_8O_4$: 697,37; encontrado 697,44.

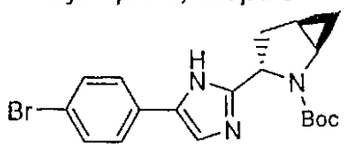
Ejemplo 8

El **Ejemplo 8** (sal TFA) se preparó a partir del carbamato **8d** de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del **Ejemplo 1** (sal TFA) a partir del carbamato **1e** y empleando el ácido apropiado. CL (*Condición 3 y 4*): índice de homogeneidad >95%. CL/EM (*Condición 1*): T_R = 2,01 min. CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{53}N_{10}O_6$: 793,41; encontrado 793,39.

Ejemplo 9

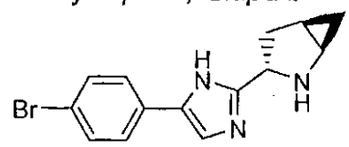


Ejemplo 9, Etapa a



El bromuro **9a** se preparó partiendo de 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona y ácido (1R,3S,5R)-2-metil-2-azabiciclo[3,1,0]hexano-3-carboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del intermedio **1e**. RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 12,21/11,93 (dos s ancho, 1H), 7,70-7,47 (m, 4,87H), 7,29 (d, J = 1,6, 0,13H), 4,59 (m ancho, 1H), 3,41 (m ancho, 1H), 2,37-2,17 (m ancho, 2H), 1,62 (m ancho, 1H), 1,22 (s muy ancho, 9H), 0,75 (m, 1H), 0,54 (m, 1H). CL/EM (*Condición 1*): T_R = 1,87 min. CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{19}H_{23}{}^{81}BrN_3O_2$: 406,10; encontrado 406,07.

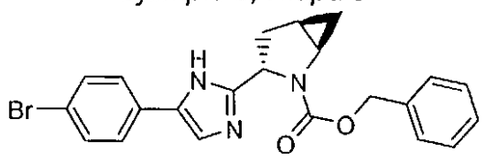
Ejemplo 9, Etapa b



Se disolvió el carbamato **9a** (4,13 g, 10,22 mmol) en dioxano (100 ml), y se añadió HCl 4N en dioxano (40 ml, 160 mmol) lentamente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Todo el componente volátil se eliminó a vacío proporcionando la pirrolidina **9b**/2HCl como un sólido amarillo (3,8 g). RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 10,38/9,94 (dos s ancho solapando, ~2H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,5, 2H), 7,63 (d, J = 8,6, 2H), 4,68 (m, 1H), 3,39(m, 1H), ~2,5 ('m' parcialmente solapado con la señal del disolvente, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,11 (m, 1H), 0,83 (m,

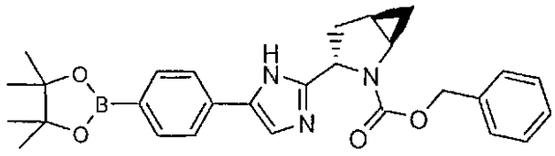
1H). CL/EM (*Condición 1*): T_R = 1,39 min. CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{14}H_{15}{}^{79}BrN_3$: 304,04; encontrado 304,10.

Ejemplo 9, Etapa c



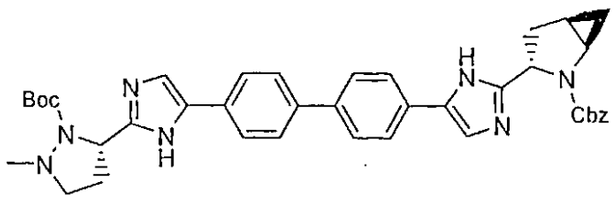
Se añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (0,5 ml, 3,33 mmol) durante ~ 1min a una mezcla enfriada (hielo/agua) de la pirrolidina **9b** /(2HCl) (1,05 g, 2,78 mmol), carbonato sódico (0,301 g, 2,84 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (10,00 ml) y se agitó la mezcla semiheterogénea a la misma temperatura durante 15 horas. Puesto que el análisis por CL/EM indicó la presencia del subproducto bis-Cbz además del producto deseado, se añadió NH_3/MeOH (2 N, 12 ml) y se continuó agitando durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta 1/3 de su volumen, se repartió entre CH_2Cl_2 (50 ml) y agua (20 ml), y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a vacío. El material bruto resultante se purificó con una Biotage (80 g de gel de sílice; la muestra se cargó con CH_2Cl_2; EtOAc al 60-70%/hexanos) proporcionando el bromuro **9c** como una espuma blanquecina (0,992 g). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 12,24/12,02 (dos s ancho, 1H), 7,71(d, J = 8,3, 1,8H), 7,61-6,97 (m ancho, 8,2H), 5,15-4,89 (m, 2H), 4,80-4,72 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 2,44-2,26 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 0,85-0,80 (m, 1H), 0,62-0,59 (m, 1H). CL/EM (*Condición 1*): T_R = 2,06 min. CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{22}H_{21}{}^{81}BrN_3O_2$: 440,08; encontrado 440,09.

Ejemplo 9, Etapa d



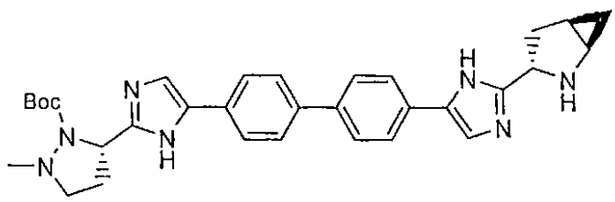
Se añadió $Pd(Ph_3P)_4$ (0,105 g, 0,091 mmol) a una mezcla del bromuro **9c** (0,988 g, 2,254 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,167 g, 4,60 mmol), acetato potásico (0,582 g, 5,93 mmol) y dioxano (19 ml) en un tubo a presión de 75 ml. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 1 minuto, se tapó el recipiente y se calentó con un baño de aceite a 80 °C durante 15,3 horas. La mezcla heterogénea amarilla se retiró del baño de calentamiento, el componente volátil se eliminó a vacío, y se preparó una malla de gel de sílice a partir del residuo y se purificó con una Biotage (EtOAc al 60-70%/hexanos). El material resultante se disolvió en CH_2Cl_2 (60 ml), se lavó con agua (20 ml, 2x), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a vacío proporcionando el boronato **9d** como una espuma blanquecina (898,4 mg). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 12,29 (s ancho, 0,14H), 12,03 (s ancho, 0,86H), 7,77 (d, J = 8,1, 1,71H), 7,67-7,63 (m, 2,38H), 7,57 (s, 1H), 7,25 (s ancho, 5H), 5,11-4,91 (m, 2H), 4,81-4,73 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,30 (s, 12H), 0,86-0,81 (m, 1H), 0,62-0,58 (m, 1H). CL/EM (*Condición 1*): T_R = 2,29 min. CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{28}H_{33}{}^{11}BN_3O_4$: 486,26; encontrado 486,24. [Nota: también se observó una variante hidrolizada con pinacol en la CL/EM a T_R = 1,63 min].

Ejemplo 9, Etapa e



Se añadió $Pd(Ph_3P)_4$ (0,023 g, 0,020 mmol) a una mezcla de bromuro **8c** (0,1483g, 0,364 mmol), boronato **9d** (0,205 g, 0,422 mmol) y $NaHCO_3$ (0,105 g, 1,250 mmol) en 1,2-dimetoxietano (2,4 ml) y agua (0,8 ml), se inyectó nitrógeno y se calentó a 80 °C durante 8 horas. La mayoría del componente volátil se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (50 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se concentró a vacío y se purificó con una Biotage (40 g de gel de sílice; la muestra se cargó con CH_2Cl_2; eluyó con MeOH al 0-10%/EtOAc) proporcionando el bifenilo **9e** como una película amarillo claro que contenía EtOAc residual en una relación 2,5/1,0 producto a disolvente. Considerando el disolvente residual, la muestra tenía una masa efectiva de 126 mg. RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 12,34 (s, 0,18H), 12,24 (s, 0,17H), 11,99/11,89 (dos s ancho solapando, 1,65H), 7,90-7,53 (m, 10H), 7,25 (m ancho, 5H), 5,13-4,75 (m, 4H), 3,52-3,48 (m, 1H), 3,16-2,98 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,47-2,31 (m, 4H; parcialmente solapado con la señal del disolvente), 1,70 (m, 1H), 1,30/1,27 (dos s solapando, 9H), 0,87-0,81 (m, 1H), 0,62 (m, 1H). CL/EM (*Condición 1*): T_R = 1,99 min. CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{44}N_7O_4$: 686,35; encontrado 686,42.

Ejemplo 9, Etapa f



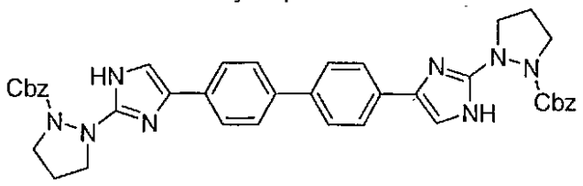
Se añadió una suspensión de Pd/C (32,6 mg) en EtOH (1,0 ml) a una mezcla del carbamato **9e** (0,127 g, 0,185 mmol) y K_2CO_3 (0,0287 g, 0,208 mmol) en EtOH (2 ml), y se agitó bajo un globo de hidrógeno durante ~5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de tierra de diatomeas (Celite®), se lavó con MeOH y se concentró a vacío proporcionando la pirrolidina **9f** como una película de sólido amarillo. La muestra pesaba 117,2 mg (que está por encima del valor teórico esperado, y posiblemente es un indicio de la presencia de $KHCO_3$ o K_2CO_3). El material se sometió a la etapa siguiente como tal. CL/EM (*Condición 1*): T_R = 1,67 min. CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{32}H_{38}N_7O_2$: 552,31; encontrado 552,30.

Ejemplo 9

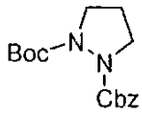
El **Ejemplo 9** (sal TFA) se preparó a partir de la pirrolidina **9f** de acuerdo con la siguiente secuencia de tres etapas: (i) Se acopló la pirrolidina **9f** con ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético empleando el procedimiento descrito para el **Ejemplo 1** con la excepción de que la purificación del material bruto se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito para el intermedio **1e**, incluyendo la etapa de desbasificación; (ii) la desprotección del grupo Boc se llevó a cabo de acuerdo con la preparación del intermedio **1f**; y, (iii) el producto resultante se acopló con ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 1**. RMN de ^1H (DMSO-d_6 con inyección de D_2O, δ =

2,50 ppm, 400 MHz): 8,13-7,85 (m, 10H), 5,29 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,79-4,36 ('m' y 'd' solapados, J = 6,8 para 'd', 2H), 3,85-3,81 (m, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,33-2,59 ('m ancho' y s solapados, 's' está en 2,67, 9H), 2,56-2,25 (m, 2H), 2,12-2,04 (m, 2H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,48-1,32 (m, 4H), 0,98-0,68 (m, 8H). CL/EM (*Condición 1*): T_R = 1,80 min. CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{54}N_9O_7$: 808,41; encontrado 808,46. CL (*Condición 3 y 4*): índice de homogeneidad >95%.

Ejemplo 10



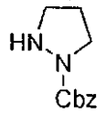
Ejemplo 10, Etapa a



Se añadió gota a gota durante 12 minutos una solución en DMF (24 ml) de hidrazina-1,2-dicarboxilato de 2-bencilo 2-*terc*-butilo (4,871 g, 18,29 mmol) a una suspensión en DMF enfriada en hielo-agua (45 ml) de NaH (1,63 g, 40,8 mmol). La mezcla heterogénea resultante se agitó durante 15 min, y se retiró el baño de enfriamiento y se continuó agitando durante 3,5 h. A continuación, se añadió gota a gota 1,3-dibromopropano (2,5 ml, 24,48 mmol) durante 5 minutos a la mezcla heterogénea anterior, momento en el cual se observó una rigurosa generación de gas acompañada por la homogeneización gradual de la mezcla

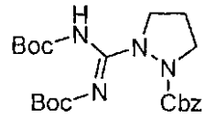
de reacción. La mezcla se agitó durante ~18,5 h, se añadió MeOH en exceso, y el componente volátil se eliminó a vacío. El residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (100 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml), se secó ($MgSO_4$), se concentró a vacío y el aceite resultante se sometió a una purificación en Biotage (300 g de gel de sílice; EtOAc al 20-50%/hexanos) proporcionando la pirazolidina **10a** como un aceite incoloro (4,963 g). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 7,37-7,30 (m, 5H), 5,17 (d ancho, J = 12,4, 1H), 5,07 (d ancho, J = 12,1, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,23-3,09 (m, 2H), 2,02-1,93 (m, 2H), 1,35 (s, 9H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+Na]^+$ $C_{16}H_{22}N_2NaO_4$: 329,15; encontrado 329,23.

Ejemplo 10, Etapa b



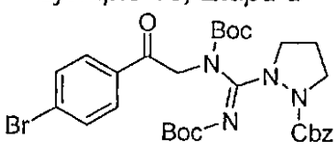
Se enfrió una solución en dioxano (41 ml) del carbamato **10a** (4,96 g, 16,19 mmol) con hielo/agua durante ~ 3 min y se añadió HCl/dioxano (21 ml de 4,0 N, 84 mmol) durante ~2 min. El baño de enfriamiento se retiró inmediatamente después de finalizar la adición y se continuó agitando durante 16 horas. La eliminación del componente volátil a vacío proporcionó la sal HCl de la pirazolidina **10b** como sólido blanco (3,848 g). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 7,45-7,33 (m, 5H), 5,21 (s, 2H), 3,62 (t, J = 7,1, 2H), 3,37 (t, J = 7,0, 2H), 2,21-2,14 (m, 2H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+Na]^+$ $C_{11}H_{14}N_2NaO_2$: 229,10; encontrado 229,12.

Ejemplo 10, Etapa c



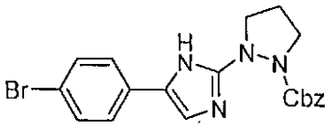
Se añadió trietilamina (4,80 ml, 34,4 mmol) a una mezcla de DMF (26 ml) y pirazolidina **10b**/HCl (2,353 g, 9,70 mmol) y se agitó intensamente durante 10 min, seguido por tratamiento con ultrasonidos durante ~1 min. La mezcla heterogénea resultante se enfrió con baño de hielo/agua y se trató con 2,2,10,10-tetrametil-6-tioxo-3,9-dioxa-5,7-diazaundecano-4,8-diona (2,815 g, 10,19 mmol), se agitó durante 5 min y luego se añadió en porciones durante 30 segundos $HgCl_2$ (2,95 g, 10,87 mmol). Se continuó agitando durante 5 horas mientras se dejaba descongelar el baño hasta 10 °C, y luego se retiró el baño y se continuó agitando durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100 ml) y se lavó con agua (40 ml, 2x), se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El residuo se sometió a una purificación en Biotage (300 g de gel de sílice; EtOAc al 20-50%/hexanos) proporcionando la guanidina **10c** como una espuma blanca (3,924 g). Apréciese que no se determinó la estereoquímica E/Z del producto. RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 9,61 (s ancho, 1H), 7,36-7,29 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 3,77 (señal muy ancha, 2H), 3,26 (señal muy ancha, 2H), 2,03-1,96 (m, 2H), 1,39/1,37 (dos s solapando, 18H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+Na]^+$ $C_{22}H_{32}N_4NaO_6$: 471,22; encontrado 471,11.

Ejemplo 10, Etapa d



Se añadió una solución en THF (10 ml) de la guanidina **10c** (1,452 g, 3,24 mmol) gota a gota durante 10 minutos a una suspensión en THF (20 ml) de NaH (0,14 g de dispersión al 60% en aceite, 3,50 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió una mezcla de 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (1,883 g, 6,77 mmol) y KI (0,051 g, 0,307 mmol) a la mezcla anterior y se continuó agitando la mezcla semiheterogénea a temperatura ambiente durante 4 h. El componente volátil se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (100 ml), agua (20 ml) y NH_4Cl saturado (2 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se concentró a vacío y el aceite resultante se sometió a una purificación en Biotage (300 g de gel de sílice; la muestra se cargó con EtOAcl al 20%/hexanos; elución en columna con EtOAc al 20-50%/hexanos) proporcionando la cetona **10d** (espuma blanca, 0,910 g) y material de partida sin consumir **10c** (0,606 g). No se determinó la estereoquímica E/Z del producto. RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 7,85/7,76 (solapamiento de s ancho y d, J = 8,3, 4H), 7,42-7,30 (m, 5H), 5,20-4,38 (m muy ancho, 4H), 4,17-3,70 (m muy ancho, 2H), 3,30 (s ancho aparente, 2H), 2,13 (s ancho aparente, 2H), 1,33/1,28 (s solapando, 18H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{30}H_{38}{}^{81}BrN_4O_7$: 647,19; encontrado 647,25.

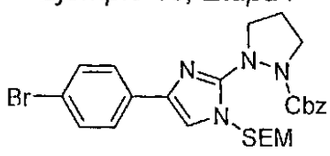
Ejemplo 10, Etapa e



Se añadió TFA al 25%/CH_2Cl_2 (28 ml) a la cetona **10d** (1,846g, 2,86 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante ~21 h. La mayoría del diclorometano se eliminó a vacío y el residuo se trató con MeOH (200 ml) y se

agitó durante 28 h. La mayoría del componente volátil se eliminó a vacío y el residuo se trató con CH_2Cl_2 (80 ml), agua (20 ml) y solución saturada de NaHCO3 (10 ml), se agitó intensamente durante unos pocos minutos y se repartieron las fases. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío y el material bruto se purificó con una Biotage (240 g de gel de sílice; la muestra se cargó con EtOAc al 50%/hexanos; la columna eluyó con EtOAc al 50-80% /hexanos) proporcionando el imidazol **10e** como una espuma blanca (1,138 g). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 11,60/11,53 (s ancho solapando, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,39-7,29 (m, 6H), 5,15 (s, 2H), 3,64/3,57 (m solapando, 4H), 2,04-1,97 (m, 2H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{20}H_{20}{}^{79}BrN_4O_2$: 427,08; encontrado 427,10.

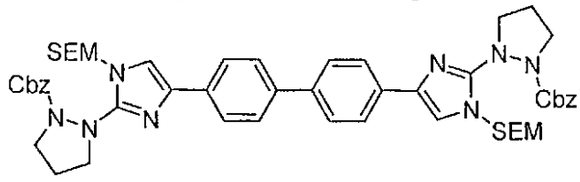
Ejemplo 10, Etapa f



Se añadió NaH (0,092 g de dispersión en aceite al 60%, 2,30 mmol) en un lote a una solución en THF (12,5 ml) enfriada (hielo/agua) del imidazol **10e** (0,918 g, 2,148 mmol) y se agitó durante 10 min. Luego se añadió gota a gota durante 1 minuto SEMCl (0,46 ml, 2,48 mmol) y se agitó a temperatura similar durante 25 minutos. Se retiró el baño de enfriamiento y se continuó agitando la mezcla de reacción durante 65 min, y luego se añadió MeOH (2 ml) y unos pocos minutos después se eliminó el componente volátil a vacío. Se preparó una malla de gel de sílice directamente del material bruto y se sometió a una purificación en Biotage (240 g de gel de sílice; EtOAc al 10-20%/hexanos) proporcionando el bromuro **10f** como un aceite viscoso incoloro (744 mg).

Apréciese que no se determinó la regioquímica del grupo SEM en el anillo imidazol y no tuvo importancia para el propósito en curso. RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 7,67-7,65 (m, 3H), 7,53 (d, J = 8,3, 2H), 7,34-7,27 (m, 5H), 5,32 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,68 (t aparente, J = 7,5, 2H), 3,51 (t aparente, J = 8,1, 2H), 3,37 (t aparente, J = 6,7, 2H), 2,32-2,25 (m, 2H), 0,82 (t aparente, J = 8,1, 2H), -0,05 (s, 9H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{26}H_{34}{}^{81}BrN_4O_3Si$: 559,16; encontrado 559,04.

Ejemplo 10, Etapa g



Se añadió una mezcla de $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,0473 g, 0,058 mmol) y dppf (0,0321g, 0,058 mmol) a la mezcla de bromuro **10f** (0,899 g, 1,61 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,218 g, 0,857 mmol) y K_2CO_3 (0,2391 g, 1,730 mmol) en DMSO (18 ml). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 10 minutos y luego se calentó con un baño de aceite (~80 °C) durante 23 h. A continuación, se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, ésta se diluyó con CH_2Cl_2 (60 ml) y se lavó con agua (20 ml, 3x). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. Se preparó una malla de gel de sílice a partir del residuo bruto resultante y se sometió a una purificación en Biotage (90 g de gel de sílice; EtOAc al 10-40%/hexanos) proporcionando el producto **10g** acoplado como una espuma amarillo claro (359 mg). Apréciese que no se determinó la regioquímica del grupo SEM en el anillo imidazol. RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, δ = 7,24 ppm, 400 MHz):

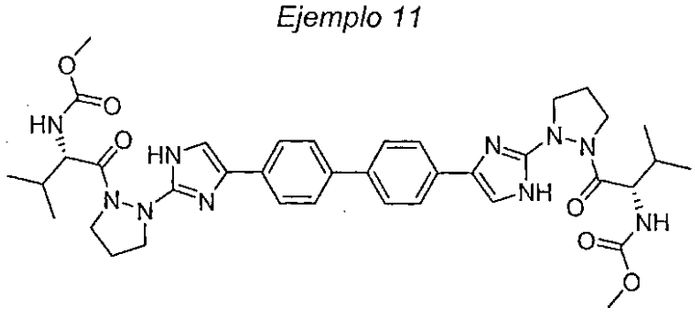
7,77 (d, J = 8,3, 4H), 7,60 (d, J = 8,6, 4H), 7,35-7,28 (m, 10H), 7,14 (s, 2H), 5,37 (s ancho, 4H), 5,14 (s, 4H), 3,81 (t aparente, J = 3,5, 4H), 3,51 (t aparente, J = 8,2, 4H), 3,45 (t aparente, J = 7,0, 4H), 2,47 (m, 4H), 0,88 (t aparente, J = 8,2, 4H), -0,03 (s, 18H). HRMS: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{52}H_{67}N_8O_6Si_2$: 955,4717; encontrado 955,4725.

Ejemplo 10

Se añadió una mezcla A 2:1 (v/v) de TFA/CH_2Cl_2 (3 ml) al intermedio **10g** (52,2 mg, 0,055 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. El componente volátil se eliminó a vacío, y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (30 ml), agua (10 ml) y solución saturada de $NaHCO_3$ (1 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se concentró a vacío y el residuo se disolvió en DMF y se purificó con una HPLC de fase inversa (MeOH/H_2O/TFA) proporcionando la sal TFA del **Ejemplo 10** como una espuma blanca (16,2 mg). RMN de ^1H (DMSO-d_6, δ = 7,24 ppm, 400 MHz): 7,88 (d, J = 9,1, 4H), 7,85 (d, J = 8,8, 4H), 7,77 (s, 2H), 7,40-7,30 (m, 10H), 5,19 (s, 4H), 3,79 (t aparente, J = 6,8, 4H), 3,71 (m, 4H), 2,19 (m, 4H). CL (*Condición 2 y 3*): índice de homogeneidad >95%. CL/EM (*Condición 1*): T_R = 2,09 min. CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{39}N_8O_4$: 695,31; encontrado 695,35.

Se podía obtener la forma desbasificada del **Ejemplo 10** empleando en cambio el siguiente protocolo de purificación: después del tratamiento acuoso, se preparó una malla de gel de sílice y se sometió a una purificación en Biotage (gel de sílice; CH_2Cl_2 al 30%/EtOAc) proporcionando el **Ejemplo 10** como un sólido amarillo claro.

Ejemplo 11

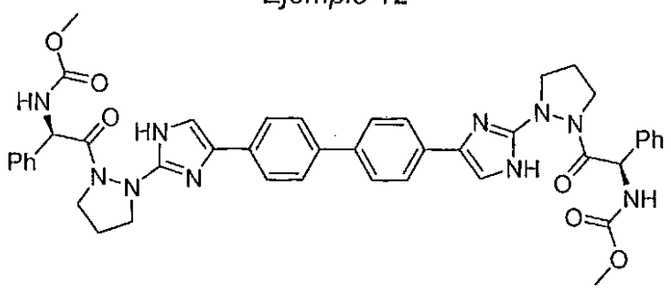


Se añadió una solución de HCl en EtOH (0,1 ml de ~2,5 M, 0,250 mmol) gota a gota durante 20 segundos a una semisuspensión en CH_2Cl_2 (2,5 ml) de la forma desbasificada del **Ejemplo 10** (59,2 mg, 0,085 mmol) y se agitó durante 10 min. Se añadió una suspensión de Pd al 10%/C (0,012 g) en CH_2Cl_2 (0,5 ml), seguido por MeOH (1,0 ml) y la mezcla se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 1,5 horas. Se añadió más HCl/EtOH (0,1 ml de 2,5 M, 0,250 mmol) y se continuó agitando durante 1,5 h. La mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite® con la ayuda de metanol en exceso, se concentró el filtrado y el material resultante se expuso a alto vacío durante 1,5 h y se sometió a la etapa siguiente sin caracterizaciones.

Se añadieron secuencialmente ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,0361 g, 0,206 mmol), DMF (2,5 ml) y DIEA (0,09 ml, 0,515 mmol) al producto bruto anterior y la mezcla resultante se trató con HATU (0,067 g, 0,176 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4,3 h. El componente volátil se eliminó a vacío, y el residuo se hizo pasar a través de una columna MCX (1g; lavado con MeOH; elución con NH_3 2,0 M/MeOH) y el eluato se concentró a vacío. El material resultante se disolvió en MeOH y se purificó con una HPLC de fase inversa (MeOH/H_2O/TFA) proporcionando la sal TFA del **Ejemplo 11** (40,5 mg) como una espuma blanquecina. RMN de ^1H

(DMSO-d_6, δ = 7,24 ppm, 400 MHz): 7,85 (s aparente, 8H), 7,74 (s ancho, 2H), 7,60 (m muy ancho, 2H; intercambiable con D_2O), 4,25 (s ancho aparente, 2H), 4,13/3,98 (dos s ancho solapando, 4H), 3,52 (s, 6H), 3,34 (s ancho aparente, 4H), 2,12 (s ancho aparente, 4H), 1,95 (s ancho aparente, 2H), 0,89-0,85 (m, 12H). CL (*Condición 3 y 4*): índice de homogeneidad >95%. CL/EM (*Condición 1*): T_R = 1,79 min. CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{49}N_{10}O_6$: 741,38; encontrado 741,48.

Ejemplo 12



El **Ejemplo 12** (sal TFA) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 11** con la excepción de que se empleó ácido (*R*)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético en lugar de ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico. CL (*Condición 3 y 4*): índice de homogeneidad 95%. CL/EM (*Condición 2*): T_R = 14,4 min. CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{45}N_{10}O_6$: 809,35; encontrado 809,60.

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Se utilizó un ensayo VHC Replion en la presente revelación, y se preparó, realizó y validó como se describe en la patente de propiedad conjunta PCT/US2006/022197 y en O'Boyle et. Antimicrob Agents Chemother. **2005** Abril;49(4):1346-53.

Se usaron células con el replicón VHC-neo y células con replicón que contenían mutaciones en la región NS5A para ensayar la familia de compuestos descritos en este documento. Se determinó que los compuestos tenían una actividad de inhibición 10 veces menor en las células que contenían la mutación que en las células de tipo silvestre. Por lo tanto, los compuestos de la presente revelación pueden ser eficaces para inhibir la función de la proteína NS5A de VHC y se entiende que son tan eficaces en combinaciones como se ha descrito anteriormente en la solicitud de patente PCT/US2006/022197 y en la patente de propiedad conjunta WO/O4014852. Además, los compuestos de la presente revelación pueden ser eficaces contra el genotipo VHC 1b. Debe entenderse además que los compuestos de la presente revelación pueden inhibir múltiples genotipos de VHC. La Tabla 2 muestra los valores de CE_{50} de compuestos representativos de la presente revelación contra el genotipo 1b de VHC. En una realización, los compuestos de la presente revelación son activos contra los genotipos 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a y 5a. Los intervalos de CE_{50} contra 1b de VHC son como sigue: A = >100 nM; B = 1-99 nM; C = 101-999 pM; y D = 0,2-100 pM.

Los compuestos de la presente revelación pueden inhibir el VHC por mecanismos además de, o distintos a, la inhibición de NS5A. En una realización, los compuestos de la presente revelación inhibrn el replicón del VHC y en otra realización, los compuesos de la presente revelación inhibrn NS5A.

Tabla 2

Ejemplo	*CE_{50} contra 1b en μM*	*CE_{50} contra 1b en intervalo*	*Nombre*
1	0,000003	D	((1S)-1-(((5S)-5-(5-(4'-(2-((3S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-1-metil-3-pirazolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-

572

			imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
2		D	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil((5S)-2-metil-5,1-pirazolidindiil)((1S)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo
3		D	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil((5S)-2-metil-5,1-pirazolidindiil)((2S)-1-oxo-1,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetilo
4		D	((1R)-2-((5S)-5-(5-(4'-(2-((3S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-1-metil-3-pirazolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo
5		D	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil((5S)-2-metil-5,1-pirazolidindiil)((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo
6		D	((1S)-1-(((5S)-5-(4-(4'-(2-((3S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-1-metil-3-pirazolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
7		D	(4,4'-bifenildiilbis((4-cloro-1H-imidazol-5,2-diil)((5S)-2-metil-5,1-

			pirazolidindiil)((2S)-1-oxo-1,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetilo
8	0,00020	C	((1S)-1-(((5S)-5-(5-(4-((4-(2-((3S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-1-metil-3-pirazolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)etinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
9		D	((1S)-1-(((5S)-5-(5-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabiciclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
10		B	2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil))di(1-pirazolidincarboxilato) de dibencilo
11	<0,0137	≤ B	((1S)-1-((2-(4-(4'-(2-(2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-1-pirazolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
12		C	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil-2,1-pirazolidindiil((1R)-2-oxo-1-fenil-

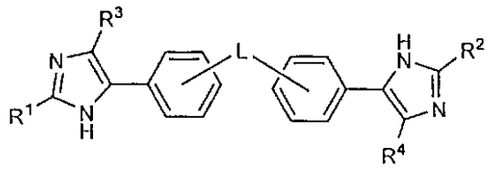
			2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo

Será evidente para un experto en la técnica que la presente revelación no se limita a los anteriores ejemplos ilustrativos, y que puede realizarse en otras formas específicas sin separarse de sus atributos esenciales. Por lo tanto se desea que los ejemplos sean considerados en todos los respectos ilustrativos y no restrictivos, haciendo referencia a las reivindicaciones anexas, en lugar de a los ejemplos anteriores, y por lo tanto se pretende que todos los cambios que entren dentro del significado y del alcance de equivalencia de las reivindicaciones estén incluidos en ellas.

Los compuestos de la presente revelación pueden inhibir VHC mediante mecanismos además de, o distintos a, la inhibición de NS5A. En una realización, los compuestos de la presente revelación inhiben el replicón de VHC y en otra realización los compuestos de la presente revelación inhiben NS5A. Los compuestos de la presente divulgación pueden inhibir varios genotipos del VHC.

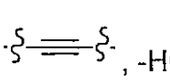
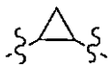
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

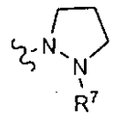


(I),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

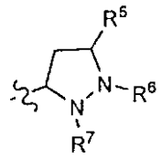
L se selecciona de un enlace,  , -HC=CH- y  ;

R^1 y R^2 son



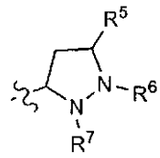
; o

R^1 es

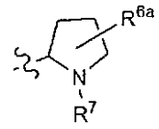


y

R^2 se selecciona de



y



;

en las que " " denota el punto de unión a la molécula principal;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno y halo;

cada R^5 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo;

cada R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo;

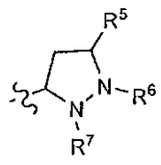
R^{6a} es hidrógeno o alquilo, pudiendo formar el alquilo opcionalmente un anillo de tres miembros condensado y con un átomo de carbono adyacente;

cada R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno y $-C(O)R^8$; y

cada R^8 se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilalcoxi, arilalqiulo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, (NR^cR^d)alquenilo y (NR^cR^d)alquilo.

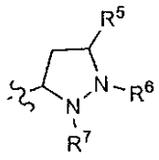
2. Un compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que L es un enlace.

3. Un compuesto de la reivindicación 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R^1 es

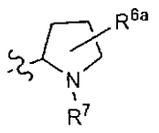


y

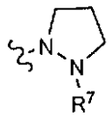
R^2 se selecciona de

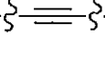


y

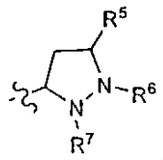


;



6. Un compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que L es  .

7. Un compuesto de la reivindicación 6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R^1 y R^2 son cada uno



8. Un compuesto de la reivindicación 7, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R^5 es hidrógeno y R^6 es metilo.

9. Un compuesto seleccionado de:

((1S)-1-(((5S)-5-(5-(4'-(2-((3S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-1-metil-3-pirazolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil((5S)-2-metil-5,1-pirazolidindiil)((1S)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo;

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil((5S)-2-metil-5,1-pirazolidindiil)((2S)-1-oxo-1,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetilo;

((1R)-2-((5S)-5-(5-(4'-(2-((3S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-1-metil-3-pirazolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo;

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil((5S)-2-metil-5,1-pirazolidindiil)((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo;

((1S)-1-(((5S)-5-(4-(4'-(2-((3S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-1-metil-3-pirazolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

(4,4'-bifenildiilbis((4-cloro-1H-imidazol-5,2-diil)((5S)-2-metil-5,1-pirazolidindiil)((2S)-1-oxo-1,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetilo;

((1S)-1-(((5S)-5-(5-(4-((4-(2-((3S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-1-metil-3-pirazolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)etinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

((1S)-1-(((5S)-5-(5-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabiciclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil))di(1-pirazolidincarboxilato) de dibencilo;

((1S)-1-((2-(4-(4'-(2-(2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-1-pirazolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo; y

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil-2,1-pirazolidindiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo.

10. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. La composición de la reivindicación 10, que comprende además uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad contra el VHC.

12. La composición de la reivindicación 11, en la que al menos uno de los

compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina.

13. La composición de la reivindicación 12, en la que el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2A e interferón tau linfoblastoide.

14. La composición de la reivindicación 11, en la que al menos uno de los compuestos adicionales se selecciona de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocitos T auxiliares de tipo 1, ARN de interferencia, ARN antisentido, imiqimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amadantina y rimantadina.

15. La composición de la reivindicación 11, en la que al menos uno de los compuestos adicionales es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada de metaloproteasa del VHC, serina proteasa del VHC, polimerasa del VHC, helicasa del VHC, proteína NS4B del VHC, entrada del VHC, ensamblaje del VHC, salida del VHC, proteína NS5A del VHC e IMPDH para el tratamiento de una infección por el VHC.

16. Un procedimiento de tratamiento de una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

17. El procedimiento de la reivindicación 16, que comprende además administrar uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad contra el VHC antes de, después de, o simultáneamente con, el compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

18. El procedimiento de la reivindicación 17, en el que al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina.

19. El procedimiento de la reivindicación 18, en el que el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2A e interferón tau linfoblastoide.

20. El procedimiento de la reivindicación 17, en el que al menos uno de los compuestos adicionales se selecciona de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocitos T auxiliares de tipo 1, ARN de interferencia, ARN antisentido, Imiqimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amadantina y rimantadina.

21. El procedimiento de la reivindicación 17, en el que al menos uno de los compuestos adicionales es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada de metaloproteasa del VHC, serina proteasa del VHC, polimerasa del VHC, helicasa del VHC, proteína NS4B del VHC, entrada del VHC, ensamblaje del VHC, salida del VHC, proteína NS5A del VHC e IMPDH para el tratamiento de una infección por el VHC.

RESUMEN

La presente revelación se refiere a compuestos, composiciones y procedimientos para el tratamiento de infección por el virus de la hepatitis C (VHC). También se dan a conocer composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y procedimientos para usar dichos compuestos en el tratamiento de infección por VHC.

CESIÓN DEL INVENTOR
AL SOLICITANTE

VIII-2-1	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(iv)		an assignment from BELEMA, Makonen to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 09 April 2009 (09.04.2009)
VIII-2-1(iv)		an assignment from KADOW, John F. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 16 April 2009 (16.04.2009)

PODERES

Hayden

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0507071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

583

PODER OTORGADO POR BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

APOSTILLA

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
SALLY B. HANSEN

3. QUIEN ACTÚA EN CALIDAD DE NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY

4. LLEVA EL SELLO DE:
SALLY B. HANSEN, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY

6. EL 28 DE JUNIO DE 2007

7. POR BRADLEY ABELOW, TESORERO DE NUEVA JERSEY

8. N° A295716

9. SELLO (APARECE ADHERIDO SELLO DORADO)

10. FIRMA (FIRMADO) BRADLEY ABELOW

Texto en inglés y en español mediante el cual **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** domiciliada en Nueva York, Nueva York, otorga poder a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o OLGA GEORGETTE OTERO y/o RICARDO METKE y/o JUAN PABLO CONCHA**

AUTENTICACIÓN COPIA DE ORIGINAL
EL SUSCRITO NOTARIO TREINTA Y OCHO (38) CERTIFICA QUE LA PRESENTE COPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL DOCUMENTO ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA
05 OCT 2011
38
NOTARIA(E) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

Dado y suscrito el 30 de mayo de 2007

(Firmado) Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior)

JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
DEC. 034 de ENERO 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0507071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

Texto en inglés y en español mediante el cual el suscrito Notario certifica el 30 de mayo de 2007 la existencia legal de la sociedad **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** así como las funciones y firma de su representante autorizado Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior) para lo cual se basó en los documentos relacionados en inglés en el punto 6 de la certificación los cuales se traducen aquí al español, a saber:

Certificación suscrita por el Vicepresidente Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers Squibb Company el 7 de abril de 2007.

Certificado de Constitución Enmendado y Replanteado de Bristol-Myers Squibb Company fechado mayo 24, 2005.

[Firmado] SALLY B. HANSEN, Notario Público

[Sello en tinta que dice: "SALLY B. HANSEN. Notario Público de Nueva Jersey. Mi comisión vence el 6 de junio de 2010"]

[Aparece sello realzado]

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.



Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 82106

JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
Res. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

APOSTILLE

585

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
SALLY B HANSEN

3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
SALLY B HANSEN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY

6. THE 28TH DAY OF JUNE 2007

7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER

8. NO. A295716

9. SEAL/STAMP:

10. SIGNATURE

Bradley Abelow

DE ORIGINAL
COINCIDE EXACTAMENTE CON
05 OCT 2011
38
RODOLFO REY BERMUDEZ
Notario 38(E) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

Baker & McKenzie

Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda
Av. 82 No. 10 - 62 8th Floor
Bogotá, Colombia

NIT: 830.066.640-3
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakernet.com

586

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciled in

Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America

declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA

with domicile at Av. 82 No. 10 – 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, a full and sufficient power of attorney to obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits, layout-designs and vegetal varieties; the registration of trademarks, denominations of origin, commercial names, trade emblems, slogans and domain names; its renewal, assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b)Processes of protection to the consumer, unfair competition, oppositions, cancellations, nullity, precautionary injunctions, infringement, granting of licenses, writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

I hereby ratify all actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 30 day of May of 2007

Signature of the person issuing the Power

Anastasia P. Winslow
Senior Patent Counsel

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciliada en

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

declara por el presente que otorga a

ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA

con domicilio en la Av. 82 No. 10 – 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; el registro de marcas, denominaciones de origen, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales y nombres de dominio; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Los procesos para la protección del consumidor, competencia desleal, oposiciones, cancelaciones, nulidades, medidas cautelares, infracciones, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento en los mismos asuntos, por cualquiera de los mencionados apoderados en representación de ésta sociedad.

Dado y firmado en

A los 30 días del mes de mayo de 2007

Firma de la persona que firma el Poder

AUTENTICACION DE COPIA DE ORIGINAL
EL SUSCRITO NOTARIO TREINTA Y OCHO(38)(E) CERTIFICA QUE LA PRESENTE COPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL DOCUMENTO ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
05 OCT 2011
38
RODOLFO REY BERMUDEZ
Notario 38(E) DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C.

587

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 30 day of May

2007 , the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That **Name of the person issuing the power**
Anastasia P. Winslow
of legal age and domiciled in
Princeton, NJ USA
Address, city, state, country

set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as
Senior Patent Counsel
Position of the person issuing the Power
of the judicial person **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

4. That the judicial person **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

having its home office in

Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:
(Please indicate here the documents such as the articles of incorporation, by laws or resolution from the Board of Directors and their dates, on which the notary relied to grant the certification)
- Certification executed by Sr. Vice President and General Counsel of Bristol-Myers Squibb Company on April 7, 2007
- Amended and Restated Certificate of Incorporation of Bristol-Myers Squibb Company dated May 24, 2005

Notary Public

SALLY B. HANSEN
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires June 6, 2010

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 30 días del mes de mayo

de 2007 , el suscrito Notario

DA FE

1 Que Anastasia P. Winslow

mayor y domiciliado en Princeton, NJ
Estados Unidos de América

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

Abogados de Patentes Senior
de la persona jurídica **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

4 Que la persona jurídica **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

con sede en

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

está legalmente constituída, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5 Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:
- Certificación suscrita por el Vicepresidente Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers Squibb Company el 7 de abril de 2007.
- Certificado de Constitución Enmendado y Replanteado de Bristol-Myers Squibb Company fechado el 4 de mayo de 2005.

El Notario Público

AUTENTICACION DE COPIA DE ORIGINAL
EL SUSCRITO NOTARIO TREINTA Y OCHO(38)(E) CERTIFICA QUE LA PRESENTE COINCIDE EXACTAMENTE CON EL DOCUMENTO ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
05 OCT 2011
38
RODOLFO REY BERMUDEZ
Notario 38(E) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-132299- -00000-0000

Fecha: 2011-10-06 16:15:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 594

PATENTE DE INVENCIÓN [✓] 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 INVENCIÓN 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 [ ]