

(11) Número de Publicação: **PT 2245027 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 403/14 (2011.01) **C07D 405/14** (2011.01)
C07D 487/04 (2011.01) **C07D 491/44** (2011.01)
C07D 491/52 (2011.01) **A61K 31/4178**
(2011.01)
A61K 31/4184 (2011.01) **A61K 31/4188**
(2011.01)
A61P 31/14 (2011.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2009.02.06**

(30) Prioridade(s): **2008.02.13 US 28277**

(43) Data de publicação do pedido: **2010.11.03**

(45) Data e BPI da concessão: **2012.04.25**
127/2012

(73) Titular(es):

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD
PRINCETON, NJ 05843-4000

US

(72) Inventor(es):

EDWARD H. RUEDIGER
CAROL BACHAND
MAKONEN BELEMA
DANIEL H. DEON
JASON GOODRICH

CA

CA

US

CA

US

(74) Mandatário:

MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA
AV LIBERDADE, Nº. 69 - 3º D 1250-148 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **INIBIDORES DO VÍRUS DA HEPATITE C**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A COMPOSTOS DE ESTRUTURA (I), COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE INFECÇÃO POR VÍRUS DA HEPATITE C (VHC). TAMBÉM SE REFERE A COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO TAIS COMPOSTOS E MÉTODOS PARA UTILIZAR ESTES COMPOSTOS NO TRATAMENTO DE INFECÇÃO POR VHC.

RESUMO**"INIBIDORES DO VÍRUS DA HEPATITE C"**

A presente invenção refere-se a compostos de estrutura (I), composições e Métodos para o tratamento de infecção por vírus da hepatite C (VHC). Também se refere a composições farmacêuticas contendo tais compostos e métodos para utilizar estes compostos no tratamento de infecção por VHC.

DESCRIÇÃO

"INIBIDORES DO VÍRUS DA HEPATITE C"

Referência cruzada a pedidos da Patente relacionados

Este pedido reivindica o benefício do pedido provisório US N° de série 61/028.277 depositado em 13 de Fevereiro de 2008.

A presente descrição é geralmente direccionada a compostos antivirais, e mais especificamente direccionada a compostos que podem inibir a função da proteína NSSA codificada por vírus da Hepatite C (VHC), composições que compreendem tais compostos, e métodos para inibir a função da proteína NSSA.

O VHC é um principal patogénio humano, que se estima que infecte umas 170 milhões de pessoas no mundo - aproximadamente cinco vezes o número infectado pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1. Uma fracção substancial destes indivíduos infectados pelo VHC desenvolve uma doença hepática progressiva grave, que inclui cirrose e carcinoma hepatocelular.

Actualmente, a mais eficaz terapêutica do VHC utiliza uma combinação de alfa-interferão e ribavirina, que leva a eficácia sustentada em 40% dos pacientes. Resultados clínicos recentes demonstram que alfa-interferão pegilado é superior em relação a alfa-interferão não modificado como monoterapêutica. No entanto, mesmo com regimes terapêuticos experimentais que envolvem combinações de alfa-interferão pegilado e ribavirina, uma fracção substancial dos pacientes não têm uma redução sustentada da carga viral. Assim, existe uma clara e muito sentida necessidade de desenvolver terapêuticas eficazes para o tratamento da infecção pelo VHC.

O VHC é um vírus de ARN de cadeia positiva. Com base numa comparação da sequência de aminoácidos deduzida e a

similaridade extensiva na região não traduzida 5', o VHC foi classificado como um género separado na família Flaviviridae. Todos os membros da família Flaviviridae têm víriões encapsulados que contêm um genoma de ARN de cadeia positiva que codifica todas as proteínas específicas dos vírus conhecidas via tradução de uma única grelha de leitura aberta não interrompida.

Encontra-se uma heterogeneidade considerável na sequência nucleotídica e de aminoácidos codificada ao longo do genoma do VHC. Pelo menos seis genótipos major foram caracterizados, e mais de 50 subtipos foram descritos. Os genótipos major do VHC diferem na sua distribuição no mundo, e o significado clínico da heterogeneidade genética do VHC permanece elusiva apesar dos numerosos estudos do possível efeito de genótipos sobre a patogénese e terapêutica.

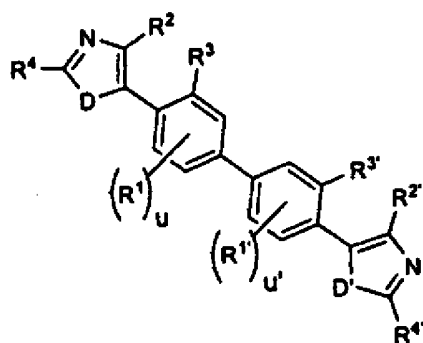
O genoma de ARN do VHC de cadeia simples tem aproximadamente 9500 nucleótidos de comprimento e tem uma única grelha de leitura aberta (ORF) que codifica uma única poliproteína grande de aproximadamente 3000 aminoácidos. Em células infectadas, esta poliproteína é clivada em locais múltiplos pelas proteases celular e viral para produzir as proteínas estrutural e não estrutural (NS). No caso de VHC, a geração de proteínas não estruturais maduras (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, e NS5B) é efectuada por duas proteases virais. Acredita-se que a primeira seja uma metaloprotease e cliva na junção NS2-NS3; a segunda é uma protease de serina contida dentro da região do terminal N da NS3 (a seguir no presente documento denominada como protease da NS3) e medeia todas as clivagens a jusante subsequentes da NS3, tanto em cis, no local de clivagem de NS3-NS4A, e em trans, para os locais NS4A- NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B restantes. A proteína NS4A parece servir funções múltiplas, que agem como um cofactor para a protease da NS3 e possivelmente assistindo na localização membranar da NS3 e

de outros componentes da replicase viral. A formação do complexo da proteína NS3 com NS4A parece necessária para os eventos de processamento, o que aumenta a eficácia proteolítica em todos os locais. A proteína NS3 também exibe actividades de trifosfatase de nucleósido e ARN helicase. NS5B (também denominado no presente documento como polimerase de VHC) é uma polimerase de ARN dependente de ARN que está envolvida na replicação de VHC.

O documento WO 2006/133326 revela compostos de estilbeno como inibidores da replicação de VHC. O documento WO 2006/020082 revela compostos de indol tetracíclico que têm actividade contra o vírus da hepatite C.

Desejam-se compostos úteis para tratar pacientes infectados com o VHC que inibam selectivamente a replicação viral do VHC. Em particular, os compostos que são eficazes para inibir a função da proteína NS5A são desejados. A proteína NS5A de VHC é descrita, por exemplo, em Tan, S.-L., Katzel, M.G. Virology 2001, 284, 1-12; e em Park, K.-J.; Choi, S.-H, J. Biological Chemistry 2003.

Num primeiro aspecto, a presente invenção proporciona um composto de Fórmula (I)



(I),

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que u e u' são independentemente 0, 1, 2, ou 3; D e D' são, cada um, independentemente seleccionados a partir de NR^5 , O, e S; em que cada R^5 é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alcóxicarbonilo,

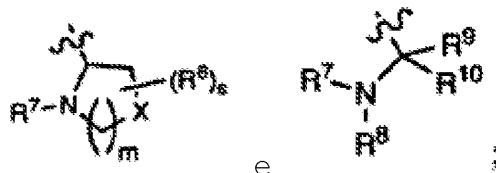
alquilo, arilalcoxycarbonilo, carboxi, haloalquilo, hidroxí, (NR^aR^b) carbonilo, e trialquilsililalcoxialquilo; cada R^1 e $R^{1'}$ é independentemente seleccionado a partir de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, arilalcoxycarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxí, hidroxialquilo, $-NR^3R^b$, (NR^aR^b) alquilo, e (NR^aR^b) carbonilo;

R^2 é seleccionado a partir de hidrogénio, alcoxycarbonilo, alquilo, arilalcoxycarbonilo, carboxi, haloalquilo, e (NR^aR^b) carbonilo; e R^3 é seleccionado a partir de hidrogénio, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, arilalcoxycarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxí, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^3R^b) alquilo, e (NR^3R^b) carbonilo; ou

R^2 e R^3 , juntamente com os átomos de carbono aos quais são unidos, formam um anel aromático ou não aromático de cinco a oito membros contendo opcionalmente um ou dois heteroátomos independentemente seleccionados a partir de azoto, oxigénio, e enxofre; em que o anel de 5 a 8 membros é opcionalmente substituído com um, dois, ou três substituintes independentemente seleccionados a partir de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, formilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxí, hidroxialquilo, $-NR^3R^b$, (NR^3R^b) alquilo, (NR^aR^b) carbonilo, oxo, e espirociclo;

$R^{2'}$ e $R^{3'}$, juntamente com os átomos de carbono aos quais são unidos, formam um anel aromático ou não aromático de cinco a oito membros contendo opcionalmente um ou dois heteroátomos independentemente seleccionados a partir de azoto, oxigénio, e enxofre; em que o anel de 5 a 8 membros é opcionalmente substituído com um, dois, ou três substituintes independentemente seleccionados a partir de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, arilsulfonilo,

carboxi, formilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxí, hidroxialquilo, $-NR^3R^b$, (NR^aR^b) alquilo, (NR^aR^b) carbonilo, oxo, e espirociclo; R^4 e $R^{4'}$ são, cada um, independentemente seleccionados a partir de



em que

cada m é independentemente 0, 1, ou 2;

cada s é independentemente 0, 1, 2, 3, ou 4;

cada X é independentemente seleccionado a partir de O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR⁶, e C(R⁶)₂; com a condição de que quando m for 0, X é seleccionado a partir de CH₂, CHR⁶, e C(R⁶)₂;

cada R⁶ é independentemente seleccionado a partir de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxí, e $-NR^3R^b$, em que o alquilo pode opcionalmente formar um anel fusionado de três a seis membros com um átomo de carbono adjacente, em que o anel de três a seis membros é opcionalmente substituído com um ou dois grupos alquilo;

cada R⁷ é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e R¹¹-C(O)-, e R¹¹-C(S)-;

R⁸ é seleccionado a partir de hidrogénio e alquilo;

R⁹ e R¹⁰ são, cada um, independentemente seleccionados a partir de hidrogénio, alcenilo, alcoxialquilo, alquilo, haloalquilo, e (NR^aR^b) alquilo; ou, R⁹ e R¹⁰, juntamente com o átomo de carbono ao qual são unidos, formam um anel saturado de cinco ou seis membros contendo opcionalmente um ou dois heteroátomos seleccionados a partir de NR^z, O, e S; em que R^z é seleccionado a partir de hidrogénio e alquilo; e

cada R¹¹ é independentemente seleccionado a partir de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonylalquilo, arilo, arilalcenilo, arilalcoxi, arilalquilo,

ariloxialquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alcenilo, (cicloalquil)alquilo, cicloalquiloxialquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalcenilo, heterociclilalcoxi, heterociclilalquilo, heterocicliloxialquilo, hidroxialquilo, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alcenilo, (NR^cR^d) alquilo, e (NR^cR^d) carbonilo.

Numa primeira forma de realização do primeiro aspecto, a presente invenção proporciona um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que D e D' são cada um NR^5 .

Numa segunda forma de realização do primeiro aspecto cada R^5 é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e hidroxí.

Numa terceira forma de realização do primeiro aspecto, a presente invenção proporciona um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que u e u' são cada um 0.

Numa quarta forma de realização do primeiro aspecto, a presente invenção proporciona um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^2 é seleccionado a partir de hidrogénio e haloalquilo.

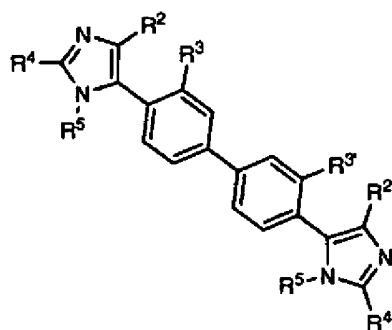
Numa quinta forma de realização do primeiro aspecto, a presente invenção proporciona um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^3 é seleccionado a partir de hidrogénio e halo.

Numa sexta forma de realização do primeiro aspecto, a presente invenção proporciona um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^2 e R^3 , juntamente com os átomos de carbono aos quais são unidos, formam um anel carbocíclico de seis ou sete membros.

Numa sétima forma de realização do primeiro aspecto, a presente invenção proporciona um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que $R^{2'}$ e $R^{3'}$, juntamente com os átomos de carbono aos quais são

unidos, formam um anel de seis a oito membros contendo opcionalmente um heteroátomo seleccionado a partir de oxigénio, azoto, e enxofre; em que o anel é opcionalmente substituído com um ou dois grupos alquilo.

Num segundo aspecto, a presente invenção proporciona um composto de Fórmula (II)

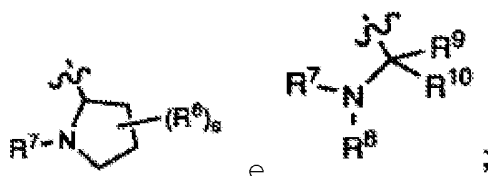


(II),

ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que R^2 é seleccionado a partir de hidrogénio e haloalquilo; e R^3 é seleccionado a partir de hidrogénio e halo; ou

R^2 e R^3 , juntamente com os átomos de carbono aos quais são unidos, formam um anel carbocíclico aromático ou não aromático de cinco ou seis membros;

$R^{2'}$ e $R^{3'}$, juntamente com os átomos de carbono aos quais são unidos, formam um anel aromático ou não aromático de seis a oito membros contendo opcionalmente um heteroátomo seleccionado a partir de oxigénio, azoto, e enxofre; em que o anel é opcionalmente substituído com um ou dois grupos alquilo; R^4 e $R^{4'}$ são, cada um, independentemente seleccionados a partir de



em que cada s é 0 ou 2;

cada R^6 é independentemente seleccionado a partir de alquilo e halo, em que o alquilo forma um anel fusionado de três membros com um átomo de carbono adjacente;

cada R^7 é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e $R^{11}-C(O)-$; R^8 é seleccionado a partir de hidrogénio e alquilo;

R^9 e R^{10} são, cada um, independentemente seleccionados a partir de hidrogénio e alquilo; e

cada R^{11} é independentemente seleccionado a partir de alquilo, arilalcoxi, arilalquilo, e (NR^cR^d) alquilo.

Num terceiro aspecto, a presente invenção proporciona uma composição que compreende um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável. Numa primeira forma de realização do terceiro aspecto, a composição compreende um ou dois compostos adicionais que têm actividade anti-VHC. Numa segunda forma de realização pelo menos um dos compostos adicionais é um interferão ou uma ribavirina. Numa terceira forma de realização o interferão é seleccionado a partir de interferão alfa 2B, interferão alfa pegilado, interferão consenso, interferão alfa 2A, e interferão tau linfoblastoide.

Numa quarta forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição que compreende um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um veículo farmaceuticamente aceitável, e um ou dois compostos adicionais que têm actividade anti-VHC, em que pelo menos um dos compostos adicionais é seleccionado a partir de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, um composto que potencializa o desenvolvimento de um resposta de célula T auxiliar do tipo 1, ARN de interferência, ARN antisense, Imiqimod, ribavirina, um inibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenase, amantadina, e rimantadina.

Numa quinta forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição que compreende um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um veículo farmaceuticamente aceitável, e um ou dois

compostos adicionais que têm actividade anti-VHC, em que pelo menos um dos compostos adicionais é eficaz para inibir a função de um alvo seleccionado a partir de metaloprotease de VHC, serina protease de VHC, polimerase de VHC, helicase de VHC, proteína NS4B de VHC, entrada de VHC, montagem de VHC, egressão de VHC, proteína NS5A de VHC, e IMPDH para o tratamento de uma infecção por VHC.

Num quarto aspecto, a presente invenção proporciona um composto para utilização num método de tratamento de uma infecção por VHC num paciente. Numa primeira forma de realização do quarto aspecto, o método compreende ainda administrar um ou dois compostos adicionais que têm actividade anti-VHC antes de, após ou simultaneamente com o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Numa segunda forma de realização pelo menos um dos compostos adicionais é um interferão ou uma ribavirina. Numa terceira forma de realização o interferão é seleccionado a partir de interferão alfa2B, interferão alfa pegilado, interferão consenso, interferão alfa 2A, e interferão tau linfoblastoide.

Numa quarta forma de realização do quarto aspecto, a presente invenção proporciona um composto para utilização num método de tratamento de uma infecção por VHC num paciente, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um ou dois compostos adicionais que têm actividade anti-VHC antes de, após ou simultaneamente com o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que pelo menos um dos compostos adicionais é seleccionado a partir de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, um composto que potencializa o desenvolvimento de um resposta de célula T auxiliar do tipo 1, ARN de interferência, ARN antissense, Imiqimod, ribavirina, um inibidor de inosina 5'-monofosfato

deshidrogenase, amantadina, e rimantadina.

Numa quinta forma de realização do quarto aspecto, a presente invenção proporciona um composto para utilização num método de tratamento de uma infecção por VHC num paciente, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e um ou dois compostos adicionais que têm actividade anti-VHC antes de, após ou simultaneamente com o composto de Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que pelo menos um dos compostos adicionais é eficaz para inibir a função de um alvo seleccionado a partir de metaloprotease de VHC, serina protease de VHC, polimerase de VHC, helicase de VHC, VHC NS4B portein, entrada de VHC, montagem de VHC, egressão de VHC, proteína NS5A de VHC, e IMPDH para o tratamento de uma infecção por VHC.

Outras formas de realização da presente invenção podem compreender combinações adequadas de duas ou mais das formas de realização e/ou aspectos revelados no presente documento.

Ainda outras formas de realização e aspectos da invenção serão aparentes de acordo com a descrição proporcionada a seguir.

Os compostos da presente invenção também existem como tautómeros; portanto a presente invenção também abrange todas as formas tautoméricas.

A descrição da presente invenção no presente documento deve ser interpretada em congruidade com as leis e princípios de ligação química.

Deve ser entendido que os compostos abrangidos pela presente invenção são aqueles que são adequadamente estáveis para utilização como agente farmacêutico.

Pretende-se que a definição de qualquer substituinte ou variável (por exemplo, R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , etc.) numa

localização particular numa molécula seja independente das suas definições em qualquer outra parte nessa molécula. Por exemplo, quando u é 2, cada um dos dois grupos R^1 pode ser o mesmo ou diferentes.

Todas as patentes, pedidos de patente, e referências da literatura citados na memória descritiva são no presente documento incorporadas por referência na sua totalidade. No caso de inconsistências, a presente descrição, incluindo as definições, prevalecerão.

Como é usado na presente memória descritiva, os seguintes termos têm os significados indicados:

Como é usado no presente documento, as formas singulares "um", "uma", e "a/o" incluem referência ao plural a não ser que o contexto claramente dite de outro modo.

A não ser que indicado de outro modo, todos os grupos arilo, cicloalquilo, e heterociclilo da presente invenção podem ser substituídos como é descrito em cada uma das suas respectivas definições. Por exemplo, a parte arilo de um grupo arilalquilo pode ser substituída como é descrito na definição do termo 'arilo'.

O termo "alcenilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo de cadeia linear ou ramificada de dois a seis átomos de carbono contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono.

O termo "alceniloxi", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo alcenilo unido à fracção molecular parental através de um átomo de oxigénio.

O termo "alceniloxicarbonilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo alceniloxi unido à fracção molecular parental através de um grupo carbonilo.

O termo "alcoxi", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo alquilo unido à fracção molecular parental através de um átomo de oxigénio.

O termo "alcoxialquilo", como é usado no presente

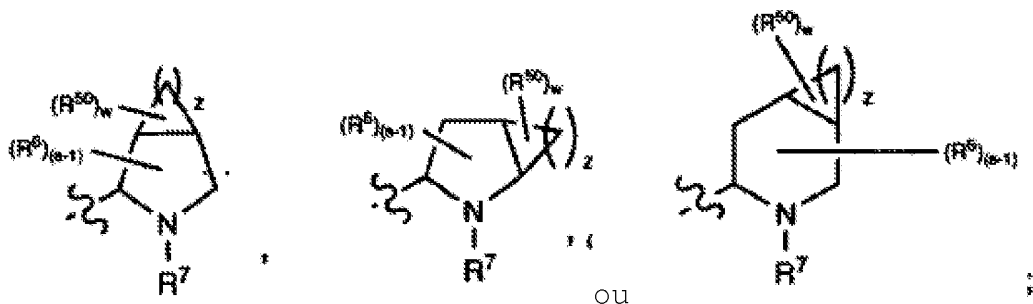
documento, refere-se a um grupo alquilo substituído com um, dois, ou três grupos alcoxi.

O termo "alcoxialquilcarbonilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo alcoxialquilo unido à fracção molecular parental através de um grupo carbonilo.

O termo "alcoxycarbonilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo alcoxi unido à fracção molecular parental através de um grupo carbonilo.

O termo "alcoxycarbonilalquilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo alquilo substituído com um, dois, ou três grupos alcoxycarbonilo.

O termo "alquilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo derivado de um hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada contendo desde um até seis átomos de carbono. Nos compostos da presente descrição, quando m for 1 ou 2; X é CHR⁶, e R⁶ é alquilo, cada alquilo pode opcionalmente formar um anel fusionado de três a seis membros com um átomo de carbono adjacente para proporcionar uma das estruturas mostradas a seguir:



onde z é 1, 2, 3, ou 4, w é 0, 1, ou 2, e R⁵⁰ é alquilo. Quando w for 2, os dois R⁵⁰ grupos alquilo podem ser o mesmo ou diferentes.

O termo "alquilcarbonilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo alquilo unido à fracção molecular parental através de um grupo carbonilo.

O termo "alquilcarbonilalquilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo alquilo

substituído com um, dois, ou três grupos alquilcarbonilo.

O termo "alquilcarboniloxi", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo alquilcarbonilo unido à fracção molecular parental através de um átomo de oxigénio.

O termo "alquilsulfanilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo alquilo unido à fracção molecular parental através de um átomo de enxofre.

O termo "alquilsulfonilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo alquilo unido à fracção molecular parental através de um grupo sulfonilo.

O termo "arilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo fenilo, ou um sistema de anel fusionado bicíclico em que um ou ambos os anéis são um grupo fenilo. Os sistemas de anel fusionado bicíclico consistem em um grupo fenilo fusionado a um anel carbocíclico aromático ou não aromático de quatro a seis membros. Os grupos arilo da presente invenção podem ser unidos à fracção molecular parental através de qualquer átomo de carbono substituível no grupo. Exemplos representativos de grupos arilo incluem, mas não são limitados a, indanilo, indenilo, naftilo, fenilo, e tetrahidronaftilo. Os grupos arilo da presente invenção são opcionalmente substituído com um, dois, três, quatro, ou cinco substituintes independentemente seleccionados a partir de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, um segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxil, hidroxialquilo, nitro, $-NR^xR^y$, (NR^xR^y) alquilo, oxo, e $-P(O)OR_2$, em que cada R é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e alquilo; e em que a parte alquilo do arilalquilo e do heterociclilalquilo não é substituída e em que o segundo grupo arilo, a parte arilo do arilalquilo, a parte arilo do arilcarbonilo, do heterociclilo, e a parte heterociclilo do

heterocicliclilalquilo e o heterocicliclilcarbonilo são substituídos opcionalmente ainda com um, dois, ou três substituintes independentemente seleccionados a partir de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, e nitro.

O termo "arilalcenilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo alcenilo substituído com um, dois, ou três grupos arilo.

O termo "arilalcoxi", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo arilo unido à fracção molecular parental através de um grupo alcoxi.

O termo "arilalcoxialquilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo alquilo substituído com um, dois, ou três grupos arilalcoxi.

O termo "arilalcoxialquilcarbonilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo arilalcoxialquilo unido à fracção molecular parental através de um grupo carbonilo.

O termo "arilalcoxicarbonilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo arilalcoxi unido à fracção molecular parental através de um grupo carbonilo.

O termo "arilalquilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo alquilo substituído com um, dois, ou três grupos arilo. A parte alquilo do arilalquilo é substituída opcionalmente ainda com um ou dois grupos adicionais independentemente seleccionados a partir de alcoxi, alquilcarboniloxi, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterocicliclilo, hidroxí, e $-NR^cR^d$, em que o heterocicliclilo é substituído opcionalmente ainda com um ou dois substituintes independentemente seleccionados a partir de alcoxi, alquilo, arilo não substituído, arilalcoxi não substituído, arilalcoxicarbonilo não substituído, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxí, e $-NR^xR^y$.

O termo "arilalquilcarbonilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo arilalquilo unido

à fracção molecular parental através de um grupo carbonilo.

O termo "arilcarbonilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo arilo unido à fracção molecular parental através de um grupo carbonilo.

O termo "ariloxi", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo arilo unido à fracção molecular parental através de um átomo de oxigénio.

O termo "ariloxialquilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo alquilo substituído com um, dois, ou três grupos ariloxi.

O termo "ariloxicarbonilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo ariloxi unido à fracção molecular parental através de um grupo carbonilo.

O termo "arilsulfonilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo arilo unido à fracção molecular parental através de um grupo sulfonilo.

Os termos "Cap" e "cap" como é usado no presente documento, referem-se ao grupo que é colocado no átomo de azoto do anel contendo terminal azoto, isto é, os anéis de pirrolidina do composto de Fórmula (I). Deve ser entendido que "Cap" ou "cap" pode referir-se ao reagente usado para anexar o grupo ao anel contendo terminal azoto ou ao fragmento no produto final, isto é, "Cap-51" ou "O fragmento Cap-51 encontrado no Exemplo 5".

O termo "carbonilo", como é usado no presente documento, refere-se a -C(=O)- .

O termo "carboxi", como é usado no presente documento, refere-se a $\text{-CO}_2\text{H}$.

O termo "ciano", como é usado no presente documento, refere-se a -CN .

O termo "cicloalquilo", como é usado no presente documento, refere-se a um sistema de anel de hidrocarboneto monocíclico saturado que tem três a sete átomos de carbono e zero heteroátomos. Exemplos representativos de grupos cicloalquilo incluem, mas não são limitados a,

ciclopropilo, ciclopentilo, e ciclohexilo. Os grupos cicloalquilo da presente invenção são opcionalmente substituídos com um, dois, três, quatro, ou cinco substituintes independentemente seleccionados a partir de alcoxi, alquilo, arilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxí, hidroxialquilo, nitro, e $-NR^xR^y$, em que o arilo e o heterociclilo são opcionalmente ainda substituídos com um, dois, ou três substituintes independentemente seleccionados a partir de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxí, e nitro.

O termo "(cicloalquil)alcenilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo alcenilo substituído com um, dois, ou três grupos cicloalquilo.

O termo "(cicloalquil)alquilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo alquilo substituído com um, dois, ou três grupos cicloalquilo. A parte alquilo do (cicloalquil)alquilo é substituída opcionalmente ainda com um ou dois grupos independentemente seleccionado a partir de hidroxí e $-NR^cR^d$.

O termo "cicloalquiloxi", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo cicloalquilo unido à fracção molecular parental através de um átomo de oxigénio.

O termo "cicloalquiloxialquilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo alquilo substituído com um, dois, ou três grupos cicloalquiloxi.

O termo "cicloalquilsulfonilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo cicloalquilo unido à fracção molecular parental através de um grupo sulfonilo.

O termo "formilo", como é usado no presente documento, refere-se a $-CHO$.

Os termos "halo" e "halogéneo", como é usado no presente documento, referem-se a F, Cl, Br, ou I.

O termo "haloalcoxi", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo haloalquilo unido à fracção

molecular parental através de um átomo de oxigénio.

O termo "haloalcoxycarbonilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo haloalcoxi unido à fracção molecular parental através de um grupo carbonilo.

O termo "haloalquilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo alquilo substituído por um, dois, três, ou quatro átomos de halogéneo.

O termo "heterociclilo", como é usado no presente documento, refere-se a um anel de quatro, cinco, seis, ou sete membros contendo um, dois, três, ou quatro heteroátomos independentemente seleccionados a partir de azoto, oxigénio, e enxofre. O anel de quatro membros tem zero ligações duplas, o anel de cinco membros tem zero a duas ligações duplas, e os anéis de seis e sete membros têm zero a três ligações duplas. O termo "heterociclilo" também inclui grupos bicíclicos em que o anel heterociclilo é fusionado a outro grupo heterociclilo monocíclico, ou um anel carbocíclico aromático ou não aromático de quatro a seis membros; bem como grupos bicíclicos unidos por ponte tais como 7-azabíciclo[2.2.1]hept-7-ilo, 2-azabíciclo[2.2.2]oc-2-tilo, e 2-azabíciclo[2.2.2]oc-3-tilo. Os grupos heterociclilo da presente invenção podem ser unidos à fracção molecular parental através de qualquer átomo de carbono ou átomo de azoto no grupo. Exemplos de grupos heterociclilo incluem, mas não são limitados a, benzotienilo, furilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, tiazolilo, tienilo, tiomorfolinilo, 7-azabíciclo[2.2.1]hept-7-ilo, 2-azabíciclo [2.2.2]oc-2-tilo, e 2-azabíciclo[2.2.2]oc-3-tilo. Os grupos heterociclilo da presente invenção são opcionalmente substituídos com um, dois, três, quatro, ou cinco substituintes independentemente seleccionados a partir de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo,

alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, um segundo heterociclilo grupo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxí, hidroxialquilo, nitro, $-NR^xR^y$, (NR^xR^y) alquilo, e oxo, em que a parte alquilo do arilalquilo e o heterociclilalquilo não é substituída e em que o arilo, a parte arilo do arilalquilo, a parte arilo do arilcarbonilo, o segundo heterociclilo grupo, e a parte heterociclilo do heterociclilalquilo e o heterociclilcarbonilo são substituídos opcionalmente ainda com um, dois, ou três substituintes independentemente seleccionados a partir de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, e nitro.

O termo "heterociclilalcenilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo alcenilo substituído com um, dois, ou três grupos heterociclilo.

O termo "heterociclilalcoxi", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo heterociclilo unido à fracção molecular parental através de um grupo alcoxi.

O termo "heterociclilalcoxycarbonilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo heterociclilalcoxi unido à fracção molecular parental através de um grupo carbonilo.

O termo "heterociclilalquilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo alquilo substituído com um, dois, ou três grupos heterociclilo. A parte alquilo do heterociclilalquilo é substituída opcionalmente ainda com um ou dois grupos adicionais independentemente seleccionados a partir de alcoxi, alquilcarboniloxi, arilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxí, e $-NR^cR^d$, em que o arilo é substituído opcionalmente ainda com um ou dois substituintes independentemente seleccionados a partir de alcoxi, alquilo, arilo não substituído, arilalcoxi não substituído, arilalcoxycarbonilo não substituído, halo, haloalcoxi,

haloalquilo, hidroxí, e $-NR^xR^y$.

O termo "heterociclílalquilcarbonilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo heterociclílalquilo unido à fracção molecular parental através de um grupo carbonilo.

O termo "heterociclílcarbonilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo heterociclílo unido à fracção molecular parental através de um grupo carbonilo.

O termo "heterociclíloxi", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo heterociclílo unido à fracção molecular parental através de um átomo de oxigénio.

O termo "heterociclíloxialquilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo alquilo substituído com um, dois, ou três grupos heterociclíloxi.

O termo "heterociclíloxícarbonilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo heterociclíloxi unido à fracção molecular parental através de um grupo carbonilo.

O termo "hidroxí", como é usado no presente documento, refere-se a $-OH$.

O termo "hidroxialquilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo alquilo substituído com um, dois, ou três grupos hidroxí.

O termo "hidroxialquilcarbonilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo hidroxialquilo unido à fracção molecular parental através de um grupo carbonilo.

O termo "nitro", como é usado no presente documento, refere-se a $-NO_2$.

O termo " $-NR^aR^b$ ", como é usado no presente documento, refere-se a dois grupos, R^a e R^b , que são unidos à fracção molecular parental através de um átomo de azoto. R^a e R^b são independentemente seleccionados a partir de hidrogénio, alcenilo, e alquilo.

O termo " (NR^aR^b) alquilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo alquilo substituído com um, dois, ou três grupos $-NR^aR^b$.

O termo " (NR^aR^b) carbonilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo $-NR^aR^b$ unido à fracção molecular parental através de um grupo carbonilo.

O termo " $-NR^aR^d$ ", como é usado no presente documento, refere-se a dois grupos, R^c e R^d , que são unidos à fracção molecular parental através de um átomo de azoto. R^c e R^d são independentemente seleccionados a partir de hidrogénio, alceniloxicarbonilo, alcóxialquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcóxicarbonilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquilsulfonilo, formilo, haloalcóxicarbonilo, heterociclilo, heterociclilalcóxicarbonilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, (NR^eR^f) alquilo, (NR^eR^f) alquilcarbonilo, (NR^eR^f) carbonilo, (NR^eR^f) sulfonilo, $-C(NCN)OR'$, e $-C(NCN)NR^xR^y$, em que R' é seleccionado a partir de alquilo e fenilo não substituído, e em que a parte alquilo do arilalquilo, do arilalquilcarbonilo, do heterociclilalquilo, e do heterociclilalquilcarbonilo são substituídos opcionalmente ainda com um grupo $-NR^eR^f$; e em que o arilo, a parte arilo do arilalcóxicarbonilo, do arilalquilo, do arilalquilcarbonilo, do arilcarbonilo, do ariloxicarbonilo, e do arilsulfonilo, do heterociclilo, e a parte heterociclilo do heterociclilalcóxicarbonilo, do heterociclilalquilo, do heterociclilalquilcarbonilo, do heterociclilcarbonilo, e do heterocicliloxicarbonilo são substituídos opcionalmente ainda com um, dois, ou três substituintes independentemente seleccionados a partir de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, e

nitro.

O termo " (NR^cR^d) alcenilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo alcenilo substituído com um, dois, ou três grupos $-NR^cR^d$.

O termo " (NR^cR^d) alquilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo alquilo substituído com um, dois, ou três grupos $-NR^cR^d$. A parte alquilo do (NR^cR^d) alquilo é substituída opcionalmente ainda com um ou dois grupos adicionais seleccionados a partir de alcoxi, alcoxialquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilsulfanilo, arilalcoxialquilcarbonilo, carboxi, heterociclilo, heterociclicarbonilo, hidroxí, e (NR^eR^f) carbonilo; em que o heterociclilo é substituído opcionalmente ainda com um, dois, três, quatro, ou cinco substituintes independentemente seleccionados a partir de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, e nitro.

O termo " (NR^cR^d) carbonilo", como é usado no presente documento, refere-se a um $-NR^cR^d$ grupo unido à fracção molecular parental através de um grupo carbonilo.

O termo " $-NR^eR^f$ ", como é usado no presente documento, refere-se a dois grupos, R^e e R^f , que são unidos à fracção molecular parental através de um átomo de azoto. R^e e R^f são independentemente seleccionados a partir de hidrogénio, alquilo, arilo não substituído, arilalquilo não substituído, cicloalquilo não substituído, (ciclalquil)alquilo não substituído, heterociclilo não substituído, heterociclicarbonilo não substituído, (NR^xR^y) alquilo, e (NR^xR^y) carbonilo.

O termo " (NR^eR^f) alquilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo alquilo substituído com um, dois, ou três $-NR^eR^f$ grupos.

O termo " (NR^eR^f) alquilcarbonilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo (NR^eR^f) alquilo unido à fracção molecular parental através de um grupo carbonilo.

O termo " (NR^eR^f) carbonilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo $-NR^eR^f$ unido à fracção molecular parental através de um grupo carbonilo.

O termo " (NR^eR^f) sulfonilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo $-NR^eR^f$ unido à fracção molecular parental através de um grupo sulfonilo.

O termo " $-NR^eR^y$ ", como é usado no presente documento, refere-se a dois grupos, R^x e R^y , que são unidos à fracção molecular parental através de um átomo de azoto. R^x e R^y são independentemente seleccionados a partir de hidrogénio, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo não substituído, arilalcoxycarbonilo não substituído, arilalquilo não substituído, cicloalquilo não substituído, heterociclilo não substituído, e $(NR^{x'}R^{y'})$ carbonilo, em que $R^{x'}$ e $R^{y'}$ são independentemente seleccionados a partir de hidrogénio e alquilo.

O termo " (NR^xR^y) alquilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo alquilo substituído com um, dois, ou três grupos $-NR^xR^y$.

O termo " (NR^xR^y) carbonilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo $-NR^xR^y$ unido à fracção molecular parental através de um grupo carbonilo.

O termo "oxo", como é usado no presente documento, refere-se a $=O$.

O termo "sulfonilo", como é usado no presente documento, refere-se a $-SO_2-$.

O termo "trialquilsililo", como é usado no presente documento, refere-se a $-SiR_3$, em que R é alquilo. Os grupos R podem ser o mesmo ou diferentes.

O termo "trialquilsililalquilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo alquilo substituído com um, dois, ou três grupos trialquilsililo.

O termo "trialquilsililalcoxi", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo trialquilsililalquilo unido à fracção molecular parental

através de um átomo de oxigénio.

O termo "trialquilsililalcoxialquilo", como é usado no presente documento, refere-se a um grupo alquilo substituído com um, dois, ou três grupos trialquilsililalcoxi.

Centros assimétricos existem nos compostos da presente descrição. Estes centros são denominados pelos símbolos "R" ou "S", dependendo da configuração de substituintes ao redor do átomo de carbono quiral. Deve ser entendido que a descrição abrange todas as formas isoméricas estereoquímicas, ou misturas das mesmas, que possuem a capacidade para inibir NS5A. Estereoisómeros individuais de compostos podem ser preparados sinteticamente a partir de materiais de partida comercialmente disponíveis que contêm centros quirais ou por meio da preparação de misturas de produtos enantioméricos seguido por separação tal como conversão a uma mistura de diastereómeros seguido por separação ou recristalização, técnicas cromatográficas, ou separação directa de enantiómeros em colunas cromatográficas quirais. Compostos de partida de estereoquímica particular estão comercialmente disponíveis ou podem ser feitos e resolvidos por técnicas conhecidas na especialidade.

Certos compostos da presente invenção podem também existir em diferentes formas conformacionais estáveis que podem ser separáveis. A assimetria torsional devido a rotação restrita ao redor de uma ligação simples assimétrica, por exemplo, por causa do bloqueio estérico ou resistência do anel, pode permitir a separação de conformadores diferentes. A presente invenção inclui cada isómero conformacional destes compostos e misturas de mesmo.

O termo "compostos da presente descrição", e expressões equivalentes, pretendem abranger compostos de Fórmula (I), e enantiómeros farmacêuticamente aceitáveis,

diastereómeros, e sais dos mesmos. De maneira similar, referências a intermediários pretendem abranger os seus sais onde o contexto assim o permitir.

Os compostos da presente invenção podem existir como sais farmacêuticamente aceitáveis. O termo "sal farmacêuticamente aceitável", como é usado no presente documento, representa sais ou formas zwitteriônicas dos compostos da presente invenção que são solúveis em água ou óleo ou dispersíveis, que estão, dentro do âmbito de julgamento médico sensato, adequados para utilização em contacto com os tecidos de pacientes sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica, ou outro problema ou complicação proporcional com uma razão de risco/benefício razoável, e são eficazes para a sua utilização pretendida. Os sais podem ser preparados durante o isolamento e purificação final dos compostos ou separadamente por meio da reacção de um átomo de azoto adequado com um ácido adequado. Sais de adição de ácido representativos incluem acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzenesulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato; digluconato, dihidrobrometo, dihidrocloreto, dihidroiodeto, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formato, fumarato, cloridrato, bromidrato, iodato, 2-hidroxietanossulfonato, lactato, maleato, mesitilenossulfonato, metanossulfonato, naftilenossulfonato, nicotinato, 2-naftalenossulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenossulfonato, e undecanoato. Exemplos de ácidos que podem ser utilizados para formar sais de adição farmacêuticamente aceitáveis incluem ácidos inorgânicos tais como clorídrico, bromídrico, sulfúrico, e fosfórico, e ácidos orgânicos tais

como oxálico, maleico, succínico, e cítrico.

Sais de adição de base podem ser preparados durante o isolamento e purificação final dos compostos por meio da reacção de um grupo carboxi com uma base adequada tal como o hidróxido, carbonato, ou bicarbonato de um catião metálico ou com amónia ou uma amina primária, secundária, ou terciária orgânica. Os catiões de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio, e alumínio, bem como catiões de amina quaternária não tóxicos tais como amónio, tetrametilamónio, tetraetilamónio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, diciclohexilamina, procaína, dibenzilamina, N,N-dibenzilfenetilamina, e N,N'-dibenziletilenodiamina. Outras aminas orgânicas representativas úteis para a formação de sais de adição de base incluem etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, e piperazina.

Quando for possível que, para utilização em terapêutica, quantidades terapeuticamente eficazes de um composto de fórmula (I), bem como sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, possam ser administradas como o produto químico bruto, é possível apresentar o ingrediente activo como uma composição farmacêutica. Consequentemente, a descrição proporciona ainda composições farmacêuticas, que incluem quantidades terapeuticamente eficazes de compostos de fórmula (I) ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, e um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis, diluentes, ou excipientes. O termo "quantidade terapeuticamente eficaz", como é usado no presente documento, refere-se à quantidade total de cada componente activo que é suficiente para mostrar um benefício importante para o paciente, por exemplo, uma redução na carga viral. Quando é aplicado a um ingrediente activo individual, administrado em separado, o termo

refere-se a esse ingrediente somente. Quando é aplicado a uma combinação, o termo refere-se a quantidades combinadas dos ingredientes activos que resultam no efeito terapêutico, se for administrado em combinação, em séries, ou simultaneamente. Os compostos de fórmula (I) e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, são como foram descritos acima. O(s) veículo(s), diluente(s), ou excipiente(s) precisa(m) ser aceitável(is) no sentido de serem compatíveis com os outros ingredientes da formulação e não prejudiciais ao destinatário dos mesmos. De acordo com outro aspecto da presente invenção também se proporciona um processo para a preparação de uma formulação farmacêutica incluindo a mistura de um composto de fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis, diluentes, ou excipientes. O termo "farmacêuticamente aceitável", como é usado no presente documento, refere-se a aqueles compostos, materiais, composições, e/ou formas de dosagem que são, dentro do âmbito de critério do parecer médico, adequados para utilização em contacto com os tecidos dos pacientes sem excessiva toxicidade, irritação, resposta alérgica, ou outro problema ou complicação proporcional a uma razão de benefício/risco razoável, e são eficazes para a sua utilização pretendida.

As formulações farmacêuticas podem ser apresentadas em formas farmacêuticas unitárias contendo uma quantidade predeterminada de ingrediente activo por dose unitária. Os níveis de dosagem de entre aproximadamente 0,01 e aproximadamente 250 miligramas por quilograma ("mg/kg") de peso corporal por dia, preferentemente entre aproximadamente 0,05 e aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por dia dos compostos da presente invenção são típicos numa monoterapêutica para a prevenção e o tratamento de doença mediada pelo VHC. Tipicamente, as composições farmacêuticas desta invenção poderiam ser

administradas desde aproximadamente 1 até aproximadamente 5 vezes ao dia ou alternativamente, como uma infusão contínua. Tal administração pode ser utilizada como uma terapêutica crónica ou aguda. A quantidade de ingrediente activo que pode ser combinada com os materiais de veículo para produzir uma única forma farmacêutica variará dependendo da condição a ser tratada, a gravidade da condição, o tempo de administração, a via de administração, a taxa de excreção do composto utilizado, a duração de tratamento, e a idade, sexo, peso, e condição do paciente. Formulações de dosagem unitária preferidas são aquelas que contêm uma dose diária ou sub-dose, como no presente documento acima mencionado, ou uma fracção apropriada da mesma, de um ingrediente activo. O tratamento pode ser iniciado com dosagens pequenas substancialmente menos que a dose óptima do composto. Depois disso, a dosagem é aumentada por meio de pequenos incrementos até o efeito óptimo sob as circunstâncias ser alcançado. Em geral, o composto é mais desejavelmente administrado num nível de concentração que proporcionará geralmente resultados antiviralmente eficazes sem causar quaisquer efeitos secundários prejudiciais ou delérios.

Quando as composições desta invenção compreendem uma combinação de um composto da presente invenção e um ou mais agente terapêutico ou profiláctico adicional, tanto o composto como o agente adicional estão presentes usualmente em níveis de dosagem de entre aproximadamente 10 até 150%, e mais preferentemente entre aproximadamente 10 e 80% da dosagem normalmente administrada num regime monoterapêutico.

As formulações farmacêuticas podem ser adaptadas para a administração por qualquer via apropriada, por exemplo, pela via oral (incluindo bucal ou sublingual), rectal, nasal, tópica (incluindo bucal, sublingual, ou transdérmica), vaginal, ou parentérica (incluindo

subcutânea, intracutânea, intramuscular, intra-articular, intrasínovial, intraesternal, intratecal, intralesional, intravenosa, ou injeções intradérmicas ou infusões). Tais formulações podem ser preparadas por qualquer método conhecido na técnica de farmácia, por exemplo, por trazer em associação o ingrediente activo com o(s) veículo(s) ou excipiente(s). Administração oral ou administração por injeção são preferidas.

As formulações farmacêuticas adaptadas para administração oral podem ser apresentadas como unidades discretas tais como cápsulas ou comprimidos; pós ou grânulos; soluções ou suspensões em líquidos aquosos ou não aquosos; espumas ou cremes comestíveis; ou emulsões líquidas óleo-em-água ou emulsões água-em-óleo.

Por exemplo, para a administração oral na forma de um comprimido ou cápsula, o componente de fármaco activo pode ser combinado com um veículo farmacêuticamente aceitável inerte não tóxico oral tal como etanol, glicerol, água, e similares. Pós são preparados por meio da pulverização do composto a um tamanho fino adequado e mistura com um veículo farmacêutico pulverizado de maneira similar tal como um hidrato de carbono comestível, como, por exemplo, amido ou manitol. Aromatizante, conservante, agente de dispersão, e corante podem também estar presentes.

Cápsulas são feitas por meio da preparação de uma mistura de pó, como foi descrito acima, e bainhas de gelatina em forma de carga. Deslizantes e lubrificantes tais como sílica coloidal, talco, estearato de magnésio, estearato de cálcio, ou polietileno glicol sólido pode ser adicionado à mistura de pó antes da operação de carga. Um agente desintegrante ou solubilizante tal como agar-agar, carbonato de cálcio, ou carbonato de sódio pode também ser adicionado para melhorar a disponibilidade do medicamento quando a cápsula é ingerida.

Além disso, quando for desejado ou necessário,

aglutinantes adequados, lubrificantes, agentes desintegrantes, e agentes corantes podem também ser incorporados na mistura. Aglutinantes adequados incluem amido, gelatina, açúcares naturais tais como glicose ou beta-lactose, adoçantes de milho, gomas naturais e sintéticas tais como acácia, tragacanto ou alginato de sódio, carboximetilcelulose, polietileno glicol, e similares. Lubrificantes usados nestas formas farmacêuticas incluem oleato de sódio, cloreto de sódio, e similares. Desintegradores incluem, sem limitação, amido, metil celulose, agar, betonita, goma xantana, e similares. Comprimidos são formulados, por exemplo, por meio da preparação de uma mistura de pó, granulação ou fluidização agregativa, adição de um lubrificante e desintegrante, e compressão em comprimidos. Uma mistura de pó é preparada por meio da mistura do composto, pulverizado adequado, com um diluente ou base como foi descrito acima, e opcionalmente, com um aglutinante tal como carboximetilcelulose, um alginato, gelatina, ou polivinil pirrolidona, um retardante de solução tal como parafina, um acelerador de ressorção tal como um sal quaternário e/ou e agente de absorção tal como betonita, caulim, ou fosfato de dicálcio. A mistura de pó pode ser granulada por meio da humidificação com um aglutinante tal como xarope, pasta de amido, mucilagem de acácia, ou soluções de materiais celulósicos ou poliméricos e por passagem forçada através de um crivo grosso. Como uma alternativa à granulação, a mistura de pó pode ser passada através da máquina de formação de comprimido e o resultado é pedaços imperfeitamente formados quebrados em grânulos. Os grânulos podem ser lubrificados para prevenir que grudem às formas de formação de comprimido por meio da adição de ácido esteárico, um sal de estearato, talco, ou óleo mineral. A mistura lubrificada é então comprimida em comprimidos. Os compostos da presente invenção podem também ser combinados

com um veículo inerte de fluxo livre e comprimida em comprimidos directamente sem passar pelas etapas de granulação ou fluidização agregativa. Um revestimento protector claro ou opaco que consiste numa cobertura de vedação de goma laca, um revestimento de açúcar ou material polimérico, e um revestimento de polimento de cera pode ser proporcionado. Corantes podem ser adicionados a estes revestimentos para distinguir diferentes dosagens unitárias.

Fluidos orais tais como solução, xaropes, e elixires podem ser preparados em forma farmacêutica unitária de modo que uma dada quantidade contém uma quantidade predeterminada do composto. Os xaropes podem ser preparados por meio da dissolução do composto numa solução aquosa adequadamente aromatizada, enquanto elixires são preparados através da utilização de um veículo não tóxico. Solubilizantes e emulsificantes tais como álcoois isoestearílicos etoxilados e éteres de sorbitol de polioxietileno, conservantes, aditivo de aroma tal como óleo de hortelã-pimenta ou adoçantes naturais, ou sacarina ou outros adoçantes artificiais, e similares podem também ser adicionados.

Onde for apropriado, formulações unitárias de dosagem para a administração oral podem ser microencapsuladas. A formulação pode também ser preparada para prolongar ou sustentar a libertação como, por exemplo, por meio do revestimento ou incrustação de material particulado em polímeros, cera, ou similares.

Os compostos de fórmula (I), e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, podem também ser administrados na forma de sistemas de administração em lipossoma, tais como vesículas unilamelares pequenas, vesículas unilamelares grandes, e vesículas multilamelares. Os lipossomas podem ser formados a partir de uma variedade de fosfolípidos, tais como colesterol, estearilamina, ou fosfatidilcolinas.

Os compostos de fórmula (I) e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos podem também ser administrados pela utilização de anticorpos monoclonais como portadores individuais aos quais as moléculas de composto são acopladas. Os compostos podem também ser acoplados com polímeros solúveis como portadores de fármaco direccionais como alvo. Tais polímeros podem incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspirtamida-fenol, ou óxido de polietileno-polilisina substituído com resíduos de palitoilo. Além disso, os compostos podem ser acoplados a uma classe de polímeros biodegradáveis úteis em alcançar libertação controlada de um fármaco, por exemplo, ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetais, polidihidropiranos, policianoacrilatos, e copolímeros em bloco reticulados ou anfipáticos de hidrogéis.

As formulações farmacêuticas adaptadas para administração transdérmica podem ser apresentadas como sistemas transdérmicos discretos destinados a permanecer em contacto íntimo com a epiderme do destinatário para um período prolongado de tempo. Por exemplo, o ingrediente activo pode ser administrado desde o sistema transdérmico por iontoforese como geralmente descrito em Pharmaceutical Investigation 1986, 3(6), 318.

As formulações farmacêuticas adaptadas para administração tópica podem ser formuladas como pomadas, cremes, suspensões, loções, pós, soluções, pastas, géis, sprays, aerossóis, ou óleos.

As formulações farmacêuticas adaptadas ou para administração rectal podem ser apresentadas como supositórios ou como enemas.

As formulações farmacêuticas adaptadas para administração nasal em que o veículo é um sólido incluem um

pó em curso que tem um tamanho de partícula, por exemplo, no intervalo 20 a 500 micrones que é administrado da maneira em que o pó para inalações é tomado, isto é, por inalação rápida através da passagem nasal de um container do pó mantido próximo ao nariz. Formulações adequadas em que o veículo é um líquido, para a administração como um spray nasal ou gotas nasais, incluem soluções aquosas ou em óleo do ingrediente activo.

As formulações farmacêuticas adaptadas para a administração por inalação incluem pós de partículas finas ou névoas, que podem ser geradas por meio de vários tipos de insufladores, nebulizadores ou aerossóis pressurizados calibrados.

As formulações farmacêuticas adaptadas para administração vaginal podem ser apresentadas como pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas, ou formulações em spray.

As formulações farmacêuticas adaptadas para administração parentérica incluem soluções de injeção aquosas e não aquosas estéreis que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostáticos, e vias que tornam a formulação isotónica com o sangue do destinatário pretendido; e suspensões aquosas e não aquosas estéreis que podem incluir agentes de suspensão e agentes espessantes. As formulações podem ser apresentadas em containers de dose unitária ou multi-dose, por exemplo, ampolas vedadas e frascos, e podem ser armazenados numa condição seca por congelamento (liofilizada) que requer somente a adição do veículo líquido estéril, por exemplo, água para injeções, imediatamente antes do uso. Soluções extemporâneas de injeção e suspensões podem ser preparadas a partir de pós, grânulos, e comprimidos estéreis.

Deve ser entendido que além dos ingredientes particularmente mencionados acima, as formulações podem incluir outros agentes convencionais na técnica em relação

ao tipo de formulação em questão, por exemplo, aqueles adequados para administração oral podem incluir agentes aromatizantes.

O termo “paciente” inclui ambos seres humanos e outros mamíferos.

O termo “tratar” refere-se a: (i) prevenir que uma doença, distúrbio ou condição ocorra num paciente que pode ser predisposto à doença, distúrbio, e/ou condição, mas que ainda não tenha sido diagnosticado como tendo a mesma; (ii) inibir a doença, distúrbio, ou condição, isto é, deter o seu desenvolvimento; e (iii) aliviar a doença, distúrbio, ou condição, isto é, produzir a regressão da doença, distúrbio, e/ou condição.

Os compostos da presente invenção podem também ser administrados com uma ciclosporina, por exemplo, ciclosporina A. Ciclosporina A mostrou-se activa contra VHC em ensaios clínicos (Hepatology 2003, 38, 1282; Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004, 313, 42; J. Gastroenterol. 2003, 38, 567).

O Quadro 1 a seguir lista alguns exemplos ilustrativos de compostos que podem ser administrados com os compostos desta invenção. Os compostos da descrição podem ser administrados com outros compostos com actividade anti-VHC em terapêutica de combinação, conjuntamente ou separadamente, ou por meio da combinação dos compostos numa composição.

Quadro 1

<i>Nome Comercial</i>	<i>Classe Fisiológica</i>	<i>Tipo de Inibidor ou Alvo</i>	<i>Empresa de Origem</i>
NIM811		Inibidor de Ciclofilina	Novartis
Zadaxin		Imunomodulador	Sciclone
Suvus		Azul de metileno	Bioenvision
Actilon (CPG10101)		agonista de TLR9	Coley

<i>Nome Comercial</i>	<i>Classe Fisiológica</i>	<i>Tipo de Inibidor ou Alvo</i>	<i>Empresa de Origem</i>
Batabulin (T67)	Anticancer	inibidor de β -tubulina	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	Antiviral	antissense	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., Nova Iorque, NY
Summetrel	Antiviral	antiviral	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132 (ACH-806)	Antiviral	Inibidor de VHC	Achillion / Gilead
compostos de Pirazolopirimidina e sais do documento WO-2005047288 26 de Maio de 2005	Antiviral	Inibidores de VHC	Arrow Therapeutics Ltd.
Levovirin	Antiviral	Inibidor de IMPDH	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Merimepodib (VX-497)	Antiviral	Inibidor de IMPDH	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865 (XTL-002)	Antiviral	anticorpo monoclonal	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Israel
Telaprevir (VX-950, LY- 570310)	Antiviral	inibidor de NS3 serina protease	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/Eli Lilly e Co. Inc., Indianapolis, EM
VHC-796	Antiviral	Inibidor de NS5B Replicase	Wyet / Viropharma

<i>Nome Comercial</i>	<i>Classe Fisiológica</i>	<i>Tipo de Inibidor ou Alvo</i>	<i>Empresa de Origem</i>
NM-283	Antiviral	Inibidor de NS5B Replicase	Idenix / Novartis
GL-59728	Antiviral	Inibidor de NS5B Replicase	Gene Labs / Novartis
GL-60667	Antiviral	Inibidor de NS5B Replicase	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	Antiviral	NSSB Replicase Inibidor	Gilead
PSI6130	Antiviral	Inibidor de NS5B Replicase	Roche
R1626	Antiviral	Inibidor de NS5B Replicase	Roche
2'C Metil adenosina	Antiviral	Inibidor de NS5B Replicase	Merck
JTK-003	Antiviral	inibidor de RdRp	Japão Tobacco Inc., Tokyo, Japão
Levovirina	Antiviral	ribavirina	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
Ribavirina	Antiviral	ribavirina	Schering-Plough Corporação, Kenilworth, NJ
Viramidina	Antiviral	Pró-fármaco de Ribavirina	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	Antiviral	ribozima	Ribozima Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	Antiviral	inibidor de serina protease	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemanha
SCH 503034	Antiviral	inibidor de serina protease	Schering Plough

<i>Nome Comercial</i>	<i>Classe Fisiológica</i>	<i>Tipo de Inibidor ou Alvo</i>	<i>Empresa de Origem</i>
Zadazim	Imunomodulador	Imunomodulador	SciClone Pharmaceutical s Inc., San Mateo, CA
Ceplene	Imunomodulador	imunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
CellCept	Imunossupressor	Imunossupressor de IgG de VHC	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Suíça
Civacir	Imunossupressor	Imunossupressor de IgG de VHC	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Albuferon - α	Interferão	albumina IFN- α 2b	Human Genoma Sciences Inc., Rockville, MD
Infergen A	Interferão	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals s Inc., Brisbane, CA
Omega IFN	Interferão	IFN- ω	Intarcia Therapeutics
IFN- β e EMZ701	Interferão	IFN- β e EMZ701	Transição Therapeutics Inc., Ontario, Canada
Rebif	Interferão	IFN-Pl α	Serono, Geneva, Suíça
Roferon A	Interferão	IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Suíça
Intron A	Interferão	IFN- α 2b	Schering-Plough Corporação, Kenilworth, NJ

<i>Nome Comercial</i>	<i>Classe Fisiológica</i>	<i>Tipo de Inibidor ou Alvo</i>	<i>Empresa de Origem</i>
Intron A e Zadaxin	Interferão	IFN- α 2b/ α 1-timosina	RegeneRx Biopharmaceuticals Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Rebetron	Interferão	IFN- α 2b/ribavirina	Schering-Plough Corporação, Kenilworth, NJ
Actimmune	Interferão	INF- γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
Interferão- β	Interferão	Interferão- β -1a	Serono
Multiferon	Interferão	IFN de longa duração	Viragen/Valentis
Wellferon	Interferão	linfoblastoide IFN- α 1	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK
Omniferon	Interferão	natural IFN- α	Viragen Inc., Plantação, FL
Pegasys	Interferão	IFN- α 2a PEGilado	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Suíça
Pegasys e Ceplene	Interferão	IFN- α 2a PEGilado / imunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Pegasys e Ribavirina	Interferão	IFN- α 2a PEGilado /ribavirina	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Suíça
PEG-Intron	Interferão	IFN- α 2b PEGilado	Schering-Plough Corporação, Kenilworth, NJ
PEG-Intron Ribavirina	/Interferão	IFN- α 2b PEGilado /ribavirina	Schering-Plough Corporação, Kenilworth, NJ

<i>Nome Comercial</i>	<i>Classe Fisiológica</i>	<i>Tipo de Inibidor ou Alvo</i>	<i>Empresa de Origem</i>
IP-501	Protecção do fígado	antifibrótico	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
IDN-6556	Protecção do fígado	Inibidor de caspase	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
ITMN-191 (R-7227)	Antiviral	inibidor de serina protease	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
GL-59728	Antiviral	Inibidor de NS5B Replicase	Genelabs
ANA-971	Antiviral	agonista de TLR-7	Anadys

Os compostos da presente invenção podem também ser usados como reagentes de laboratório. Os compostos podem ser instrumentais em proporcionar ferramentas de investigação para desenhar de ensaios de replicação viral, validação de sistemas de ensaio animal e estudos de biologia estrutural para aumentar adicionalmente o conhecimento dos mecanismos da doença pelo VHC. Além disso, os compostos da presente invenção são úteis no estabelecimento ou determinação da ligação local de outros compostos antivirais, por exemplo, por inibição competitiva.

Os compostos desta invenção podem também ser utilizados para tratar ou prevenir a contaminação viral de materiais e portanto reduzir o risco de infecção viral do laboratório ou pessoal médico ou pacientes que entram em contacto com tais materiais, por exemplo, sangue, tecido, instrumentos e vestimentas cirúrgicas, instrumentos e vestimentas de laboratório, e colheita de sangue ou aparelhos e materiais de transfusão.

A presente invenção pretende abranger os compostos que têm a fórmula (I) quando preparados por processos

sintéticos ou por processos metabólicos incluindo aqueles que ocorrem no corpo humano ou animal (*in vivo*) ou processos que ocorrem *in vitro*.

As abreviações usadas no presente pedido, incluindo particularmente nos esquemas ilustrativos e exemplos que se seguem, são bem conhecidas aos peritos na especialidade. Algumas das abreviações usadas são como se segue: TFA para ácido trifluoroacético; Ph para fenilo; tBu ou t-Bu para terc-butilo; DMSO para dimetilsulfóxido; DMF para N,N-dimetilformamida; EtOH para etanol; Boc ou BOC para terc-butoxicarbonilo; THF para tetrahidrofurano; Et₂O para dietil éter; Et para etilo; MeOH para metanol; EtOAc e EtOAC para acetato de etilo; RT para temperatura ambiente ou tempo de retenção (o contexto ditará); R_t ou t_R para tempo de retenção; h para horas; sat'd para saturado; PCCf ou clorocromato de piridínio; TBDPS para terc-butildifenilsililo; DMAP para 4-dimetilaminopiridina; TBAF para fluoreto de tetrabutylamônio; Et₃N ou TEA para trietilamina; min para minutos; OAc para acetato; Cbz para carbobenziloxi; SEM durante 2-trimetilsililetoximetoxi; AIBN para azobisisobutironitrilo; HATU para O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio hexafluorofosfato; DDQ para 2,3-dicloro-5,6-dicloro-1,4-benzoquinona; dppf para 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; e iPr₂NEt ou DIPEA ou DIEA para diisopropiletilamina.

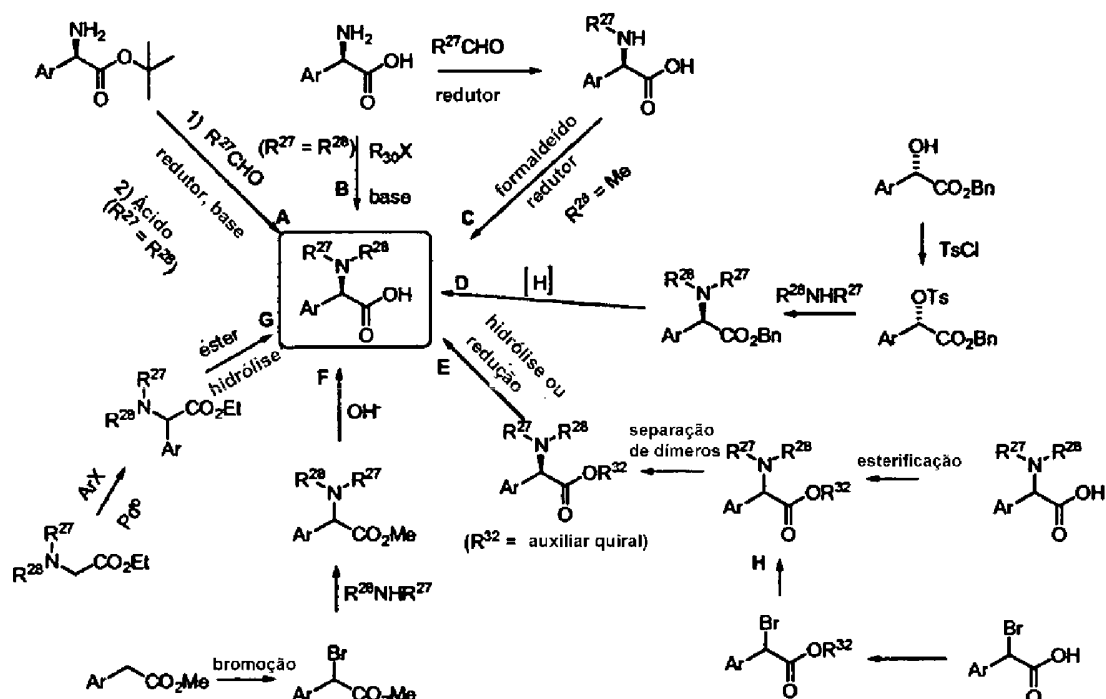
Os compostos e processos da presente invenção serão melhor entendidos em conexão com os seguintes esquemas de síntese que ilustram os métodos pelos quais os compostos da presente invenção podem ser preparados. Materiais de partida podem ser obtidos de fontes comerciais ou preparados por métodos bem estabelecidos na literatura conhecidos aos peritos com habilidade ordinária na especialidade. Será prontamente aparente a um perito com habilidade ordinária na especialidade que os compostos definidos acima podem ser sintetizados por meio da

substituição dos reagentes e agentes apropriados nas sínteses mostradas a seguir. Será também prontamente aparente a um perito na especialidade que as etapas de protecção selectiva e desprotecção, bem como a ordem das próprias etapas, podem ser levadas a cabo em ordem variada, dependendo da natureza das variáveis para completar de maneira bem-sucedida as sínteses a seguir. As variáveis são como foram definidas acima a não ser que de outro modo indicado a seguir.

Esquema 1: Derivados de Fenilglicina Substituída

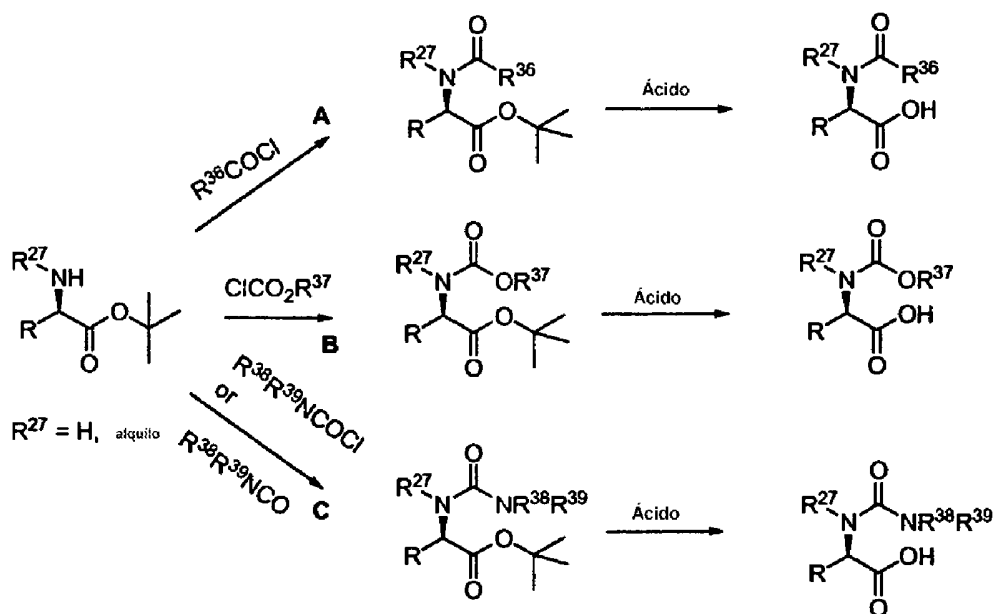
Os derivados de fenilglicina substituída podem ser preparados por um número de métodos apresentados a seguir. Éster t-butílico de fenilglicina pode ser redutivamente alquilado (via A) com um aldeído apropriado e um redutor tal como cianoborohidreto de sódio em meio ácido. A hidrólise do éster t-butílico pode ser conseguida com ácido forte tal como HCl ou ácido trifluoroacético. Alternativamente, fenilglicina pode ser alquilado com um haleto de alquilo tal como iodeto de etilo e uma base tal como bicarbonato de sódio ou carbonato de potássio (via B). A via C ilustra a alquilação redutora de fenilglicina como na via A seguido por uma segunda alquilação redutora com um aldeído alternado tal como formaldeído na presença de um agente redutor e ácido. A via D ilustra a síntese de fenilglicinas substituídas via os correspondentes análogos de ácido mandélico. A conversão do álcool secundário a um grupo abandonante competente pode ser conseguida com cloreto de p-toluensulfonilo. O deslocamento do grupo tosilato com uma amina apropriada seguido por remoção redutora do éster benzílico pode proporcionar derivados de fenilglicina substituída. Na via E um derivado de fenilglicina substituída racémico é resolvido por esterificação com um auxiliar quiral enantiomericamente puro tal como, mas não é limitado a (+)-1-feniletanol, (-)-1-feniletanol, uma oxazolidinona de Evan, ou pantolactona

enantiomericamente pura. A separação dos diastereómeros é conseguida via cromatografia (sílica gel, HPLC, cristalização, etc) seguido por remoção do auxiliar quiral que proporciona derivados de fenilglicina enantiomericamente puros. A via H ilustra uma sequência de síntese que intercepta com a via E em que o auxiliar quiral mencionado anteriormente é instalado antes da adição de amina. Alternativamente, um éster de um ácido arilacético pode ser bromado com uma fonte de ião de bromónio tal como bromo, N- bromosuccinimida, ou CBr_4 . O brometo benzílico resultante pode ser deslocado com uma variedade de aminas mono- ou dissustituídas na presença de uma base de amina terciária tal como trietilamina ou base de Hunig. A hidrólise do éster metílico via tratamento com hidróxido de lítio em temperatura baixa ou 6N HCl em temperatura elevada proporciona os derivados de fenilglicina substituída. Outro método é mostrado na via G. Os análogos de glicina podem ser derivatizados com uma variedade de haletos de arilo na presença de uma fonte de paládio (0) tal como bis(tributilfosfina) de paládio e base tal como fosfato de potássio. O éster resultante pode então ser hidrolisado pelo tratamento com base ou ácido. Deve ser entendido que outros métodos bem conhecidos para preparar derivados de fenilglicina existem na técnica e podem ser modificados para proporcionar os compostos desejados nesta descrição. Deve também ser entendido que os derivados finais de fenilglicina podem ser purificados à pureza enantiomérica superior a 98 % ee via HPLC preparativa.

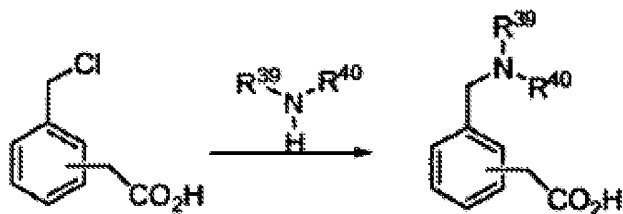


Esquema 2 Derivados de Aminoácidos Acilados

Em outra forma de realização da presente descrição, derivados de fenilglicina acilados podem ser preparados como é ilustrado a seguir. Os derivados de fenilglicina em que o ácido carboxílico é protegido como um éster facilmente removido, pode ser acilado com um cloreto de ácido na presença de uma base tal como trietilamina para proporcionar as amidas correspondentes (via A). A via B ilustra a acilação do derivado de fenilglicina de partida com um cloroformato apropriado enquanto a via C mostra a reacção com um isocianato apropriado ou cloreto de carbamoilo. Cada um dos três intermediários mostrados nas vias A - C pode ser desprotegido por métodos conhecidos pelos peritos na especialidade (isto é; tratamento do éster t-butilico com base forte tal como HCl ou ácido trifluoroacético).

**Esquema 3**

Ácidos fenilacéticos amino-substituídos podem ser preparados pelo tratamento de um ácido clorometilfenilacético com um excesso de uma amina.



Condições de análise de composto

A avaliação de pureza e análise de massa de baixa resolução foram conduzidas num sistema Shimadzu LC acoplado com sistema Waters Micromass ZQ MS. Deve ser notado que tempos de retenção podem variar ligeiramente entre máquinas. As condições de LC utilizadas na determinação do tempo de retenção (RT) foram:

Síntese de caps comuns

Condições de LC adicionais aplicáveis à presente secção, a não ser que indicado de outro modo.

Cond-MS W1

Coluna = XTERRA 3,0 X 50 mm S7
 Início %B = 0
 Final %B = 100
 Tempo de gradiente = 2 min
 Tempo de paragem = 3 min
 Taxa de fluxo = 5 ml/min
 Comprimento de onda = 220 nm
 Solvente A = 0,1 % de TFA em 10 % de metanol/90
 % de H2O
 Solvente B = 0,1 % de TFA em 90 % de metanol/10
 % de H2O

Cond.-MS-W2

Coluna = XTERRA 3,0 X 50 mm S7
 Início %B = 0
 Final %B = 100
 Tempo de gradiente = 3 min
 Tempo de paragem = 4 min
 Taxa de fluxo = 4 ml/min
 Comprimento de onda = 220 nm
 Solvente A = 0,1 % de TFA em 10 % de metanol/90
 % de H2O
 Solvente B = 0,1 % de TFA em 90 % de metanol/10
 % de H2O

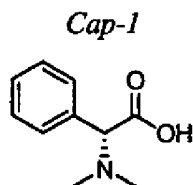
Cond-MS-WS

Coluna = XTERRA 3,0 X 50 mm S7
 Início %B = 0
 Final %B = 30
 Tempo de gradiente = 2 min
 Tempo de paragem = 3 min
 Taxa de fluxo = 5 ml/min
 Comprimento de onda = 220 nm
 Solvente A = 0,1 % de TFA em 10 % de metanol/90
 % de H2O

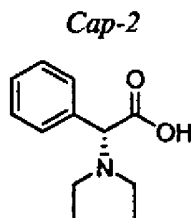
Solvente B	= 0,1 % de TFA em 90 % de metanol/10 % de H2O
Cond-D1	
Coluna	= XTERRA C18 3,0 X 50 mm S7
Início %B	= 0
Final %B	= 100
Tempo de gradiente	= 3 min
Tempo de paragem	= 4 min
Taxa de fluxo	= 4 ml/min
Comprimento de onda	= 220 nm
Solvente A	= 0,1 % de TFA em 10 % de metanol/90 % de H2O
Solvente B	= 0,1 % de TFA em 90 % de metanol/10 % de H2O
Cond.-D2	
Coluna	= Fenomenex-Luna 4,6 X 50 mm S 10
Início %B	= 0
Final %B	= 100
Tempo de gradiente	= 3 min
Tempo de paragem	= 4 min
Taxa de fluxo	= 4 ml/min
Comprimento de onda	= 220 nm
Solvente A	= 0,1 % de TFA em 10 % de metanol/90 % de H2O
Solvente B	= 0,1 % de TFA em 90 % de metanol/10 % de H2O
Cond.-M3	
Coluna	= XTERRA C18 3,0 X 50 mm S7
Início %B	= 0
Final %B	= 40
Tempo de gradiente	= 2 min
Tempo de paragem	= 3 min
Taxa de fluxo	= 5 ml/min
Comprimento de onda	= 220 nm

Solvente A	= 0,1 % de TFA em 10 % de metanol/90 % de H ₂ O
Solvente B	= 0,1 % de TFA em 90 % de metanol/10 % de H ₂ O
Condição I	
Coluna	= Fenomenex-Luna 3,0 X 50 mm S 10
Início %B	= 0
Final %B	= 100
Tempo de gradiente	= 2 min
Tempo de paragem	= 3 min
Taxa de fluxo	= 4 ml/min
Comprimento de onda	= 220 nm
Solvente A	= 0,1 % de TFA em 10 % de metanol/90 % de H ₂ O
Solvente B	= 0,1 % de TFA em 90 % de metanol/10 % de H ₂ O
Condição II	
Coluna	= Fenomenex-Luna 4,6 X 50 mm S10
Início %B	= 0
Final %B	= 100
Tempo de gradiente	= 2 min
Tempo de paragem	= 3 min
Taxa de fluxo	= 5 ml/min
Comprimento de onda	= 220 nm
Solvente A	= 0,1 % de TFA em 10 % de metanol/90 % de H ₂ O
Solvente B	= 0,1 % de TFA em 90 % de metanol/10 % de H ₂ O
Condição III	
Coluna	= XTERRA C18 3,0 x 50mm S7
Início %B	= 0
Final %B	= 100
Tempo de gradiente	= 3 min
Tempo de paragem	= 4 min
Taxa de fluxo	= 4 ml/min

Comprimento de onda = 220 nm
 Solvente A = 0,1 % de TFA em 10 % de metanol/90 % de H₂O
 Solvente B = 0,1 % de TFA em 90 % de metanol/10 % de H₂O



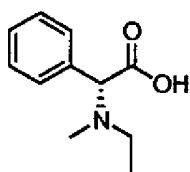
Uma suspensão de 10 % Pd/C (2,0 g) em metanol (10 ml) foi adicionada a uma mistura de (R)-2-fenilglicina (10 g, 66,2 mmol), formaldeído (33 ml de 37 % em peso em água), 1N HCl (30 ml) e metanol (30 ml), e exposta a H₂ (60 psi) durante 3 horas. A mistura de reacção foi filtrada através de terra diatomácea (Celite®), e o filtrado foi concentrado a vácuo. O material bruto resultante foi recrystalizado a partir de isopropanol para proporcionar o sal de HCl de Cap-1 como uma agulha branca (4,0 g). Rotação óptica: -117,1° [c = 9,95 mg/ml em H₂O; λ = 589 nm]. ¹H RMN (DMSO-d₆, 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. para [M+H]⁺ C₁₀H₁₄NO₂ 180,10; encontrado 180,17; HRMS: Anal. Calcd. para [M+H]⁺ C₁₀H₁₄NO₂ 180,1025; encontrado 180,1017.



NaBH₃CN (6,22 g, 94 mmol) foi adicionado em porções ao longo de alguns minutos a uma mistura arrefecida (gelo/água) de (R)-2-Fenilglicina (6,02 g, 39,8 mmol) e metanol (100 ml), e agitado durante 5 minutos. Acetaldeído

(10 ml) foi adicionado gota a gota ao longo de 10 minutos e a agitação foi continuada à mesma temperatura arrefecida durante 45 minutos e a temperatura ambiente durante ~6,5 horas. A mistura de reacção foi arrefecida de volta com banho de gelo-água, tratada com água (3 ml) e então extinta com uma adição gota a gota de HCl concentrado ao longo de ~45 minutos até que o pH da mistura fosse ~ 1,5 - 2,0. O banho de arrefecimento foi removido e a agitação foi continuada ao mesmo tempo em que se adicionava HCl concentrado com a finalidade de manter o pH da mistura ao redor de 1,3-2,0. A mistura de reacção foi agitada durante a noite, filtrada para remover a suspensão branca, e o filtrado foi concentrado a vácuo. O material bruto foi recristalizado a partir de etanol para propiciar o sal de HCl de Cap-2 como um sólido branco brilhante em duas colheitas (colheita-1: 4,16 g; colheita-2: 2,19 g). ^1H RMN (DMSO-d_6 , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 10,44 (1,00, s 1, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,51 (m, 3H), 5,30 (s, 1H), 3,15 (m 1, 2H), 2,98 (m 1, 2H), 1,20 (s 1 ap, 6H). Colheita-1: $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ -102,21° (c = 0,357, H_2O); colheita-2: $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ -99,7° (c = 0,357, H_2O). LC(Cond. I): RT = 0,43 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2$: 208,13; encontrado 208,26.

Cap-3

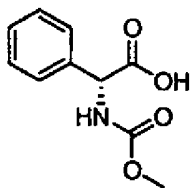


Acetaldeído (5,0 ml, 89,1 mmol) e uma suspensão de 10 % Pd/C (720 mg) em metanol/ H_2O (4mL/1 ml) foi sequencialmente adicionado a uma mistura arrefecida (~ 15 °C) de (R)-2-fenilglicina (3,096 g, 20,48 mmol), 1N HCl (30 ml) e metanol (40 ml). O banho de arrefecimento foi removido e a mistura de reacção foi agitada sob um balão de H_2 durante 17 horas. Um acetaldeído adicional (10 ml, 178,2 mmol) foi adicionado e a agitação continuada sob atmosfera

de H₂ durante 24 horas [Nota: o fornecimento de H₂ foi completo como necessário ao longo de toda a reacção]. A mistura de reacção foi filtrada através de terra diatomácea (Celite®), e o filtrado foi concentrado a vácuo. O material bruto resultante foi recrystalizado a partir de isopropanol para proporcionar o sal de HCl de (R)-2-(etilamino)-2-fenilacético ácido como um sólido branco brilhante (2,846 g). ¹H RMN (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 14,15 (s 1, 1H), 9,55 (s 1, 2H), 7,55-7,48 (m, 5H), 2,88 (m 1, 1H), 2,73 (m 1, 1H), 1,20 (t ap, J = 7,2, 3H). LC (Cond. I): RT = 0,39 min; >95 % de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para [M+H]⁺ C₁₀H₁₄NO₂: 180,10; encontrado 180,18.

Uma suspensão de 10 % Pd/C (536 mg) em metanol/H₂O (3 ml/1 ml) foi adicionada a uma mistura de ácido (R)-2-(etilamino)-2-fenilacético/HCl (1,492 g, 6,918 mmol), formaldeído (20 ml de 37 % em peso em água), 1N HCl (20 ml) e metanol (23 ml). A mistura de reacção foi agitada sob um balão de H₂ durante ~72 horas, onde o fornecimento de H₂ foi completo como necessário. A mistura de reacção foi filtrada através de terra diatomácea (Celite®) e o filtrado foi concentrado a vácuo. O material bruto resultante foi recrystalizado a partir de isopropanol (50 ml) para proporcionar o sal de HCl de Cap-3 como um sólido branco (985 mg). ¹H RMN (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 10,48 (s 1, 1H), 7,59-7,51 (m, 5H), 5,26 (s, 1H), 3,08 (s 1 ap, 2H), 2,65 (s 1, 3H), 1,24 (m 1, 3H). LC (Cond. I): RT = 0,39 min; >95 % de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para [M+H]⁺+C₁₁H₁₆NO₂:194,12; encontrado 194,18; HRMS: Anal. Calcd. para [M+H]⁺+C₁₁H₁₆NO₂:194,1180; encontrado 194,1181.

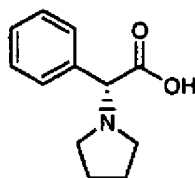
Cap-4



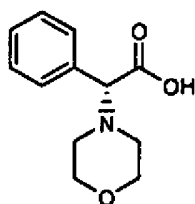
ClCO₂Me (3,2 ml, 41,4 mmol) foi adicionado gota a gota a uma semi-solução arrefecida (gelo/água) em THF (410 ml) de (R)-terc-butilo 2-amino-2-fenilacetato/HCl (9,877 g, 40,52 mmol) e diisopropiletilamina (14,2 ml, 81,52 mmol) ao longo de 6 min, e agitado a temperatura similar durante 5,5 horas. O componente volátil foi removido a vácuo, e o resíduo foi dividido em partições entre água (100 ml) e acetato de etilo (200 ml). A camada orgânica foi lavada com 1N HCl (25 ml) e solução de NaHCO₃ saturado (30 ml), seca (MgSO₄), filtrada, e concentrada a vácuo. O óleo incolor resultante foi triturado a partir de hexanos, filtrado e lavado com hexanos (100 ml) para proporcionar (R)-terc-butil 2-(metoxycarbonilamino)-2-fenilacetato como um sólido branco (7,7 g). ¹H RMN (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 7,98 (d, >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 % de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para [M+Na]⁺ C₁₁H₁₉NNaO₄: 288,12; encontrado 288,15.

TFA (16 ml) foi adicionado gota a gota a uma solução arrefecida (gelo/água) em CH₂Cl₂ (160 ml) do produto acima ao longo de 7 minutos, e o banho de arrefecimento foi removido e a mistura de reacção foi agitada durante 20 horas. Uma vez que a desprotecção ainda não estava completa, um TFA adicional (1,0 ml) foi adicionado e a agitação continuada durante umas 2 horas adicionais. O componente volátil foi removido a vácuo, e o resíduo de óleo resultante foi tratado com dietil éter (15 ml) e hexanos (12 ml) para proporcionar um precipitado. O precipitado foi filtrado e lavado com dietil éter/hexanos (razão ~1:3; 30 ml) e seco a vácuo para proporcionar Cap-4 como um sólido branco esponjoso (5,57 g). Rotação óptica: -176,9° [c = 3,7 mg/ml em H₂O; λ = 589 nm]. ¹H RMN (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,84 (s 1, 1H), 7,96 (d, J = 8,3, 1H), 7,41-7,29 (m, 5H), 5,14 (d, J = 8,3, 1H), 3,55 (s, 3H). LC (Cond. I): RT = 1,01 min; >95 % de índice de

homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{12}NO_4$ 210,08; encontrado 210,17; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{12}NO_4$ 210,0766; encontrado 210,0756.

Cap-5

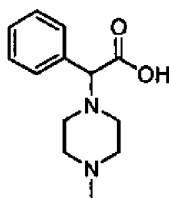
Uma mistura de (R)- 2-fenilglicina (1,0 g, 6,62 mmol), 1,4-dibromobutano (1,57 g, 7,27 mmol) e Na_2CO_3 (2,10 g, 19,8 mmol) em etanol (40 ml) foi aquecida a 100 °C durante 21 horas. A mistura de reacção foi arrefecida até temperatura ambiente e filtrada, e o filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo foi dissolvido em etanol e acidificado com 1N HCl até pH 3-4, e o componente volátil foi removido a vácuo. O material bruto resultante foi purificado por um HPLC de fase reversa (água/metanol/TFA) para proporcionar o sal de TFA de Cap-5 como uma espuma branca semi-viscosa (1,0 g). 1H RMN (DMSO- d_6 , δ = 2,5, 500 MHz) δ 10,68 (s 1, 1H), 7,51 (m, 5H), 5,23 (s, 1H), 3,34 (s 1 ap, 2H), 3,05 (s 1 ap, 2H), 1,95 (s 1 ap, 4H); RT = 0,30 minutos (Cond. I); >98 % de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}NO_2$: 206,12; encontrado 206,25.

Cap-6

O sal de TFA de Cap-6 foi sintetizado a partir de (R)- 2-fenilglicina e 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano usando o método de preparação de Cap-5. 1H RMN (DMSO- d_6 , δ = 2,5, 500 MHz) δ 12,20 (s 1, 1H), 7,50 (m, 5H), 4,92 (s, 1H), 3,78 (s 1 ap, 4H), 3,08 (s 1 ap, 2H), 2,81 (s 1 ap, 2H); RT

= 0,32 minutos (Cond. I); >98 %; LC/MS: Anal. Calcd. para [M+H]⁺ C₁₂H₁₆NO₃: 222,11; encontrado 222,20; HRMS: Anal. Calcd. para [M+H]⁺ C₁₂H₁₆N₃O₃: 222,1130; encontrado 222,1121.

Cap-7



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

Uma solução em CH₂Cl₂ (200 ml) de cloreto de p-toluenossulfonilo (8,65 g, 45,4 mmol) foi adicionada gota a gota a uma solução arrefecida (-5 °C) em CH₂Cl₂ (200 ml) de (S)-benzil 2-hidroxi-2-fenilacetato (10,0 g, 41,3 mmol), trietilamina (5,75 ml, 41,3 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (0,504 g, 4,13 mmol), enquanto se mantinha a temperatura entre -5 °C e 0 °C. A reacção foi agitada a 0 °C durante 9 horas, e então armazenada num congelador (-25 °C) durante 14 horas. Foi descongelada até à temperatura ambiente e lavada com água (200 ml), 1N HCl (100 ml) e salmoura (100 ml), seca (MgSO₄), filtrada, e concentrada a vácuo para proporcionar benzil 2-fenil-2-(tosiloxi)acetato como um óleo viscoso que solidificou ao deixar parado (16,5 g). A integridade quiral do produto não foi verificada e esse produto foi usado para a seguinte etapa sem purificação adicional. ¹H RMN (DMSO-d₆, 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 % de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para [M+H]⁺ C₂₂H₂₀NaO₅S: 419,09; encontrado 419,04.

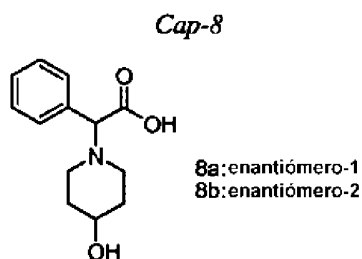
Uma solução em THF (75 ml) de benzil 2-fenil-2-(tosiloxi)acetato (6,0 g, 15,1 mmol), 1-metilpiperazina (3,36 ml, 30,3 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (13,2 ml, 75,8 mmol) foi aquecida a 65 °C durante 7 horas. A reacção foi deixada arrefecer até temperatura ambiente e o componente volátil foi removido a vácuo. O resíduo foi

dividido em partições entre acetato de etilo e água, e a camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca (MgSO_4), filtrada, e concentrada a vácuo. O material bruto resultante foi purificado por cromatografia flash (sílica gel, acetato de etilo) para proporcionar benzil 2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilacetato como um óleo viscoso castanho alaranjado (4,56 g). Análise de HPLC quiral (Chiralcel OD-H) indicou que a amostra é uma mistura de enantiómeros numa razão 38,2 a 58,7. A separação dos enantiómeros foi realizada como se segue: o produto foi dissolvido em 120 ml de etanol/heptano (1:1) e injectado (5 ml/injecção) em coluna de HPLC quiral (Chiracel OJ, 5 cm IDx 50 cm L, 20 mm) eluindo com 85:15 Heptano/ etanol a 75 ml/min, e monitorizado a 220 nm. Enantiómero-1 (1,474 g) e enantiómero-2 (2,2149 g) foram recuperados como óleo viscoso. ^1H RMN (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 1 ap, 8H), 2,25 (s, 3H). RT = 2,10 (Cond. III); >98 % de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$: 325,19; encontrado 325,20.

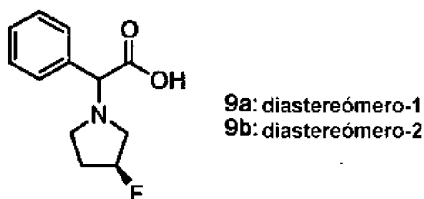
Uma solução em metanol (10 ml) de enantiómero de benzil 2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilacetato (1,0 g, 3,1 mmol) foi adicionada a uma suspensão de 10 % Pd/C (120 mg) em metanol (5,0 ml). A mistura de reacção foi exposta a um balão de hidrogénio, sob uma monitorização cuidadosa, durante <50 minutos. Imediatamente após o fim da reacção, o catalisador foi filtrado através de terra diatomácea (Celite®) e o filtrado foi concentrado a vácuo para proporcionar Cap- 7, contaminado com ácido fenilacético como uma espuma de cor ocre (867,6 mg; a massa está acima do rendimento teórico). O produto foi usado para a seguinte etapa sem purificação adicional. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 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 1 ap, 2H), 2,48-2,32 (m, 6H), 2,19 (s,

3H); RT = 0,31 (Cond. II); >90 % de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{13}H_{19}N_2O_2$: 233,14; encontrado 235,15; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{13}H_{19}N_2O_2$: 235,1447; encontrado 235,1440.

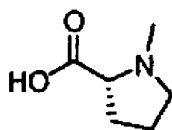
A síntese de Cap-8 e Cap-9 foi conduzida de acordo com a síntese de Cap-7 usando aminas apropriadas para a etapa de deslocamento de SN_2 (isto é, 4-hidroxipiperidina para Cap-8 e (S)-3-fluoropirrolidina para Cap-9) e condições modificadas para a separação dos respectivos intermediários estereoisoméricos, como é descrito a seguir.



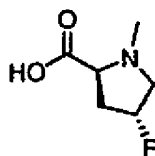
A separação enantiomérica do intermediário acetato de benzil 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-fenilo foi realizada usando as seguintes condições: o composto (500 mg) foi dissolvido em etanol/heptano (5 ml/45 ml). A solução resultante foi injectada (5 ml/injecção) numa coluna de HPLC quiral (Chiracel OJ, 2 cm ID x 25 cm L, 10 mm) eluindo com 80:20 heptano/etanol a 10 ml/min, monitorizado a 220 nm, para proporcionar 186,3 mg de enantiómero-1 e 209,1 mg de enantiómero-2 como óleos viscosos de cor amarela clara. Este éster benzílico foi hidrogenolizado de acordo com a preparação de Cap-7 para proporcionar Cap-8: 1H RMN ($DMSO-d_6$, 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 % de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{13}H_{18}NO_3$: 236,13; encontrado 236,07; HRMS: Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{13}H_{18}NO_3$: 236,1287; encontrado 236,1283.

Cap-9

A separação diastereomérica do intermediário benzil 2-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-2-fenilacetato foi realizada usando as seguintes condições: o éster (220 mg) foi separado numa coluna de HPLC quiral (Chiracel OJ-H, 0,46 cm ID x 25 cm L, 5 mm) eluindo com 95 % CO₂/ 5 % de metanol com 0,1 % de TFA, a 10 bar de pressão, 70 ml/min de taxa de fluxo, e uma temperatura de 35 °C. O eluído de HPLC para os respectivos estereoisómeros foi concentrado, e o resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (20 ml) e lavado com um meio aquoso (10 ml de água + 1 ml de solução de NaHCO₃ saturado). A fase orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada, e concentrada a vácuo para proporcionar 92,5 mg de fracção-1 e 59,6 mg de fracção-2. Estes ésteres benzílicos foram hidrogenolisados de acordo com a preparação de Cap-7 para preparar Caps 9a e 9b. Cap-9a (diastereómero-1; a amostra é um sal de TFA como um resultado de purificação num HPLC de fase reversa usando solvente de H₂O/metanol/TFA): ¹H RMN (DMSO-d₆, δ = 2,5, 400 MHz) 7,55-7,48 (m, 5H), 5,38 (d de m, J = 53,7, 1H), 5,09 (s 1, 1H), 3,84-2,82 (m 1,4H), 2,31-2,09 (m, 2H). RT = 0,42 (Cond. I); >95 % de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para [M+H]⁺ C₁₂H₁₅FNO₂: 224,11; encontrado 224,14; Cap-9b (diastereómero-2): ¹HNMR(DMSO-d₆, δ = 2,5, 400MHz) 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). RT = 0,44 (Cond. I); LC/MS: Anal. Calcd. para [M+H]⁺ C₁₂H₁₅FNO₂: 224,11; encontrado 224,14.

Cap-10

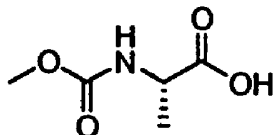
A uma solução de D-prolina (2,0 g, 17 mmol) e formaldeído (2,0 ml de 37 % em peso em H₂O) em metanol (15 ml) foi adicionada uma suspensão de 10 % Pd/C (500 mg) em metanol (5 ml). A mistura foi agitada sob um balão de hidrogénio durante 23 horas. A mistura de reacção foi filtrada através de terra diatomácea (Celite®) e concentrada a vácuo para proporcionar Cap-10 como um sólido branco pérola (2,15 g). ¹H RMN (DMSO-d₆, 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 % de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para [M+H]⁺ C₆H₁₂NO₂:130,09; encontrado 129,96.

Cap-11

Uma mistura de ácido (2S,4R)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (0,50 g, 3,8 mmol), formaldeído (0,5 ml de 37 % em peso em H₂O), 12 N HCl (0,25 ml) e 10 % Pd/C (50 mg) em metanol (20 ml) foi agitada sob um balão de hidrogénio durante 19 horas. A mistura de reacção foi filtrada através de terra diatomácea (Celite®) e o filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo foi recristalizado a partir de isopropanol para proporcionar o sal de HCl de Cap-11 como um sólido branco (337,7 mg). ¹H RMN (DMSO-d₆, 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

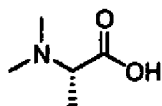
(Cond. II); >98 % de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_6H_{11}FNO_2$: 148,08; encontrado 148,06.

Cap-12 (o mesmo que Cap-52)

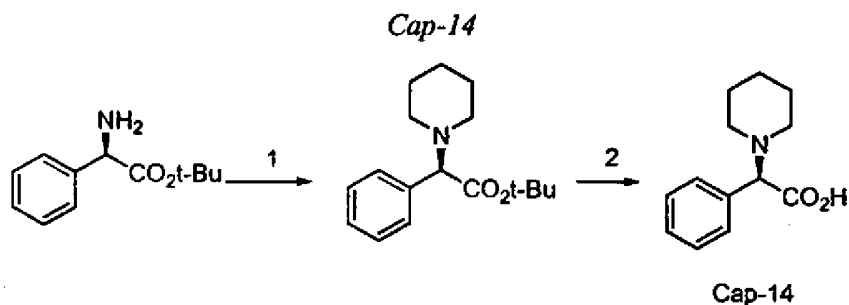


L-Alanina (2,0 g, 22,5 mmol) foi dissolvida em solução de carbonato de sódio aquoso a 10 % (50 ml), e uma solução em THF (50 ml) de cloroformato de metilo (4,0 ml) foi adicionada à mesma. A mistura de reacção foi agitada sob condições ambientais durante 4,5 horas e concentrada a vácuo. O sólido branco resultante foi dissolvido em água e acidificado com 1N HCl a um pH ~ 2-3. A solução resultante foi extraída com acetato de etilo (3 x 100 ml), e a fase orgânica combinada foi seca (Na_2SO_4), filtrada, e concentrada a vácuo para proporcionar um óleo incolor (2,58 g). 500 mg deste material foram purificados por um HPLC de fase reversa (H_2O /metanol/TFA) para proporcionar 150 mg de Cap-12 como um óleo incolor. 1H RMN ($DMSO-d_6$, δ = 2,5, 500 MHz) 7,44 (d, J = 7,3, 0,8H), 7,10 (s 1, 0,2H), 3,97 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,25 (d, J = 7,3, 3H).

Cap-13



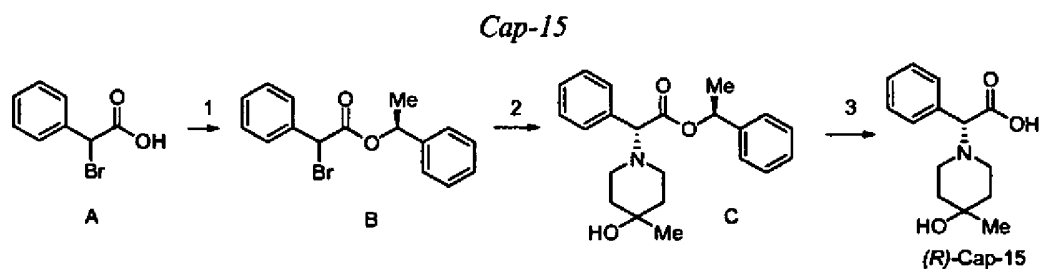
Uma mistura de L-alanina (2,5 g, 28 mmol), formaldeído (8,4 g, 37 % em peso), 1N HCl (30 ml) e 10 % Pd/C (500 mg) em metanol (30 ml) foi agitada sob uma atmosfera de hidrogénio (50 psi) durante 5 horas. A mistura de reacção foi filtrada através de terra diatomácea (Celite®) e o filtrado foi concentrado a vácuo para proporcionar o sal de HCl de Cap-13 como um óleo que solidificou ao deixar parado sob vácuo (4,4 g; a massa está acima do rendimento teórico). O produto foi usado sem purificação adicional. 1H RMN ($DMSO-d_6$, δ = 2,5, 500 MHz) δ 12,1 (s 1, 1H), 4,06 (q, J = 7,4, 1H), 2,76 (s, 6H), 1,46 (d, J = 7,3, 3H).



Etapa 1: Uma mistura de éster terc-butílico (R)-(-)-D-fenilglicina (3,00 g, 12,3 mmol), NaBH_3CN (0,773 g, 12,3 mmol), KOH (0,690 g, 12,3 mmol) e ácido acético (0,352 ml, 6,15 mmol) foi agitada em metanol a 0 °C. A esta mistura foi adicionado dialdeído glutárico (2,23 ml, 12,3 mmol) gota a gota ao longo de 5 minutos. A mistura de reacção foi agitada enquanto se deixava aquecer até temperatura ambiente e a agitação foi continuada na mesma temperatura durante 16 horas. O solvente foi subsequentemente removido e o resíduo foi dividido em partições com 10 % de NaOH aquoso e acetato de etilo. A fase orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e concentrada até secura para proporcionar um óleo claro. Este material foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm; $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0,1$ % de TFA) para dar o intermediário éster (2,70 g, 56 %) como um óleo claro. ^1H RMN (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, $>11,2$ Hz, 1H), 2,59 (t, $>11,4$ Hz, 1H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,82 (d, $>1,82$ Hz, 3H), 1,40 (s, 9H). LC/MS: Anal. Calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_2$: 275; encontrado: 276 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa 2: a uma solução agitada do intermediário éster (1,12 g, 2,88mmol) em diclorometano (10 ml) foi adicionado TFA (3 ml). A mistura de reacção foi agitada a temperatura ambiente durante 4 horas e então foi concentrada até secura para dar um óleo amarelo claro. O óleo foi purificado usando HPLC preparativa de fase reversa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm; $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0,1$ % de TFA). As fracções

apropriadas foram combinadas e concentradas até secar a vácuo. O resíduo foi então dissolvido numa quantidade mínima de metanol e aplicado a cartuchos de extração de MCX LP (2x6 g). Os cartuchos foram enxaguados com metanol (40 ml) e então o composto desejado foi eluído usando 2M amônia em metanol (50 ml). As fracções contendo produto foram combinadas e concentradas e o resíduo foi absorvido em água. A liofilização desta solução proporcionou o composto do título (0,492 g, 78 %) como um sólido amarelo claro. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 7,50 (s, 5H), 5,13 (s, 1H), 3,09 (s 1, 2H), 2,92-2,89 (m, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,48 (s 1, 2H). LC/MS: Anal. Calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 219; encontrado: 220 (M+H)+.



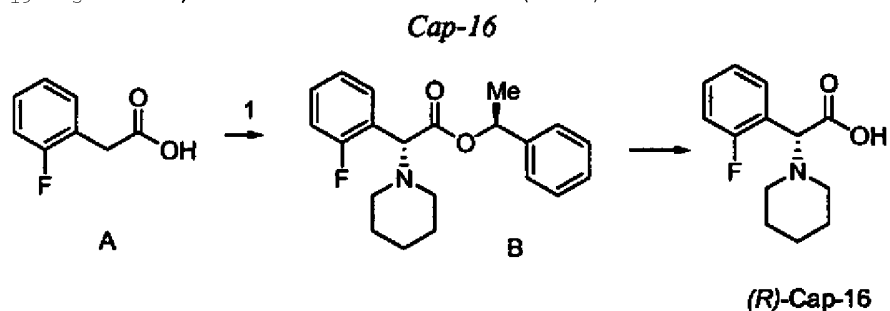
Etapa 1: (S)-1-Feniletil 2-bromo-2-fenilacetato: a uma mistura de ácido α -bromofenilacético (10,75 g, 0,050 mol), (S)-(-)-1-feniletanol (7,94 g, 0,065 mol) e DMAP (0,61 g, 5,0 mmol) em diclorometano seco (100 ml) foi adicionado EDCI sólido (12,46 g, 0,065 mol) todo de uma vez. A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente sob Ar durante 18 horas e então foi diluída com acetato de etilo, lavada (H_2O x 2, salmoura), seca (Na_2SO_4), filtrada, e concentrada para dar um óleo amarelo pálido. Cromatografia flash (SiO_2 / hexano-acetato de etilo, 4:1) deste óleo proporcionou o composto do título (11,64 g, 73 %) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,53-7,17 (m, 10H), 5,95 (q, >6,6 Hz, 0,5H), 5,94 (q, >6,6 Hz, 0,5H), 5,41 (s, 0,5H), 5,39 (s, 0,5H), 1,58 (d, >6,6 Hz, 1,5H), 1,51 (d, >6,6 Hz, 1,5H).

Etapa 2: (S)-1-Feniletil (R)-2-(4-hidroxi-4-

metilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato: a uma solução de (S)-1-feniletil-2-bromo-2-fenilacetato (0,464 g, 1,45 mmol) em THF (8 ml) foi adicionada trietilamina (0,61 ml, 4,35 mmol), seguido por iodeto de tetrabutilamónio (0,215 g, 0,58 mmol). A mistura de reacção foi agitada a temperatura ambiente durante 5 minutos e então uma solução de 4-metil-4-hidroxipiperidina (0,251 g, 2,18 mmol) em THF (2 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada durante 1 hora a temperatura ambiente e então foi aquecida a 55-60 °C (temperatura do banho de óleo) durante 4 horas. A mistura de reacção arrefecida foi então diluída com acetato de etilo (30 ml), lavada (H₂O x2, salmoura), seca (MgSO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (0-60 % de acetato de etilo-hexano) para proporcionar primeiro o (S,R)-isómero do composto do título (0,306 g, 60 %) como um sólido branco e então o correspondente (S,S)-isómero (0,120 g, 23 %), também como um sólido branco. (S,R)-isómero: ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,51-7,45 (m, 2H), 7,41-7,25 (m, 8H), 5,85 (q, >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. para C₂₂H₂₇NO₃: 353; encontrado: 354 (M+H)⁺. (S,S)-isómero: ¹H RMN (CD₃OD) 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. para C₂₂H₂₇NO₃: 353; encontrado: 354 (M+H)⁺.

Etapa 3: ácido (R)-2-(4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilacético: a uma solução de (S)-1-feniletilo (R)-2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato (0,185 g, 0,52 mmol) em diclorometano (3 ml) foi adicionado ácido trifluoroacético (1 ml) e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. Os voláteis foram subsequentemente removidos a vácuo e o resíduo foi

purificado por HPLC preparativa de fase reversa (Primesphere C-18, 20 x 100 mm; CH₃CN-H₂O-0,1 % de TFA) para dar o composto do título (como TFA sal) como um sólido azulado pálido (0,128 g, 98 %). LCMS: Anal. Calcd. para C₁₃H₁₉NO₃: 249; encontrado: 250 (M+H)+.



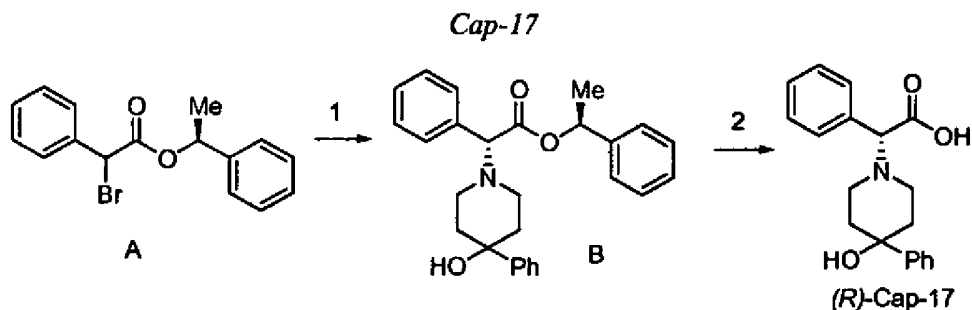
Etapa 1: (S)-1-Feniletil2-(2-fluorofenil)acetato: Uma mistura de ácido 2-fluorofenilacético (5,45 g, 35,4 mmol), (S)-1-feniletanol (5,62 g, 46,0 mmol), EDCI (8,82 g, 46,0 mmol) e DMAP (0,561 g, 4,60 mmol) em CH₂Cl₂ (100 ml) foi agitada a temperatura ambiente durante 12 horas. O solvente foi então concentrado e o resíduo dividido em partições com H₂O-acetato de etilo. As fases foram separadas e a camada aquosa extraída de volta com acetato de etilo (2x). As fases orgânicas combinadas foram lavadas (H₂O, salmoura), secas (Na₂SO₄), filtradas, e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (Biotage/ 0-20 % de acetato de etilo-hexano) para proporcionar o composto do título como um óleo incolor (8,38 g, 92 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 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: (R)-((S)-1-Feniletil) 2-(2-fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)acetato: a uma solução de (S)-1-feniletilo 2-(2-fluorofenil)acetato (5,00 g, 19,4 mmol) em THF (1200 ml) a 0 °C foi adicionado DBU (6,19 g, 40,7 mmol) e a solução foi deixada que aquecesse até temperatura ambiente enquanto agitação durante 30 minutos. A solução foi então arrefecida até -78 °C e uma solução de CBr₄ (13,5 g, 40,7

mmol) em THF (100 ml) foi adicionada e a mistura foi deixada que aquecesse até -10°C e agitado a esta temperatura durante 2 horas. A mistura de reacção foi extinta com NH_4Cl aq. saturado e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída de volta com acetato de etilo (2x) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas (H_2O , salmoura), secas (Na_2SO_4), filtradas, e concentradas a vácuo. Ao resíduo foi adicionada piperidina (5,73 ml, 58,1 mmol) e a solução foi agitada a temperatura ambiente durante 24 horas. Os voláteis foram então concentrados a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (Biotage/ 0-30 % de dietil éter-hexano) para proporcionar uma mistura pura de diastereómeros (razão 2:1 em ^1H RMN) como um óleo amarelo (2,07 g, 31 %), juntamente com material de partida não reagido (2,53 g, 51 %). Além disso, a cromatografia da mistura diastereomérica (Biotage/ 0-10 % de dietil éter-tolueno) proporcionou o composto do título como um óleo incolor (0,737 g, 11 %). ^1H RMN (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. para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FNO}_2$: 341; encontrado: 342 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa 3: ácido (R)-2-(2-fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)acético: Uma mistura de (R)-((S)-1-feniletil) 2-(2-fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)acetato (0,737 g, 2,16 mmol) e 20 % $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0,070 g) em etanol (30 ml) foi hidrogenada a temperatura ambiente e pressão atmosférica (balão de H_2) durante 2 horas. A solução foi então purgada com Ar, filtrada através de terra diatomácea (Celite®), e concentrada a vácuo. Isto proporcionou o composto do título como um sólido incolor (0,503 g, 98 %). ^1H RMN (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 1,

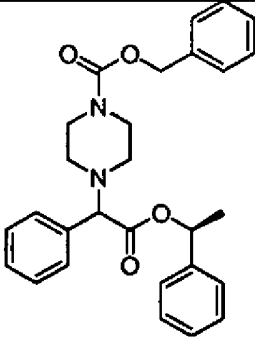
4H), 1,62 (s 1, 2H). LCMS: Anal. Calcd. para $C_{13}H_{16}NO_2$: 237; encontrado: 238 (M+H)+.

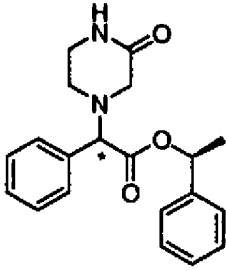
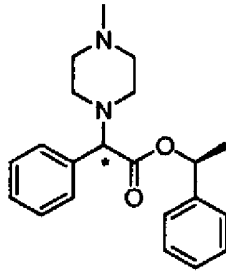
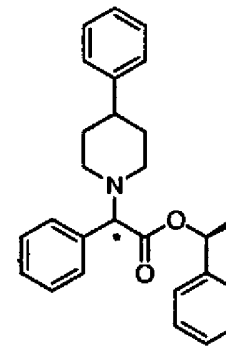


Etapa 1: (S)-1-Feniletil (R)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)- 2-fenilacetato: a uma solução de (S)-1- feniletil 2-bromo-2-fenilacetato (1,50 g, 4,70 mmol) em THF (25 ml) foi adicionada trietilamina (1,31 ml, 9,42 mmol), seguido por iodeto de tetrabutilamônio (0,347 g, 0,94 mmol). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 5 minutos e então uma solução de 4-fenil-4-hidroxipiperidina (1,00 g, 5,64 mmol) em THF (5 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada durante 16 horas e então foi diluída com acetato de etilo (100 ml), lavada (H_2O x2, salmoura), seca ($MgSO_4$), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado numa coluna de sílica gel (0-60 % de acetato de etilo-hexano) para proporcionar uma mistura aproximadamente 2:1 de diastereómeros, como foi julgado por 1H RMN. A separação destes isómeros foi realizada usando cromatografia de fluido supercrítico (Chiralcel OJ-H, 30 x250 mm; 20 % etanol em CO_2 a 35 °C), para dar primeiro o (R)-isómero do composto do título (0,534 g, 27 %) como um óleo amarelo e então o correspondente (S)-isómero (0,271 g, 14 %), também como um óleo amarelo. (S,R)-isómero: 1H RMN (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.

para $C_{27}H_{29}NO_3$: 415; encontrado: 416 (M+H)⁺; (S,S)-isómero: 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8 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, $J = 11,1, 2,3$ 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. para $C_{27}H_{29}NO_3$: 415; encontrado: 416 (M+H)⁺.

Os seguintes ésteres foram preparados de maneira similar:

Intermediário -17a		Diastereómero 1: 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) 8 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. para: $C_{28}H_{30}N_2O_4$ 458,22; Encontrado: 459,44 (M+H)⁺. Diastereómero 2: 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) 8 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. para: $C_{28}H_{30}N_2O_4$ 458,22; Encontrado: 459,44 (M+H)⁺.
-----------------------	--	---

Intermediário -17b		Diastereómero 1: RT = 11,76 minutos (Cond'n II); LCMS: Anal. Calcd. para: C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃ 338,16 Encontrado: 339,39 (M+H) ⁺ ; Diastereómero 2: RT = 10,05 minutos (Cond'n II); LCMS: Anal. Calcd. para: C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃ 338,16; Encontrado: 339,39 (M+H) ⁺ .
Intermediário -17c		Diastereómero 1: T _R = 4,55 minutos (Cond'n I); LCMS: Anal. Calcd. para: C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₂ 338,20 Encontrado: 339,45 (M+H) ⁺ ; Diastereómero 2: T _R = 6,00 minutos (Cond'n I); LCMS: Anal. Calcd. para: C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₂ 338,20 Encontrado: 339,45 (M+H) ⁺ .
Intermediário -17d		Diastereómero 1: RT = 7,19 minutos (Cond'n I); LCMS: Anal. Calcd. para: C ₂₇ H ₂₉ NO ₂ 399,22 Encontrado: 400,48 (M+H) ⁺ ; Diastereómero 2: RT = 9,76 minutos (Cond'n I); LCMS: Anal. Calcd. para: C ₂₇ H ₂₉ NO ₂ 399,22 Encontrado: 400,48 (M+H) ⁺ .

Condições de SFC Quiral para determinar tempo de retenção

Condição I

Coluna: Coluna Chiralpak AD-H, 4,62x50 mm, 5mm

Solventes: 90 % CO₂-10 % de metanol com 0,1 %DEA

Temp: 35 °C

Pressão: 150 bar

Taxa de fluxo: 2,0 ml/min.

UV monitorizado @ 220 nm

Injecção: 1,0 mg/3 ml de metanol

Condição II

Coluna: Coluna Chiralcel OD-H, 4,62x50 mm, 5mm

Solventes: 90 % CO₂-10 % de metanol com 0,1 % DEA

Temp: 35 °C

Pressão: 150 bar

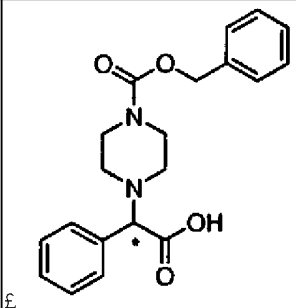
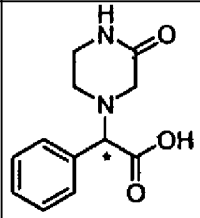
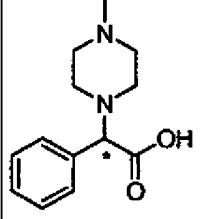
Taxa de fluxo: 2,0 ml/min.

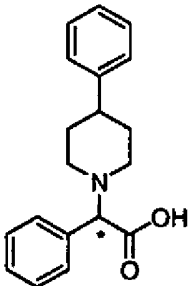
UV monitorizado @ 220 nm

Injecção: 1,0 mg/ ml de metanol

Cap 17, Etapa 2; ácido (R)-2-(4-Hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-2-fenilacético: A uma solução de (S)-1-feniletil (R)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato (0,350 g, 0,84 mmol) em diclorometano (5 ml) foi adicionado ácido trifluoroacético (1 ml) e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. Os voláteis foram subsequentemente removidos a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (Primesphere C-18, 20 x 100 mm; CH₃CN-H₂O-0,1 % de TFA) para dar o composto do título (como TFA sal) como um sólido branco (0,230 g, 88 %). LCMS: Anal. Calcd. para C₁₉H₂₁NO₃: 311,15; encontrado: 312 (M+H)+.

Os seguintes ácidos carboxílicos foram preparados em forma opticamente pura de uma maneira similar:

Cap-17a		RT = 2,21 (Cond'n II); ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) 8 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. para: C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄ 354,16; Encontrado: 355,38 (M+H)+.
Cap-17b		RT = 0,27 (Cond'n III); LCMS: Anal. Calcd. para: C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃ 234,10; Encontrado: 235,22 (M+H)+.
Cap-17c		RT = 0,48 (Cond'n II); LCMS: Anal. Calcd. para: C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₂ 234,14; Encontrado: 235,31 (M+H)+.

Cap-17d		RT = 2,21 (Cond'n I); LCMS: Anal. Calcd. para: C ₁₉ H ₂₁ NO ₂ 295,16; Encontrado: 296,33 (M+H) ⁺ .
---------	---	--

Condições de LCMS para determinar tempo de retenção

Condição I

Coluna: Fenomenex-Luna 4,6 X 50 mm S10

Início % B = 0

Final % B = 100

Tempo de gradiente = 4 min

Taxa de fluxo = 4 ml/min

Comprimento de onda = 220

Solvente A = 10 % de metanol - 90 % de H₂O - 0,1 % de TFA

Solvente B = 90 % de metanol - 10 % de H₂O - 0,1 % de TFA

Condição II

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

Início %B = 0

Final % B = 100

Tempo de gradiente = 2 min

Taxa de fluxo = 4 ml/min

Comprimento de onda = 220

Solvente A = 10 % de metanol - 90 % de H₂O - 0,1 % de TFA

Solvente B = 90 % de metanol - 10 % de H₂O - 0,1 % de TFA

Condição III

Coluna: Fenomenex 10m 3,0 X 50 mm

Início %B = 0

Final % B = 100

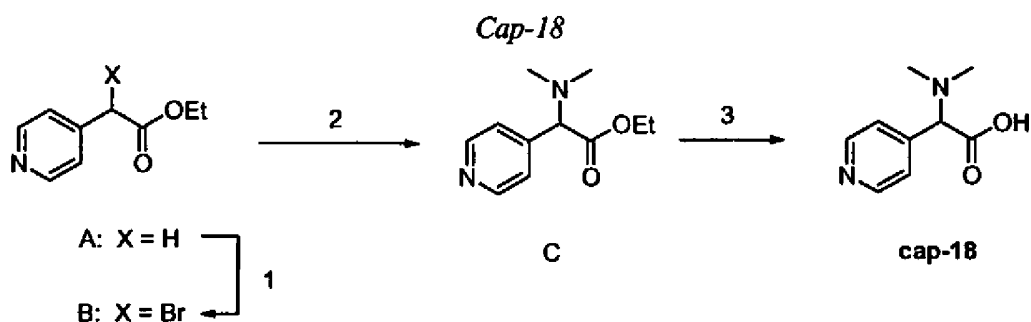
Tempo de gradiente = 2 min

Taxa de fluxo = 4 ml/min

Comprimento de onda = 220

Solvente A = 10 % de metanol - 90 % de H₂O - 0,1 % de TFA

Solvente B = 90 % de metanol -10 % de H₂O - 0,1 % de TFA



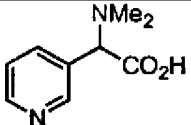
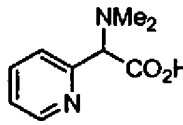
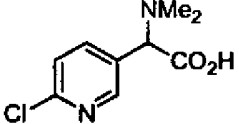
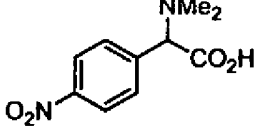
Etapa 1; (R,S)-Etil 2-(4-piridil)-2-bromoacetato: a uma solução de etilo 4-piridilacetato (1,00 g, 6,05 mmol) em THF seco (150 ml) a 0 °C sob árgon foi adicionado DBU (0,99 ml, 6,66 mmol). A mistura de reacção foi deixada que aquecesse até temperatura ambiente ao longo de 30 minutos e então foi arrefecida até -78 °C. A esta mistura foi adicionado CBr₄ (2,21 g, 6,66 mmol) e a agitação foi continuada a -78 °C durante 2 horas. A mistura de reacção foi então extinta com NH₄Cl aq. sat. e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada (salmoura), seca (Na₂SO₄), filtrada, e concentrada a vácuo. O óleo amarelo resultante foi imediatamente purificado por cromatografia flash (SiO₂/ hexano-acetato de etilo, 1:1) para proporcionar o composto do título (1,40 g, 95 %) como óleo amarelo um pouco instável. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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. para C₉H₁₀BrNO₂: 242, 244; encontrado: 243, 245 (M+H)+.

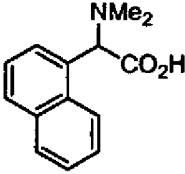
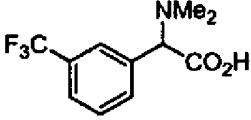
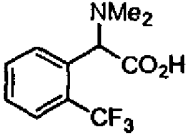
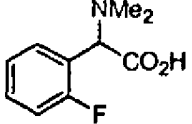
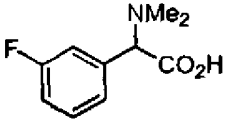
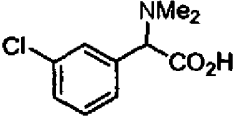
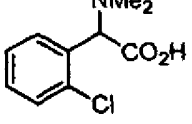
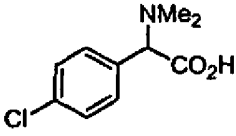
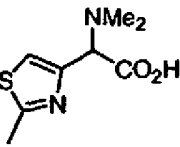
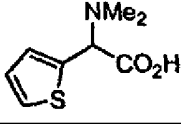
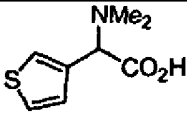
Etapa 2; (R,S)-Etil 2-(4-piridil)-2-(N,N-dimetilamino)acetato: a uma solução de (R,S)-etilo 2-(4-piridil)-2-bromoacetato (1,40 g, 8,48 mmol) em DMF (10 ml) a temperatura ambiente foi adicionada dimetilamina (2M em THF, 8,5 ml, 17,0 mmol). Após o fim da reacção (como foi julgado por cromatografia de camada fina) os voláteis foram removidos a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (Biotage, coluna 40+M SiO₂; 50 %-100 %

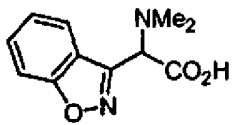
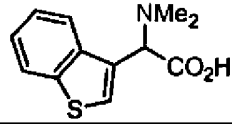
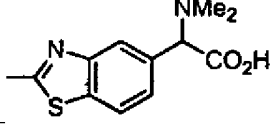
de acetato de etilo- hexano) para proporcionar o composto do título (0,539 g, 31 %) como um óleo amarelo claro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,58 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,92 (s, 1H), 2,27 (s, 6H), 1,22 (t, $J = 7,0$ Hz). LCMS: Anal. Calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: 208; encontrado: 209 (M+H)+.

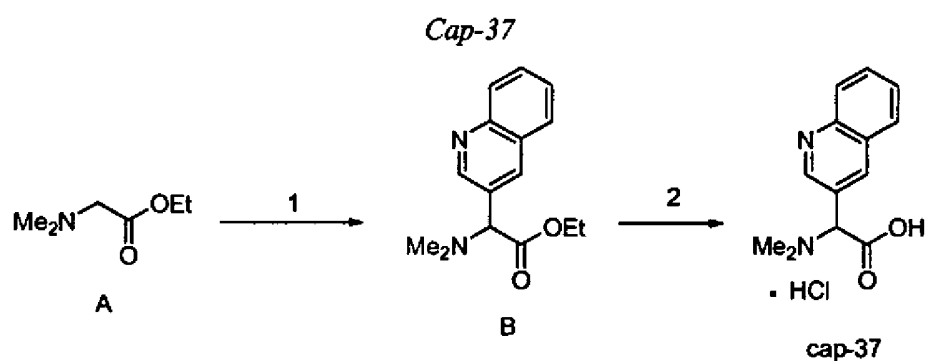
Etapa 3; ácido (R,S)-2-(4-Piridil)-2-(N,N-dimetilamino)acético: a uma solução de (R,S)-etil 2-(4-piridil)-2-(N,N-dimetilamino)acetato (0,200 g, 0,960 mmol) numa mistura de THF-metanol- H_2O (1:1:1, 6 ml) foi adicionado LiOH em pó (0,120 g, 4,99 mmol) a temperatura ambiente. A solução foi agitada durante 3 horas e então foi acidificada até pH 6 usando 1N HCl. A fase aquosa foi lavada com acetato de etilo e então foi liofilizada para dar o dicloridrato do composto do título como um sólido amarelo (contendo LiCl). O produto foi usado como tal em etapas subsequentes. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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).

Os seguintes exemplos foram preparados de maneira similar usando o método descrito acima;

Cap-19		LCMS: Anal. Calcd. para $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: 180; encontrado: 181 (M+H)+.
Cap-20		LCMS: não ionização. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (d, $>4,3$ Hz, 1H), 7,84 (t ap, $>5,3$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,37 (t ap, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 2,60 (s, 6H).
Cap-21		LCMS: Anal. Calcd. para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2$: 214, 216; encontrado: 215,217 (M+H)+.
Cap-22		LCMS: Anal. Calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$: 224; encontrado: 225 (M+H)+.

Cap-23		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{14}H_{15}NO_2$: 229; encontrado: 230 (M+H)+.
Cap-24		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{11}H_{12}F_3NO_2$: 247; encontrado: 248 (M+H)+.
Cap-25		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{11}H_{12}F_3NO_2$: 247; encontrado: 248 (M+H)+.
Cap-26		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{10}H_{12}FNO_2$: 197; encontrado: 198 (M+H)+.
Cap-27		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{10}H_{12}FNO_2$: 247; encontrado: 248 (M+H)+.
Cap-28		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{10}H_{12}ClNO_2$: 213; encontrado: 214 (M+H)+.
Cap-29		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{10}H_{12}ClNO_2$: 213; encontrado: 214 (M+H)+.
Cap-30		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{10}H_{12}ClNO_2$: 213; encontrado: 214 (M+H)+.
Cap-31		LCMS: Anal. Calcd. para $C_8H_{12}N_2O_2S$: 200; encontrado: 201 (M+H)+.
Cap-32		LCMS: Anal. Calcd. para $C_8H_{11}NO_2S$: 185; encontrado: 186 (M+H)+.
Cap-33		LCMS: Anal. Calcd. para $C_8H_{11}NO_2S$: 185; encontrado: 186 (M+H)+.

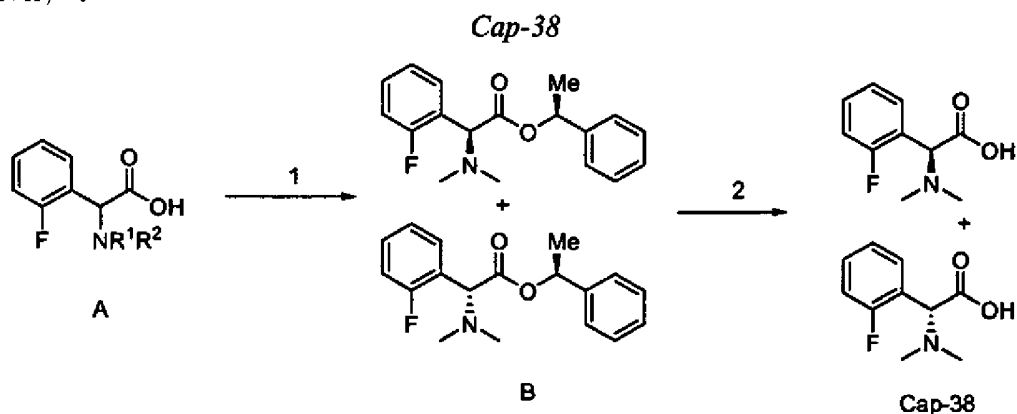
Cap-34		LCMS: Anal. Calcd. para C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃ : 220; encontrado: 221 (M+H)+.
Cap-35		LCMS: Anal. Calcd. para C ₁₂ H ₁₃ NO ₂ S: 235; encontrado: 236 (M+H)+.
Cap-36		LCMS: Anal. Calcd. para C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂ S: 250; encontrado: 251 (M+H)+.



Etapa 1; (R,S)-Etil 2-(quinolin-3-il)-2-(N,N-dimetilamino)-acetato: Uma mistura de etil N,N-dimetilaminoacetato (0,462 g, 3,54 mmol), K₃PO₄ (1,90 g, 8,95 mmol), Pd(t-Bu₃P)₂ (0,090 g, 0,176 mmol) e tolueno (10 ml) foi desgaseificada com uma corrente de bolhas de Ar durante 15 minutos. A mistura de reacção foi então aquecida a 100 °C durante 12 horas, após o qual foi arrefecida até temperatura ambiente e vertida em H₂O. A mistura foi extraída com acetato de etilo (2x) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas (H₂O, salmoura), secas (Na₂SO₄), filtradas, e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado primeiro por HPLC preparativa de fase reversa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm; CH₃CN-H₂O-5 mM NH₄OAc) e então por cromatografia flash (SiO₂/ hexano-acetato de etilo, 1:1) para proporcionar o composto do título (0,128 g, 17 %) como um óleo de cor laranja. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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. 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: Uma mistura de (R,S)-etil 2-(quinolin-3-il)-2-(N,N-dimetilamino)acetato (0,122 g, 0,472 mmol) e 6M HCl (3 ml) foi aquecida a 100 °C durante 12 horas. O solvente foi removido a vácuo para proporcionar o dicloridrato do composto do título (0,169 g, >100 %) como uma espuma amarela clara. O material não purificado foi usado em etapas subsequentes sem purificação adicional. LCMS: Anal. Calcd. para $C_{13}H_{14}N_2O_2$: 230; encontrado: 231 (M+H)+.

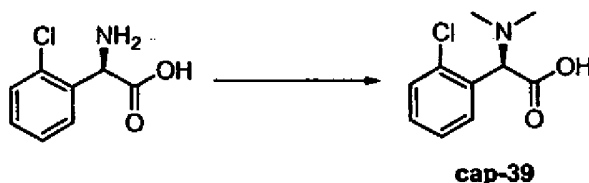


Etapa 1; (R)-((S)-1-feniletil) 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato e (S)-((S)-1-feniletil) 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato: A uma mistura de ácido (RS)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acético (2,60 g, 13,19 mmol), DMAP (0,209 g, 1,71 mmol) e (S)-1-feniletanol (2,09 g, 17,15 mmol) em CH_2Cl_2 (40 ml) foi adicionado EDCI (3,29 g, 17,15 mmol) e a mistura foi deixada a agitar a temperatura ambiente durante 12 horas. O solvente foi então removido a vácuo e o resíduo dividido em partições com acetato de etilo- H_2O . As camadas foram separadas, a camada aquosa foi extraída de volta com acetato de etilo (2x) e as fases orgânicas combinadas foram

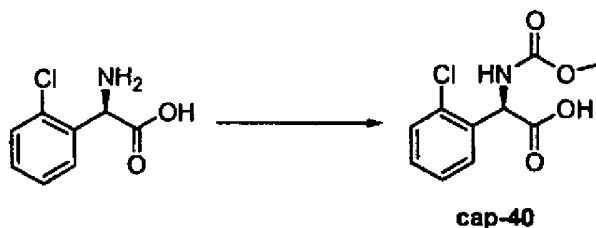
lavadas (H_2O , salmoura), secas (Na_2SO_4), filtradas, e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (Biotage/ 0-50 % de dietil éter- hexano). A mistura diastereomérica pura resultante foi então separada por HPLC preparativa de fase reversa (Primesphere C-18, 30x 100 mm; CH_3CN - H_2O -0,1 % de TFA) para dar primeiro (S)-1-fenetil(R)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil) acetato (0,501 g, 13 %) e então (S)-1-fenetil (S)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)-acetato (0,727 g, 18 %), ambos como os seus sais de TFA. (S,R)-isómero: ^1H RMN (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. para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$: 301; encontrado: 302 (M+H)+; (S,S)-isómero ^1H RMN (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. para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$: 301; encontrado: 302 (M+H)+.

Etapa 2; ácido (R)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acético: Uma mistura de (R)-((S)-1-feniletil) 2-(dimetil- amino)-2-(2-fluorofenil)acetato sal de TFA (1,25 g, 3,01 mmol) e 20 % $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0,125 g) em etanol (30 ml) foi hidrogenada a temperatura ambiente e pressão atmosférica (H_2 balão) durante 4 horas. A solução foi então purgada com Ar, filtrada através de terra diatomácea (Celite®), e concentrada a vácuo. Isto deu o composto do título como um sólido incolor (0,503 g, 98 %). ^1H RMN (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. para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{FNO}_2$: 197; encontrado: 198 (M+H)+.

O S-isómero poderia ser obtido a partir de (S)-((S)-1-feniletil)2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato sal de TFA de maneira similar.

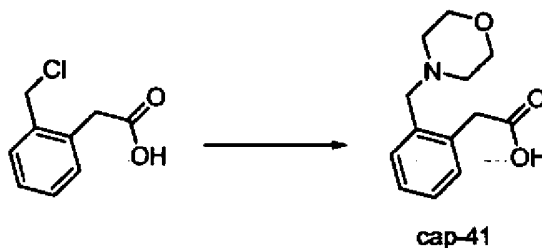
Cap-39

Uma mistura de (R)-(2-clorofenil)glicina (0,300 g, 1,62 mmol), formaldeído (35 % solução aquosa, 0,80 ml, 3,23 mmol) e 20 % $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0,050 g) foi hidrogenada a temperatura ambiente e pressão atmosférica (balão de H_2) durante 4 horas. A solução foi então purgada com Ar, filtrada através de terra diatomácea (Celite®) e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm; $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ - 0,1 % de TFA) para dar o sal de TFA do composto do título ácido (R)-2-(dimetilamino)-2-(2-clorofenil)acético como um óleo incolor (0,290 g, 55 %). ^1H RMN (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. para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$: 213; encontrado: 214 (M+H)+.

Cap-40

A uma solução de gelo fria de (R)-(2-clorofenil)glicina (1,00 g, 5,38 mmol) e NaOH (0,862 g, 21,6 mmol) em H_2O (5,5 ml) foi adicionado cloroformato de metilo (1,00 ml, 13,5 mmol) gota a gota. A mistura foi deixada a agitar a 0 °C durante 1 hora e então foi acidificada pela adição de HCl conc. (2,5 ml). A mistura foi extraída com acetato de etilo (2x) e a fase orgânica combinada foi lavada (H_2O , salmoura), seca (Na_2SO_4), filtrada, e concentrada a vácuo para dar o composto do

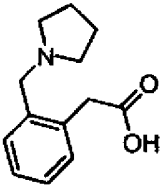
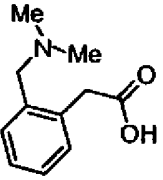
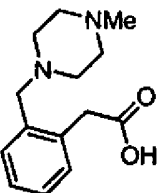
título ácido (R)-2-(metoxycarbonilamino)-2-(2-clorofenil)acético como uma espuma de cor laranja amarelada (1,31 g, 96 %). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,39-7,43 (m, 2H), 7,29 - 7,31 (m, 2H), 5,69 (s, 1H), 3,65 (s, 3H). LCMS: Anal. Calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClNO}_2$: 243; encontrado: 244 (M+H)+.

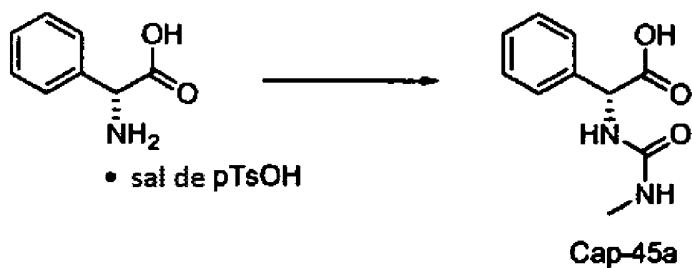
Cap-41

A uma suspensão de ácido 2-(2-(clorometil)fenil)acético (2,00 g, 10,8 mmol) em THF (20 ml) foi adicionada morfolina (1,89 g, 21,7 mmol) e a solução foi agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura de reacção foi então diluída com acetato de etilo e extraída com H_2O (2x). A fase aquosa foi liofilizada e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (Biotage/ 0-10 % de metanol- CH_2Cl) para dar o composto do título ácido 2-(2-(morfolinometil)fenil)acético como um sólido incolor (2,22 g, 87 %). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,37-7,44 (m, 3H), 7,29-7,33 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,83 (s, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,14 (s, 4H). LCMS: Anal. Calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: 235; encontrado: 236 (M+H)+.

Os seguintes exemplos foram preparados de maneira similar usando o método descrito para Cap-41:

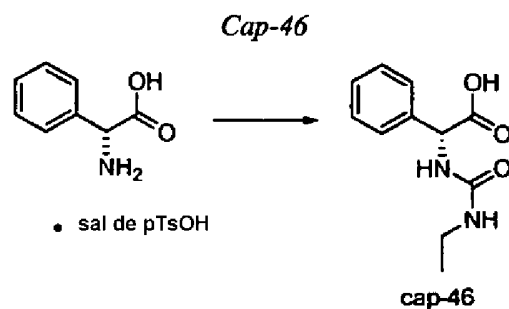
Cap-42		LCMS: Anal. Calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: 233; encontrado: 234 (M+H)+.
--------	--	--

Cap-43		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{13}H_{17}NO_2$: 219; encontrado: 220 (M+H)+.
Cap-44		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{11}H_{15}NO_2$: 193; encontrado: 194 (M+H)+.
Cap-45		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{14}H_{21}N_2O_2$: 248; encontrado: 249 (M+H)+.

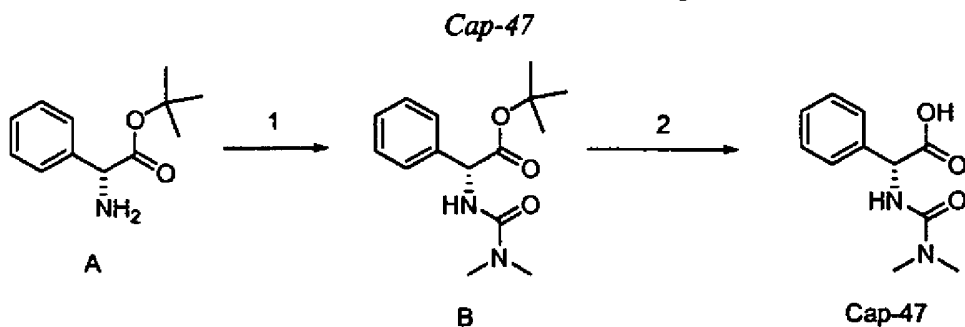
Cap-45a

HMDS (1,85 ml, 8,77 mmol) foi adicionado a uma suspensão de ácido (R)-2-amino-2-fenilacético p-toluenosulfonato (2,83 g, 8,77 mmol) em CH_2Cl_2 (10 ml) e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos. Isocianato de metilo (0,5 g, 8,77 mmol) foi adicionado numa porção agitando continuamente durante 30 minutos. A reacção foi extinta pela adição de H_2O (5 ml) e o precipitado resultante foi filtrado, lavado com H_2O e n-hexanos, e seco sob vácuo. Ácido (R)-2-(3-metilureido)-2-fenilacético (1,5 g; 82 %) foi recuperado como um sólido branco e foi usado sem purificação adicional. 1H RMN (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. para $C_{10}H_{12}N_2O_3$ 208,08 encontrado 209,121 (M+H)+; HPLC

Fenomenex C-18 3,0 x 46 mm, 0 a 100 % B ao longo de 2 minutos, tempo de espera de 1 minuto, A = 90 % de água, 10 % de metanol, 0,1 % de TFA, B = 10 % de água, 90 % de metanol, 0,1 % de TFA, RT = 1,38 min, 90 % de índice de homogeneidade.



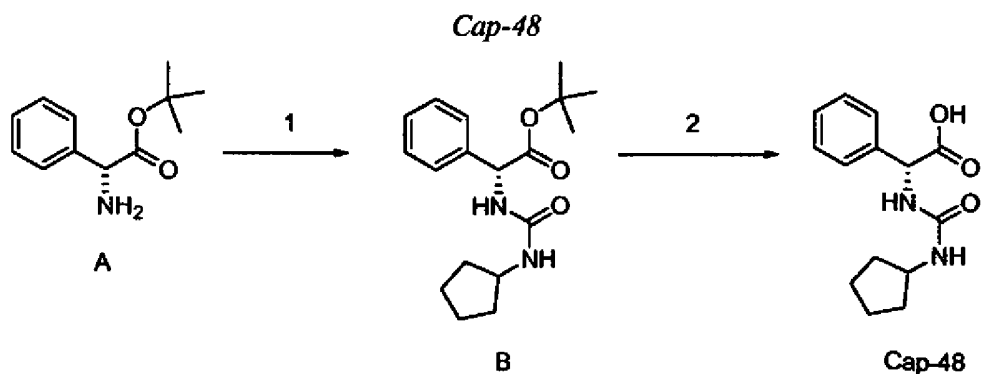
O produto desejado foi preparado de acordo com o método descrito para Cap-45a. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,96 (t, J = 7,17 Hz, 3H) 2,94-3,05 (m, 2H) 5,17 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 6,05 (t, J = 5,19 Hz, 1H) 6,60 (d, J = 7,63 Hz, 1H) 7,26-7,38 (m, 5H) 12,68 (s, 1H). LCMS: Anal. Calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ 222,10 encontrado 223,15 (M+H) $^+$. HPLC XTERRA C-18 3,0 x 506 mm, 0 a 100 % B ao longo de 2 minutos, tempo de espera de 1 minuto, A = 90 % de água, 10 % de metanol, 0,2 % H_3PO_4 , B = 10 % de água, 90 % de metanol, 0,2 % H_3PO_4 , RT = 0,87 min, 90 % de índice de homogeneidade.



Etapa 1; (R)-terc-butil 2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacetato: a uma solução agitada de (R)-terc-butil-2-amino-2-fenilacetato (1,0 g, 4,10 mmol) e base de Hunig (1,79 ml, 10,25 mmol) em DMF (40 ml) foi adicionado cloreto de dimetilcarbamoilo (0,38 ml, 4,18 mmol) gota a gota ao longo de 10 minutos. Após agitação a temperatura ambiente

durante 3 horas, a reacção foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi dissolvido em acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com H₂O, 1N aq. HCl e salmoura, seca (MgSO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. (R)-terc- butil 2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacetato foi obtido como um sólido branco (0,86 g; 75 %) e usado sem purificação adicional. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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. para C₁₅H₂₂N₂O₃ 278,16 encontrado 279,23 (M+H)+; HPLC Fenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, 0 a 100 % B ao longo de 4 minutos, tempo de espera de 1 minuto, A = 90 % de água, 10 % de metanol, 0,1 % de TFA, B = 10 % de água, 90 % de metanol, 0,1 % de TFA, RT = 2,26 min, 97 % de índice de homogeneidade.

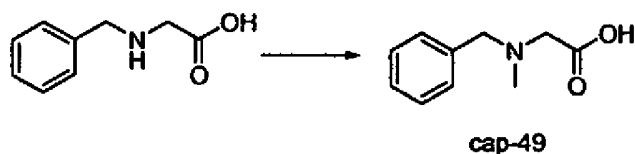
Etapa 2; ácido (R)-2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacético: a uma solução agitada de ((R)-terc-butil 2-(3,3-dimetil- ureido)-2-fenilacetato (0,86 g, 3,10 mmol) em CH₂Cl₂ (250 ml) foi adicionado TFA (15 ml) gota a gota e a solução resultante foi agitada a rt durante 3 horas. O composto desejado foi então separado por precipitação da solução com uma mistura de EtOAC:Hexanos (5:20), separado por filtração e seco sob pressão reduzida. Ácido (R)-2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacético foi isolado como um sólido branco (0,59 g, 86 %) e usado sem purificação adicional. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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. para C₁₁H₁₄N₂O₃: 222,24; encontrado: 223,21 (M+H)+. HPLC XTERRA C-18 3,0 x 50 mm, 0 a 100 % B ao longo de 2 minutos, tempo de espera de 1 minuto, A = 90 % de água, 10 % de metanol, 0,2 % H₃PO₄, B = 10 % de água, 90 % de metanol, 0,2 % H₃PO₄, RT = 0,75 min, 93 % de índice de homogeneidade.



Etapa 1; (R)-terc-butil 2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacetato: a uma solução agitada de (R)-2-amino-2-fenylacético ácido cloridrato (1,0 g, 4,10 mmol) e base de Hunig (1,0 ml, 6,15 mmol) in DMF (15 ml) foi adicionado isocianato de ciclopentilo (0,46 ml, 4,10 mmol) gota a gota e ao longo de 10 minutos. Após agitação a temperatura ambiente durante 3 horas, a reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi absorvido em acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com H₂O e salmoura, seca (MgSO₄), filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. (R)-terc-butil 2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacetato foi obtido como um óleo opaco (1,32 g; 100 %) e usado sem purificação adicional. ¹H RMN (500 MHz, CD₃Cl-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. para C₁₉H₂₆N₂O₃ 318,19 encontrado 319,21 (M+H)⁺; HPLC XTERRA C-18 3,0 x 50 mm, 0 a 100 % B ao longo de 4 minutos, tempo de espera de 1 minuto, A = 90 % de água, 10 % de metanol, 0,1 % de TFA, B = 10 % de água, 90 % de metanol, 0,1 % de TFA, RT = 2,82 min, 96 % de índice de homogeneidade.

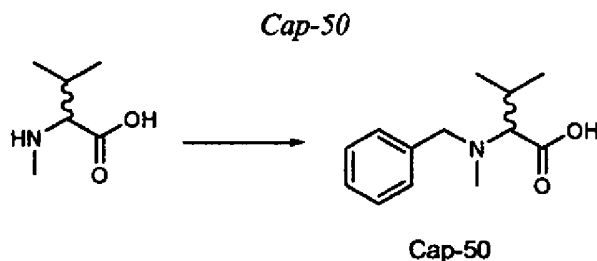
Etapa 2; ácido (R)-2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacético: a uma solução agitada de (R)-terc-butil 2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacetato (1,31 g, 4,10 mmol) em CH₂Cl₂ (25 ml) foi adicionado TFA (4 ml) e trietilsilano (1,64 ml; 10,3 mmol) gota a gota, e a solução resultante

foi agitada a temperatura ambiente durante 6 horas. Os componentes voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o produto bruto foi recristalizado em acetato de etilo/pentanos para produzir ácido (R)- 2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacético como sólido branco (0,69 g, 64 %). ^1H RMN(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. para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$: 262,31; encontrado: 263,15 (M+H)+. HPLC XTERRA C-18 3,0 x 50 mm, 0 a 100 % B ao longo de 2 minutos, tempo de espera de 1 minuto, A = 90 % de água, 10 % de metanol, 0,2 % H_3PO_4 , B = 10 % de água, 90 % de metanol, 0,2 % H_3PO_4 , RT = 1,24 min, 100 % de índice de homogeneidade.

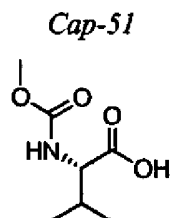
Cap-49

A uma solução agitada de ácido 2-(benzilamino)acético (2,0 g, 12,1 mmol) em ácido fórmico (91 ml) foi adicionado formaldeído (6,94 ml, 93,2 mmol). Após cinco horas a 70 °C, a mistura de reacção foi concentrada sob pressão reduzida a 20 ml e um sólido branco precipitou. Em seguida à filtração, os licores mãe foram colhidos e Concentrados adicionalmente sob pressão reduzida proporcionando o produto bruto. Purificação por HPLC preparativa de fase reversa (Xterra 30 X 100 mm, detecção a 220 nm, taxa de fluxo 35 ml/min, 0 a 35 % B ao longo de 8 min; A = 90 % de água, 10 % de metanol, 0,1 % de TFA, B = 10 % de água, 90 % de metanol, 0,1 % de TFA) proporcionou o composto do título ácido 2-(benzil(metil)-amino)acético como seu sal de TFA (723 mg, 33 %) como uma cera incolor. ^1H RMN (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. para: $C_{10}H_{13}NO_2$ 179,09; Encontrado: 180,20 (M+H)⁺.



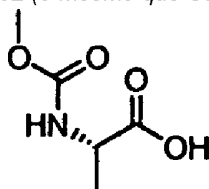
A uma solução agitada de ácido 3-metil-2-(metilamino)butanóico (0,50 g, 3,81 mmol) em água (30 ml) foi adicionado K_2CO_3 (2,63 g, 19,1 mmol) e cloreto de benzilo (1,32 g, 11,4 mmol). A mistura de reacção foi agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura de reacção foi extraída com acetato de etilo (30 ml x 2) e a camada aquosa foi concentrada sob pressão reduzida proporcionando o produto bruto que foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (Xterra 30 x 100 mm, detecção a 220 nm, taxa de fluxo 40 ml/min, 20 a 80 % B ao longo de 6 min; A = 90 % de água, 10 % de metanol, 0,1 % de TFA, B = 10 % de água, 90 % de metanol, 0,1 % de TFA) para proporcionar ácido 2-(benzil(metil)amino)-3-metilbutanóico, sal de TFA (126 mg, 19 %) como uma cera incolor. 1H RMN (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. para: $C_{13}H_{19}NO_2$ 221,14; Encontrado: 222,28 (M+H)⁺.



Na_2CO_3 (1,83 g, 17,2 mmol) foi adicionado a NaOH (33 ml de 1M/ H_2O , 33 mmol) solução de L-valina (3,9 g, 33,29 mmol) e a solução resultante foi arrefecida com banho de gelo-água. Cloroformato de metilo (2,8 ml, 36,1 mmol) foi

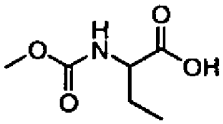
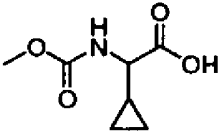
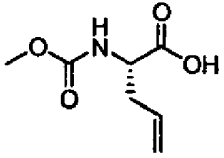
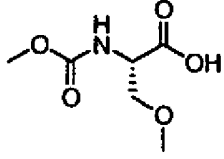
adicionado gota a gota ao longo de 15 min, o banho de arrefecimento foi removido e a mistura de reacção foi agitada a temperatura ambiente durante 3,25 hr. A mistura de reacção foi lavada com éter (50 ml, 3x), e a fase aquosa foi arrefecida com banho de gelo-água e acidificada com HCl concentrado a uma região de pH de 1-2, e extraída com CH₂Cl₂ (50 ml, 3x). A fase orgânica foi seca (MgSO₄) e evaporada a vácuo para propiciar Cap-51 como um sólido branco (6 g). ¹H RMN para o rotâmero dominante (DMSO-d₆, 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. para [M+H]⁺ C₇H₁₄NO₄: 176,0923; encontrado 176,0922.

Cap-52 (o mesmo que Cap-12)

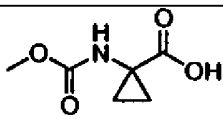
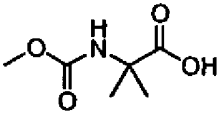
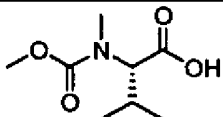


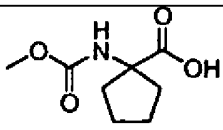
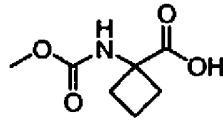
Cap-52 foi sintetizado a partir de L-alanina de acordo com o procedimento descrito para a síntese de Cap-51. Para propósitos de caracterização, uma porção do material bruto foi purificado por um HPLC de fase reversa (H₂O/metanol/TFA) para propiciar Cap-52 como um óleo incolor viscoso. ¹H RMN (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 12,49 (s 1, 1H), 7,43 (d, J = 7,3, 0,88H), 7,09 (s 1 ap, 0,12H), 3,97 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,25 (d, J = 7,3, 3H).

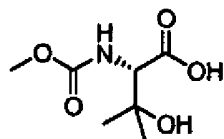
Cap-53 a -64 foram preparados a partir de materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento descrito para a síntese de Cap-51, com modificações indicadas se existirem.

Cap	Estrutura	Dados
Cap-53a: (R) Cap-53b: (S)		^1H RMN (DMSO- d_6 , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 8 12,51 (s 1, 1H), 7,4 (d, J = 7,9, 0,9H), 7,06 (s ap, 0,1 H), 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 minutos (Cond. 2); LC/MS: Anal. Calcd. para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NNaO}_4$: 184,06; encontrado 184,07. HRMS Calcd. para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NNaO}_4$: 184,0586; encontrado 184,0592.
Cap-54a: (R) Cap-54b: (S)		^1H RMN (DMSO- d_6 , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 8 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). HRMS Calcd. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_4$: 174,0766; encontrado 174,0771
Cap-55		^1H RMN (DMSO- d_6 , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 8 12,62 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,2, 0,9H), -7,07 (ap-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		^1H RMN (DMSO- d_6 , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 8 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	Estrutura	Dados
Cap-57		^1H RMN (DMSO- d_6 , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 8 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. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_4$: 176,09; encontrado 176,06.
Cap-58		^1H RMN (DMSO- d_6 , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 8 12,63 (s 1, 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. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5$: 191,07; encontrado 191,14.
Cap-59a: (R) Cap-59b: (S)		^1H RMN (DMSO- d_6 , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 8 12,49 (s 1, 1H), 7,40 (d, J = 7,3, 0,89H), 7,04 (s 1, 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. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_4$: 162,0766; encontrado 162,0771.

Cap	Estrutura	Dados
Cap-60		O material bruto foi purificado com um HPLC de fase reversa (H ₂ O/MeOH/TFA) para propiciar um óleo incolor viscoso que cristalizou a um sólido branco após exposição a alto vácuo. ¹ H RMN (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 8 12,38 (s 1, 1H), 7,74 (s, 0,82H), 7,48 (s, 0,18H), 3,54/3,51 (dois s, 3H), 1,30 (m, 2H), 0,98 (m, 2H). HRMS: Anal. Calcd. para [M+H] ⁺ C ₆ H ₁₀ NO ₄ : 160,0610; encontrado 160,0604.
Cap-61		¹ H RMN (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 8 12,27 (s 1, 1H), 7,40 (s 1, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,32 (s, 6H). HRMS: Anal. Calcd. para [M+H] ⁺ C ₆ H ₁₂ NO ₄ : 162,0766; encontrado 162,0765.
Cap-62		¹ H RMN (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 8 12,74 (s 1, 1H), 4,21 (d, J = 10,3, 0,6H), 4,05 (d, J = 10,0, 0,4H), 3,62/3,60 (dois singletos, 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. para [M-H] ⁻ C ₈ H ₁₄ NO ₄ : 188,09; encontrado 188,05.

Cap	Estrutura	Dados
Cap-63		[Nota: a reacção foi deixada a executar por mais do que foi indicado para o procedimento geral.] ¹ H RMN (DMSO- d ₆ , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,21 (s 1, 1H), 7,42 (s 1, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,02-1,85 (m, 4H), 1,66-1,58 (m, 4H). LC/MS: Anal. Calcd. para [M+H] ⁺ -C ₈ H ₁₄ NO ₄ :188,09; encontrado 188,19.
Cap-64		[Nota: a reacção foi deixada a executar por mais do que foi indicado para o procedimento geral.] ¹ H RMN (DMSO- d ₆ , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,35 (s 1, 1H), 7,77 (s, 0,82H), 7,56/7,52 (sobreposição s 1, 0,18H), 3,50 (s, 3H), 2,47-2,40 (m, 2H), 2,14-2,07 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 2H).

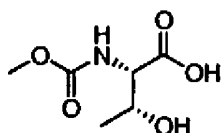
Cap-65

Cloroformato de metilo (0,65 ml, 8,39 mmol) foi adicionado gota a gota ao longo de 5 min a uma mistura arrefecida (gelo-água) de Na₂CO₃ (0,449 g, 4,23 mmol), NaOH (8,2 ml de 1M/H₂O, 8,2 mmol) e ácido (S)-2-amino-3-hidroxi-3-metilbutanóico (1,04 g, 7,81 mmol). A mistura de reacção foi agitada durante 45 min, e então o banho de arrefecimento foi removido e a agitação foi continuada para umas 3,75 hr adicionais. A mistura de reacção foi lavada com CH₂Cl₂, e a fase aquosa foi arrefecida com banho de gelo-água e acidificada com HCl concentrado a uma região de

pH de 1-2. O componente volátil foi removido a vácuo e o resíduo foi absorvido numa mistura 2:1 de MeOH/CH₂Cl₂ (15 ml) e filtrada, e o filtrado foi submetido a rotavapor para propiciar Cap-65 como uma espuma semi-viscosa branca (1,236 g). ¹H RMN (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 8 6,94 (d, J = 8,5, 0,9 H), 6,53 (s 1, 0,1H), 3,89 (d, J = 8,8, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,13 (s, 3H).

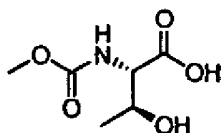
Cap-66 e -67 foram preparados a partir de materiais de partida apropriados comercialmente disponíveis usando o procedimento descrito para a síntese de Cap-65.

Cap-66



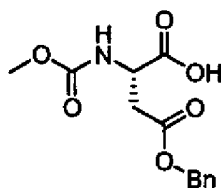
¹H RMN (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 8 12,58 (s 1, 1H), 7,07 (d, J = 8,3, 0,13H), 6,81 (d, J = 8,8, 0,67H), 4,10-4,02 (m, 1,15H), 3,91 (dd, J = 9,1, 3,5, 0,85H), 3,56 (s, 3H), 1,09 (d, J = 6,2, 3H). [Nota: somente os sinais dominantes de NH foram indicados].

Cap-67



¹H RMN (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,51 (s 1, 1H), 7,25 (d, J = 8,4, 0,75H), 7,12 (d 1, J = 0,4, 0,05H), 6,86 (s 1, 0,08H), 3,95-3,85 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 1,08 (d, J = 6,3, 3H). [Nota: somente os sinais dominantes de NH foram indicados].

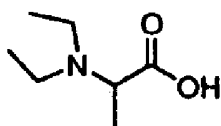
Cap-68



Cloroformato de metilo (0,38 ml, 4,9 mmol) foi

adicionado gota a gota a uma mistura de EM NaOH (aq) (9,0 ml, 9,0 mmol), 1M NaHCO₃ (aq) (9,0 ml, 9,0 mol), éster β -benzílico do ácido L-aspartico (1,0 g, 4,5 mmol) e Dioxano (9 ml). A mistura de reacção foi agitada em condições ambientais durante 3 hr, e então lavada com Acetato de etilo (50 ml, 3x). A camada aquosa foi acidificada com 12N HCl a um pH ~ 1-2, e extraída com acetato de etilo (3 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (Na₂SO₄), filtradas, e concentradas a vácuo para propiciar Cap-68 como um óleo amarelo claro (1,37 g; massa está acima do rendimento teórico, e o produto foi usado sem purificação adicional). ¹H RMN (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,88 (s 1, 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. para [M+H]⁺ C₁₃H₁₆NO₆: 282,10; encontrado 282,12.

Cap-69a e 69b

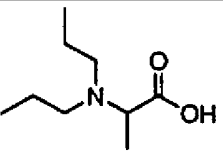
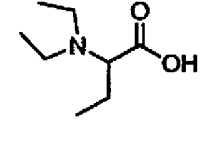
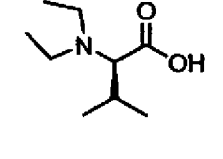
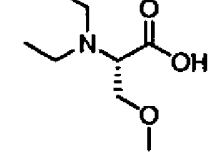


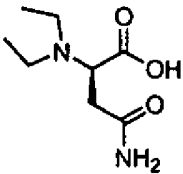
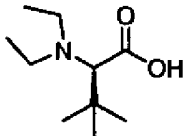
Cap-69a: (R) enantiómero
Cap-69b: (S) enantiómero

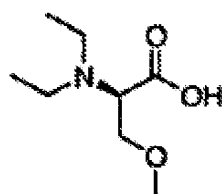
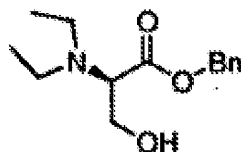
NaCNBH₃ (2,416 g, 36,5 mmol) foi adicionado em séries a uma solução arrefecida (~15 °C) em água (17 ml)/MeOH (10 ml) de alanina (1,338 g, 15,0 mmol). Poucos minutos depois acetaldeído (4,0 ml, 71,3 mmol) foi adicionado gota a gota ao longo de 4 min, o banho de arrefecimento foi removido, e a mistura de reacção foi agitada em condição ambiental durante 6 hr. Um acetaldeído adicional (4,0 ml) foi adicionado e a reacção foi agitada durante 2 hr. HCl concentrado foi adicionado lentamente à mistura de reacção até o pH atingir ~ 1,5, e a mistura resultante foi aquecida durante 1 hr a 40 °C. Mais do componente volátil foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado com um Dowex® 50WX8-100 resina de permuta de ião (a coluna foi lavada com

água, e o composto foi eluído com NH_4OH diluído, preparada por meio da mistura de 18 ml de NH_4OH e 282 ml de água) para propiciar Cap-69 (2,0 g) como um sólido higroscópico suave branco pérola. ^1H RMN (DMSO-d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 400 MHz): δ 3,44 (q, $J = 7,1, 1\text{H}$), 2,99-2,90 (m, 2H), 2,89-2,80 (m, 2H), 1,23 (d, $J = 7,1, 3\text{H}$), 1,13 (t, $J = 7,3, 6\text{H}$).

Cap-70 a -74x foram preparados de acordo com o procedimento descrito para a síntese de Cap-69 usando materiais de partida apropriados.

Cap-70a: (R) Cap-70b: (S)		^1H RMN (DMSO-d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 400 MHz): δ 3,42 (q, $J = 7,1, 1\text{H}$), 2,68-2,60 (m, 4H), 1,53-1,44 (m, 4H), 1,19 (d, $J = 7,3, 3\text{H}$), 0,85 (t, $J = 7,5, 6\text{H}$). LGMS: Anal. Calcd. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{NO}_2$: 174,15; encontrado 174,13.
Cap-71a: (R) Cap-71b: (S)		^1H RMN (DMSO-d_6 , $\delta = 2,5$ 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, $J = 7,2, 6\text{H}$), 0,91 (t, $J = 7,3, 3\text{H}$). LC/MS: Anal. Calcd. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{NO}_2$: 160,13; encontrado 160,06.
Cap-72		^1H RMN (DMSO-d_6 , $\delta = 2,5$ 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, $J = 7,1, 6\text{H}$), 0,91 (d, $J = 6,5, 3\text{H}$), 0,85 (d, $J = 6,5, 3\text{H}$). LC/MS: Anal. Calcd. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{NO}_2$: 174,15; encontrado 174,15.
Cap-73		^1H RMN (DMSO-d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 500 MHz): δ 9,5 (s 1, 1H), 3,77 (dd, $J = 10,8, 4,1, 1\text{H}$), 3,69-3,61 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,99-2,88 (m, 4H), 1,13 (t, $J = 7,2, 6\text{H}$).

Cap-74		^1H RMN (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 minutos (Cond. 2); LC/MS: Anal. Calcd. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ 189,12; encontrado 189,13.
Cap-74x		LC/MS: Anal. Calcd. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{NO}_2$: 188,17; encontrado 188,21

Cap-75**Cap-75, etapa a**

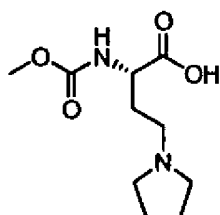
NaBH_3CN (1,6 g, 25,5 mmol) foi adicionado a uma solução arrefecida (banho de gelo/água) em água (25 ml)/metanol (15 ml) de H-D-Ser-OBzl HCl (2,0 g, 8,6 mmol). Acetaldeído (1,5 ml, 12,5 mmol) foi adicionado gota a gota ao longo de 5 min, o banho de arrefecimento foi removido, e a mistura de reacção foi agitada em condição ambiental durante 2 hr. A reacção foi extinta cuidadosamente com 12N HCl e concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em água e purificado com um HPLC de fase reversa (MeOH/ H_2O /TFA) para propiciar o sal de TFA de (R)-benzil 2-(diethylamino)-3-hidroxipropanoato como um óleo incolor viscoso (1,9 g).

^1H RMN (DMSO- d_6 , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 9,73 (s 1, 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. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_3$: 252,16; encontrado 252,19.

Cap-75

NaH (0,0727 g, 1,82 mmol, 60 %) foi adicionado a uma solução arrefecida (gelo-água) em THF (3,0 ml) do sal de TFA (R)-benzil 2-(dietilamino)-3-hidroxipropanoato (0,3019 g, 0,8264 mmol) preparado acima, e a mistura foi agitada durante 15 min. Iodeto de metilo (56 ml, 0,90 mmol) foi adicionado e a agitação foi continuada durante 18 hr ao mesmo tempo em que se permitia que o banho degelasse até condição ambiental. A reação foi extinta com água e carregada num cartucho pré-condicionado de MeOH MCX (6 g), e lavada com metanol seguido por eluição de composto com 2N NH_3 /Metanol. A remoção do componente volátil a vácuo propiciou Cap-75, contaminado com ácido (R)-2-(dietilamino)-3-hidroxipropanóico, como um semi-sólido amarelo (100 mg). O produto foi usado como tal sem purificação adicional.

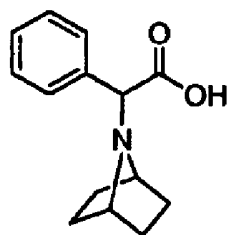
Cap-76



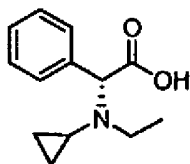
NaCNBH_3 (1,60 g, 24,2 mmol) foi adicionado em séries a uma solução arrefecida ($\sim 15^\circ\text{C}$) em água/MeOH (12 ml cada) de ácido (S)-4-amino-2-(terc-butoxicarbonilamino) butanóico (2,17 g, 9,94 mmol). Poucos minutos depois acetaldeído (2,7 ml, 48,1 mmol) foi adicionado gota a gota ao longo de 2 min, o banho de arrefecimento foi removido, e a mistura de reação foi agitada em condição ambiental durante 3,5 hr.

Um acetaldeído adicional (2,7 ml, 48,1 mmol) foi adicionado e a reacção foi agitada durante 20,5 hr. Mais do componente de MeOH foi removido a vácuo, e a mistura restante foi tratada com HCl concentrado até o seu pH atingir ~ 1,0 e então aquecida durante 2 hr a 40 °C. O componente volátil foi removido a vácuo, e o resíduo foi tratado com 4 M HCl/dioxano (20 ml) e agitado em condição ambiental durante 7,5 hr. O componente volátil foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado com resina de permuta de ião Dowex® 50WX8-100 (a coluna foi lavada com água e o composto foi eluído com NH₄OH diluído, preparada a partir de 18 ml de NH₄OH e 282 ml de água) para propiciar intermediário ácido (S)-2-amino-4-(dietilamino)butanóico como um sólido branco pérola (1,73 g).

Cloroformato de metilo (0,36 ml, 4,65 mmol) foi adicionado gota a gota ao longo de 11 min a uma mistura arrefecida (gelo-água) de Na₂CO₃ (0,243 g, 2,29 mmol), NaOH (4,6 ml de 1M/H₂O, 4,6 mmol) e o produto acima (802,4 mg). A mistura de reacção foi agitada durante 55 min, e então o banho de arrefecimento foi removido e a agitação foi continuada para um adicional 5,25 hr. A mistura de reacção foi diluída com volume igual de água e lavada com CH₂Cl₂ (30 ml, 2x), e a fase aquosa foi arrefecida com banho de gelo-água e acidificado com HCl concentrado a uma região de pH de 2. O componente volátil foi então removido a vácuo e o material bruto foi de base livre com resina de MCX (6,0 g; a coluna foi lavada com água, e a amostra foi eluída com 2,0 M NH₃/MeOH) para propiciar Cap-76 impuro como um sólido branco pérola (704 mg). ¹H RMN (MeOH-d₄, 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. para [M+H]⁺ C₁₀H₂₁N₂O₄ 233,15; encontrado 233,24.

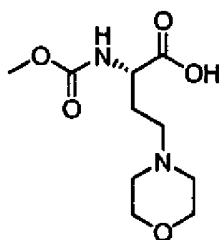
Cap-77a e 77b**Cap-77a:enantiómero -1****Cap-77b:enantiómero -2**

A síntese de Cap-77 foi conduzida de acordo com o procedimento descrito para Cap-7 usando 7-azabicyclo [2.2.1]heptano para a etapa de deslocamento de SN_2 , e por meio da realização da separação enantiomérica do intermediário benzil 2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-fenilacetato usando a seguinte condição: o intermediário (303,7 mg) foi dissolvido em etanol, e a solução resultante foi injectada numa coluna de HPLC quiral (Chiracel AD-H coluna, 30 x 250 mm, 5 μ m) eluindo com 90 % CO_2 -10 % de EtOH a 70 ml/min, e uma temperatura de 35 °C para proporcionar 124,5 mg de enantiómero- 1 e 133,8 mg de enantiómero-2. Estes ésteres benzílicos foram hidrogenolizados de acordo com a preparação de Cap-7 para proporcionar Cap-77: 1H RMN (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 1 ap, 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. para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{15}NO_2$: 232,13; encontrado 232,18. HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{14}H_{18}NO_2$: 232,1338; encontrado 232,1340.

Cap-78

$NaCNBH_3$ (0,5828 g, 9,27 mmol) foi adicionada a uma mistura do sal de HCl de ácido (R)-2-(etilamino)-2-fenilacético (um intermediário na síntese de Cap-3; 0,9923 mg, 4,60 mmol) e (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (1,640 g, 9,40 mmol) em MeOH (10 ml), e a mistura semi-heterogénea

foi aquecida a 50 °C com um banho de óleo durante 20 hr. Mais (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (150 mg, 0,86 mmol) e NaCNBH₃ (52 mg, 0,827 mmol) foram adicionados e a mistura de reacção foi aquecida durante umas 3,5 hr adicionais. Foi então deixada arrefecer até temperatura ambiente e acidificada a uma região de ~ pH de 2 com HCl concentrado, e a mistura foi filtrada e o filtrado foi submetido a rotavapor. O material bruto resultante foi absorvido em i-PrOH (6 ml) e aquecido para realizar dissolução, e a parte não dissolvida foi separada por filtração e o filtrado concentrado a vácuo. Cerca de 1/3 do material bruto resultante foi purificado com um HPLC de fase reversa (H₂O/MeOH/TFA) para propiciar o sal de TFA de Cap-78 como um óleo incolor viscoso (353 mg). ¹H RMN (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz; após permuta de D₂O): δ 7,56-7,49 (m, 5H), 5,35 (s, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,06 (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. para [M+H]+C₁₃H₁₈NO₂:220,13; encontrado 220,21. HRMS: Anal. Calcd. para [M+HtC₁₃H₂₁+CNO₂:220,1338; encontrado 220,1343.

Cap-79

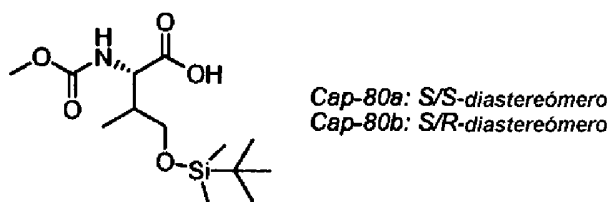
Ozono foi borbulhado através de uma solução arrefecida (-78 °C) em CH₂Cl₂ (5,0 ml) de Cap-55 (369 mg, 2,13 mmol) durante cerca de 50 min até a mistura de reacção chegar a uma tinta de cor azul. Me₂S (10 gotas de pipeta) foi adicionado, e a mistura de reacção foi agitada durante 35 min. O banho a -78 °C foi substituído com um banho a -10 °C e a agitação continuou durante uns 30 min adicionais, e então o componente volátil foi removido a vácuo para

propiciar um óleo incolor viscoso.

NaBH_3CN (149 mg, 2,25 mmol) foi adicionado a uma solução em MeOH (5,0 ml) do material bruto acima e morfolina (500 ml, 5,72 mmol) e a mistura foi agitada em condição ambiental durante 4 hr. Foi arrefecida até temperatura de gelo-água e tratada com HCl concentrado para trazer o seu pH a ~2,0, e então agitada durante 2,5 hr. O componente volátil foi removido a vácuo, e o resíduo foi purificado com uma combinação de resina de MCX (lavagem com MeOH; eluição com 2,0 N NH_3/MeOH) e um HPLC de fase reversa ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{TFA}$) para propiciar Cap-79 contendo quantidade desconhecida de morfolina.

Com a finalidade de consumo do contaminante morfolina, o material acima foi dissolvido em CH_2Cl_2 (1,5 ml) e tratado com Et_3N (0,27 ml, 1,94 mmol) seguido por anidrido acético (0,10 ml, 1,06 mmol) e agitado em condição ambiental durante 18 hr. THF (1,0 ml) e H_2O (0,5 ml) foram adicionados e a agitação continuada durante 1,5 hr. O componente volátil foi removido a vácuo, e o resíduo resultante foi passado através de resina de MCX (lavagem com MeOH; eluição com 2,0 N NH_3/MeOH) para propiciar Cap-79 impuro como um óleo viscoso castanho, que foi usado para a seguinte etapa sem purificação adicional.

Cap-80a e 80b



SOCl_2 (6,60 ml, 90,5 mmol) foi adicionado gota a gota ao longo de 15 min a uma mistura arrefecida (gelo-água) de ácido (S)-3-amino- 4-(benziloxi)-4-oxobutanóico (10,04 g, 44,98 mmol) e MeOH (300 ml), o banho de arrefecimento foi removido e a mistura de reacção foi agitada em condição ambiental durante 29 hr. Mais do componente volátil foi removido a vácuo e o resíduo foi cuidadosamente dividido em

partições entre EtOAc (150 ml) e solução de NaHCO_3 saturado. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (150 ml, 2x), e a fase orgânica combinada foi seca (MgSO_4), filtrada, e concentrada a vácuo para propiciar (S)-1-benzilo 4-metil 2-aminosuccinato como um óleo incolor (9,706 g). ^1H RMN (DMSO-d_6 , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 7,40-7,32 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 3,72 (t ap, J = 6,6, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,68 (dd, J = 15,9, b.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. para $[\text{M}+\text{H}] + \text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_4$: 238,11; encontrado 238,22.

$\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ (6,06 g, 18,3 mmol) foi adicionado ao longo de 1 min a uma solução em CH_2Cl_2 (80 ml) de (S)-1-benzil 4-metil 2-aminosuccinato (4,50 g, 19,0 mmol), 9-bromo-9-fenil-9H-fluoreno (6,44 g, 20,0 mmol) e Et_3N (3,0 ml, 21,5 mmol), e a mistura heterogênea foi agitada em condição ambiental durante 48 hr. A mistura foi filtrada e o filtrado foi tratado com MgSO_4 e filtrado de novo, e o filtrado final foi concentrado. O material bruto resultante foi submetido a uma purificação com Biotage (350 g de sílica gel, eluição com CH_2Cl_2) para propiciar (S)-1-benzil 4-metil 2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato como óleo incolor altamente viscoso (7,93 g). ^1H RMN (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 sobreposto com solvente). LC (Cond. 1): RT = 2,16 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[\text{M}+\text{H}] + \text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{NO}_4$: 478,20; encontrado 478,19.

LiHMDS (9,2 ml de 1,0 M/THF, 9,2 mmol) foi adicionado gota a gota ao longo de 10 min a uma solução arrefecida (-78 °C) em THF (50 ml) de (S)-1-benzil 4-metil 2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato (3,907 g, 8,18 mmol) e agitado durante ~1 hr. Mel (0,57 ml, 9,2 mmol) foi adicionado gota a gota ao longo de 8 min à mistura, e a

agitação foi continuada durante 16,5 hr ao mesmo tempo em que se permitia que o banho de arrefecimento degelasse até a temperatura ambiente. Após a extinção com solução de NH_4Cl saturado (5 ml), mais do componente orgânico foi removido a vácuo e o resíduo foi dividido em partições entre CH_2Cl_2 (100 ml) e água (40 ml). A camada orgânica foi seca (MgSO_4), filtrada, e concentrada a vácuo, e o material bruto resultante foi purificado com um Biotage (350 g de sílica gel; 25 % de EtOAc/hexanos) para propiciar 3,65 g de uma mistura diastereomérica 2S/3S e 2S/3R de 1-benzil 4-metil 3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato em razão de ~1,0:0,65 (^1H RMN). A estereoquímica do isómero dominante não foi determinada para esta junção, e a mistura foi submetida à próxima etapa sem separação. Dados parciais de ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): diastereómero maior, δ 4,39 (d, J = 12,3, 1H de CH_2), 3,33 (s, 3H, sobreposto com sinal de H_2O), 3,50 (d, J = 10,9, NH), 1,13 (d, J = 7,1, 3H); diastereómero menor, δ 4,27 (d, J = 12,3, 1H de CH_2), 3,76 (d, J = 10,9, NH), 3,64 (s, 3H), 0,77 (d, J = 7,0, 3H). LC (Cond. 1): RT = 2,19 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{NO}_4$: 492,22; encontrado 492,15.

Hidreto de diisobutilalumínio (20,57 ml de 1,0 M em hexanos, 20,57 mmol) foi adicionado gota a gota ao longo de 10 min a uma solução arrefecida (-78°C) em THF (120 ml) de (2S)-1-benzil 4-metil 3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato (3,37 g, 6,86 mmol) preparado acima, e agitado a -78°C durante 20 hr. A mistura de reacção foi removida do banho de arrefecimento e rapidamente vertida em ~1M $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{H}_2\text{O}$ (250 ml) com agitação, e a mistura foi extraída com éter (100 ml, 2x). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca (MgSO_4), filtrada e concentrada a vácuo. Uma malha de sílica gel do material bruto foi preparada e submetida a cromatografia (25 % de EtOAc/hexanos; eluição por gravidade) para propiciar 1,1 g

de (2S,3S)-benzil 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato, contaminado com álcool benzílico, como um óleo incolor viscoso e (2S,3R)-benzil 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino) butanoato contendo o (2S,3R) estereoisômero como uma impureza. A última amostra foi ressubmetida às mesmas condições de purificação por cromatografia em coluna para propiciar 750 mg de material purificado como uma espuma branca. {Nota: o (2S, 3S) isômero elui antes do (2S,3R) isômero sob a condição acima]. (2S, 3S) isômero: ^1H NOR (DMSO, 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 ap, J = 5,2, OH), 3,22 (d, J = 10,1, NH), 3,17 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), ~2,5 (m, 1H, sobreposto com o solvente sinal), 1,58 (m, 1H), 0,88 (d, J = 6,8, 3H). LC (Cond. 1): RT = 2,00 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{NO}_3$: 464,45; encontrado 464,22. (2S, 3R) isômero: ^1H RMN (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 ap, J = 4,9, 1H), 4,32 (d, J = 12,1, 1H), 3,59-3,53 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,44 (dd, J = 9,0, 8,3, 1 H), 1,70 (m, 1H), 0,57 (d, J = 6,8, 3H). LC (Cond. 1): RT = 1,92 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{NO}_3$: 464,45; encontrado 464,52.

As atribuições estereoquímicas relativas dos produtos redução por DIBAL foram feitas com base em estudos de NOE conduzidas em derivados de lactona preparados a partir de cada isômero usando o seguinte protocolo: LiHMDS (50 ml de 1,0 M/THF, 0,05 mmol) foi adicionado a uma solução arrefecida (gelo-água) em THF (2,0 ml) de (2S,3S)-benzil 4-hidroxi-3-metil- 2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato (62,7 mg, 0,135 mmol), e a mistura de reação foi agitada a temperatura similar durante ~2 hr. O componente volátil foi removido a vácuo e o resíduo foi dividido em partições entre CH_2Cl_2 (30 ml), água (20 ml) e solução de NH_4Cl aquoso saturado (1 I ml). A camada orgânica foi seca (MgSO_4),

filtrada, e concentrada a vácuo, e o material bruto resultante foi submetido a uma purificação com Biotage (40 g de sílica gel; 10-15 % de EtOAc/hexanos) para propiciar (3S,4S)-4-metil-3-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino) dihidrofuran-2 (3H-ona como um filme incolor de sólido (28,1 mg). (2S,3R)-benzil 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato foi elaborado de maneira similar a (3S,4R)-4-metil-3-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)dihidrofuran-2(3H)-ona. Isómero (3S,4S)-lactona: ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 7,83 (d, J = 7,5, 2H), 7,46-7,17 (m, 11H), 4,14 (t ap, J = 8,3, 1H), 3,60 (d, J = 5,8, NH), 3,45 (t ap, J = 9,2, 1H), ~2,47 (m, 1H, parcialmente sobreposto com solvente sinal), 2,16 (m, 1H), 0,27 (d, J = 6,6, 3H). LC (Cond. 1): RT = 1,98 min; LCMS: Anal. Calcd. para $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2$: 378,15; encontrado 378,42. Isómero (3S,4R)-lactona: ^1H RMN (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. para $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2$: 378,15; encontrado 378,49.

TBDMS-Cl (48 mg, 0,312 mmol) seguido por imidazol (28,8 mg, 0,423 mmol) foram adicionados a uma solução em CH_2Cl_2 (3 ml) de (2S,3S)-benzil 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato (119,5 mg, 0,258 mmol), e a mistura foi agitada em condição ambiental durante 14,25 hr. A mistura de reacção foi então diluída com CH_2Cl_2 (30 ml) e lavada com água (15 ml), e a camada orgânica foi seca (MSO_4), filtradas, e concentradas a vácuo. O material bruto resultante foi purificado com um Biotage (40 g de sílica gel; 5 % de EtOAc/hexanos) para propiciar (2S,3S)-benzil 4-(terc- butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato, contaminado com impurezas à base de TBDMS, como um óleo

incolor viscoso (124,4 mg). (2S,3R)-benzil 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato foi elaborado de maneira similar a (2S,3R)-benzil 4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato. isómero (2S,3S)-silil éter: ^1H RMN (DMSO-d_6 , $\delta = 2,5$ 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, onde o tempo de execução foi estendido até 4 min): RT = 3,26 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{NO}_3\text{Si}$: 578,31; encontrado 578,40. Isómero (2S, 3R)-silil éter: ^1H RMN (DMSO-d_6 , $\delta = 2,5$ 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).

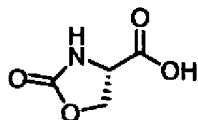
Um balão de hidrogénio foi unido a uma mistura de (2S,3S)-benzil 4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9Hfluoren-9-ilamino)butanoato (836 mg, 1,447 mmol) e 10 % Pd/C (213 mg) em EtOAc (16 ml) e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante ~ 21 hr, onde o balão foi recarregado com H_2 como necessário. A mistura de reacção foi diluída com CH_2Cl_2 e filtrada através de uma almofada de terra diatomácea (Celite-545®), e a almofada foi lavada com EtOAc (200 ml), EtOAc/MeOH (1:1 mistura, 200 ml) e MeOH (750 ml). A fase orgânica combinada foi concentrado, e uma malha de sílica gel foi preparada a partir do material bruto resultante e submetido a uma cromatografia flash (mistura 8:2:1 de EtOAc/i-PrOH/ H_2O) para propiciar ácido (2S,3S)-2-amino-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanóico como um sólido esponjoso branco (325 mg). (2S,3R)-benzil 4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-

fenil-9H-fluoren-9-ilamino) butanoato foi de maneira similar elaborado a ácido (2S,3R)-2-amino-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanóico. Isómero (2S,3S)-aminoácido: ^1H RMN (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). LC/MS: Anal. Calcd. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{Si}$: 248,17; encontrado 248,44. Isómero (2S,3R)-aminoácido: ^1H RMN (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. Calcd. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{Si}$: 248,17; encontrado 248,44.

Água (1 ml) e NaOH (0,18 ml de 1,0 M/ H_2O , 0,18 mmol) foram adicionados a uma mistura de ácido (2S,3S)-2-amino-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanóico (41,9 mg, 0,169 mmol) e Na_2CO_3 (11,9 mg, 0,112 mmol), e sonicados durante cerca de 1 min para realizar dissolução de reagentes. A mistura foi então arrefecida com um banho de gelo-água, cloroformato de metilo (0,02 ml, 0,259 mmol) foi adicionado ao longo de 30 s, e agitação vigorosa foi continuada a temperatura similar durante 40 min e então a temperatura ambiente durante 2,7 hr. A mistura de reacção foi diluída com água (5 ml), arrefecida com banho de gelo-água e tratada gota a gota com solução aquosa de 1,0 N HCl (~0,23 ml). A mistura foi diluída adicionalmente com água (10 ml) e extraída com CH_2Cl_2 (15 ml, 2x). A fase orgânica combinada foi seca (MgSO_4), filtrada, e concentrada a vácuo para propiciar Cap-80a como um sólido branco pérola. Ácido (2S,3R)-2-amino-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanóico foi de maneira similar elaborado a Cap-80b. Cap-80a: ^1H RMN ($\text{DMSO}-\text{d}_6$, δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 12,57 (s 1, 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 (dois singletos, 3H), 3,48-3,40 (m, 2H), 2,22-

2,10 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), ~0,84 (d, 0,9H, sobreposto com t-Bu sinal), 0,79 (d, $J = 7, 2,1\text{H}$), 0,02/0,01/0,00 (três singletos de sobreposição, 6H). LC/MS: Anal. Calcd. para $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{NNaO}_5\text{Si}$: 328,16; encontrado 328,46. Cap-80b: ^1H RMN (CDCl_3 , $\delta = 7,24$ ppm, 400 MHz), 6,00 (d 1, $J = 6,8$, 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. para $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{NNaO}_5\text{Si}$: 328,16; encontrado 328,53. Os produtos brutos foram utilizados sem purificação adicional.

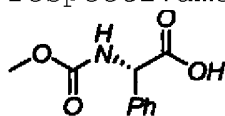
Cap-81



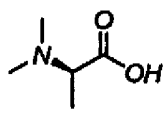
Preparado de acordo com o protocolo descrito por Falb *et al.* Synthetic Communications 1993, 23, 2839.

Cap-82 a Cap-85

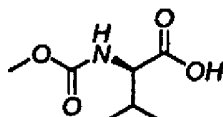
Cap-82 a Cap-85 foram sintetizados a partir de materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento descrito para Cap-51 ou Cap-13. As amostras exibiram perfis espectrais similares como esse dos seus enantiômeros (isto é, Cap-4, Cap-13, Cap-51 e Cap-52, respectivamente).



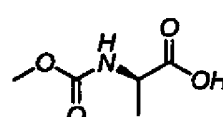
Cap-82



Cap-83

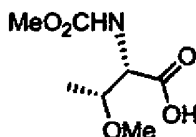


Cap-84



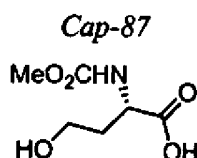
Cap-85

Cap-86

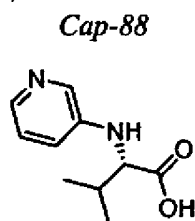


A uma mistura de O-metil-L-treonina (3,0 g, 22,55

mmol), NaOH (0,902 g, 22,55 mmol) em H₂O (15 ml) foi adicionado ClCO₂M (1,74 ml, 22,55 mmol) gota a gota a 0 °C. A mistura foi deixada a agitar durante 12 h e acidificada até pH 1 usando 1N HCl. A fase aquosa foi extraída com EtOAc e (2x250 ml) e 10 % de MeOH em CH₂Cl₂ (250 ml) e as fases orgânicas combinadas foram concentradas para a reacção a vácuo para propiciar um óleo incolor (4,18 g, 97 %) que foi de suficiente pureza para utilização em etapas subsequentes. ¹HNMR (400 MHz), CDCl₃) 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. para C₇H₁₃NO₅: 191; encontrado: 190 (M-H)⁻.



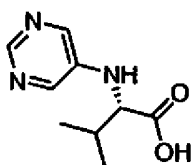
A uma mistura de L-homoserina (2,0 g, 9,79 mmol), Na₂CO₃ (2,08 g, 19,59 mmol) em H₂O (15 ml) foi adicionado ClCO₂Me (0,76 ml, 9,79 mmol) gota a gota a 0 °C. A mistura foi deixada a agitar durante 48 h e acidificada até pH 1 usando 1N HCl. A fase aquosa foi extraída com EtOAc e (2X250 ml) e as fases orgânicas combinadas foram concentradas a vácuo para propiciar um sólido incolor (0,719 g, 28 %) que foi de suficiente pureza para utilização em etapas subsequentes. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) 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. para C₇H₁₃NO₅:191; encontrado: 192 (M+H)⁺.



Uma mistura de L-valina (1,0 g, 8,54 mmol), 3-bromopiridina (1,8 ml, 18,7 mmol), K₂CO₃ (2,45 g, 17,7 mmol) e Cul (169 mg, 0,887 mmol) em DMSO (10 ml) foi

aquecida a 100 °C durante 12h. A mistura de reacção foi arrefecida até rt, vertida em H₂O (cerca de 150 ml) e lavada com EtOAc (x2). As camadas orgânicas foram extraídas com uma quantidade pequena de H₂O e as fases aq combinadas foram acidificadas até cerca de pH 2 com 6N HCl. O volume foi reduzido a cerca de um terço e 20 g de resina de permuta de catião (Strata) foram adicionados. A suspensão foi deixada parada durante 20 min e carregada numa almofada de resina de permuta de catião (Strata) (cerca de 25 g). A almofada foi lavada com H₂O (200 ml), MeOH (200 ml), e então NH₃ (3M em MeOH, 2X200 ml). As fracções apropriadas foram concentradas a vácuo e o resíduo (cerca de 1,1 g) foi dissolvido em H₂O, congelado e liofilizado. O composto do título foi obtido como uma espuma (1,02 g, 62 %). ¹HNMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ 8,00 (s, 1, 1H), 7,68-7,71 (m, 1H), 7,01 (s, 1, 1H), 6,88 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,75 (s, 1, 1H), 3,54 (s, 1H), 2,04- 2,06 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,6Hz, 3H). LCMS: Anal. Calcd. para C₁₀H₁₄N₂O₂:194; encontrado: 195 (M+H)+.

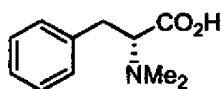
Cap-89



Uma mistura de L-valina (1,0 g, 8,54 mmol), 5-bromopirimidina (4,03 g, 17,0 mmol), K₂CO₃ (2,40 g, 17,4 mmol) e Cul (179 mg, 0,94 mmol) em DMSO (10 ml) foi aquecida a 100 °C durante 12h. A mistura de reacção foi arrefecida até RT, vertida em H₂O (cerca de 150 ml) e lavada com EtOAc (x2). As camadas orgânicas foram extraídas com uma quantidade pequena de H₂O e as fases aq combinadas foram acidificadas até cerca de pH 2 com 6N HCl. O volume foi reduzido a cerca de um terço e 20 g de resina de permuta de catião (Strata) foram adicionados. A suspensão

foi deixada parada durante 20 min e carregada numa almofada de resina de permuta de catião (Strata) (cerca de 25 g). A almofada foi lavada com H₂O (200 ml), MeOH (200 ml), e então NH₃ (3M em MeOH, 2x200 ml). As fracções apropriadas foram concentradas a vácuo e o resíduo (cerca de 1,1 g) foi dissolvido em H₂O, congelado e liofilizado. O composto do título foi obtido como uma espuma (1,02 g, 62 %). ¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) mostrou que a mistura contém valina e a pureza poderia não ser estimada. O material foi usado como tal em reacções subsequentes. LCMS: Anal. Calcd. para C₉H₁₃N₃O₂: 195; encontrado: 196 (M+H)⁺.

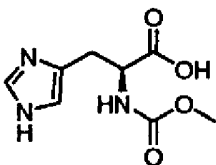
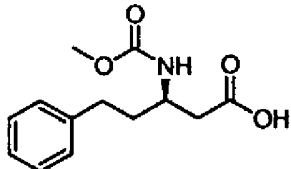
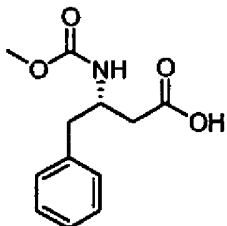
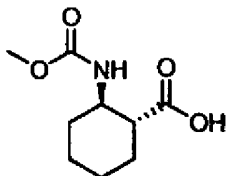
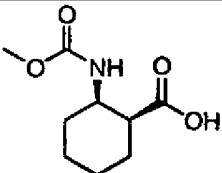
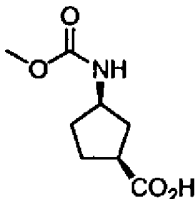
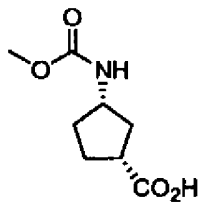
Cap-90

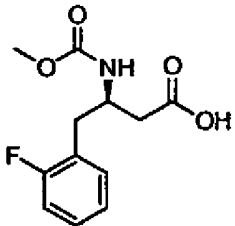
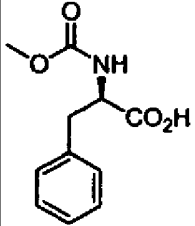
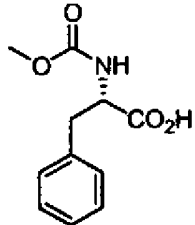
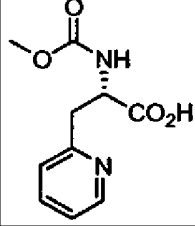
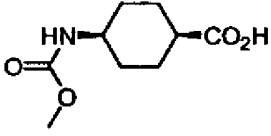
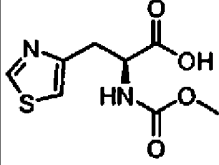


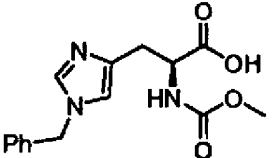
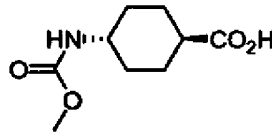
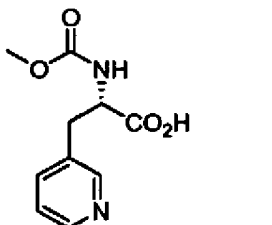
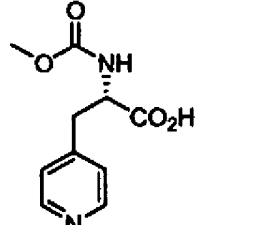
Cap-90 foi preparado de acordo com o método descrito para a preparação de Cap⁻¹. O material bruto foi usado como tal em etapas subsequentes. LCMS.: Anal. Calcd. para C₁₁H₁₅NO₂: 193; encontrado: 192 (M-H)⁻.

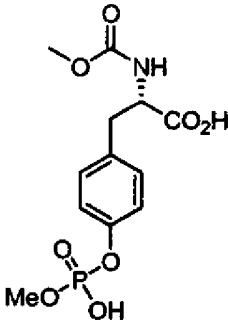
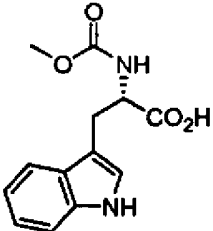
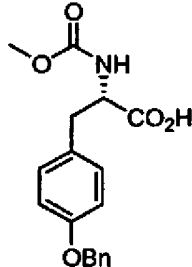
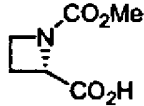
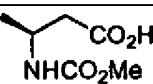
Os seguintes caps foram preparados de acordo com o método usado para a preparação de cap 51 a não ser que indicado de outro modo:

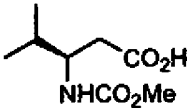
Cap	Estrutura	LCMS
Cap-91	<chem>COC(=O)NC(C(=O)O)Cc1ccccc1</chem>	LCMS: Anal. Calcd. para C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ : 223; encontrado: 222 (M-H) ⁻ .
Cap-92	<chem>COC(=O)NC(C(=O)O)CCc1ccccc1</chem>	LCMS: Anal. Calcd. para C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ : 223; encontrado: 222 (M-H) ⁻ .
Cap-93	<chem>COC(=O)NC(C(=O)O)CCc1ccccn1</chem>	LCMS: Anal. Calcd. para C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ : 224; encontrado: 225 (M+H) ⁺ .

Cap	Estrutura	LCMS
Cap-94		LCMS: Anal. Calcd. para $C_8H_{11}N_3O_4$: 213; encontrado: 214 (M+H) ⁺ .
Cap-95		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{13}H_{17}NO_4$: 251; encontrado: 250 (M-H) ⁻ .
Cap-96		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{12}H_{15}NO_4$: 237; encontrado: 236 (M-H) ⁻ .
Cap-97		LCMS: Anal. Calcd. para $C_9H_{15}NO_4$: 201; encontrado: 200 (M-H) ⁻ .
Cap-98		LCMS: Anal. Calcd. para $C_9H_{15}NO_4$: 201; encontrado: 202 (M+H) ⁺ .
Cap-99		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) 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 ₃ OD) 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	Estrutura	LCMS
Cap-100		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{12}H_{14}NO_4F$: 255; encontrado: 256 (M+H) ⁺ .
Cap-101		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; encontrado: 222 (M-H) ⁻ .
Cap-102		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; encontrado: 222 (M-H) ⁻ .
Cap-103		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; encontrado: 225 (M+H) ⁺ .
Cap-104		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3,60 (s, 3H), 3,50 - 3,53 (m, 1H), 2,66-2,69 e 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 ₃ OD) δ 3,60 (s, 3H), 3,33-3,35 (m, 1H, parcialmente obscurecido pelo solvente), 2,37-2,41 e 2,16-2,23 (m, 1H), 1,94-2,01 (m, 4H), 1,43 -1,53 (m, 2H), 1,17 -1,29 (m, 2H).

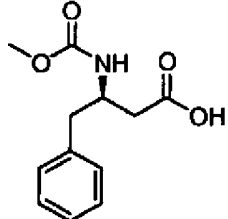
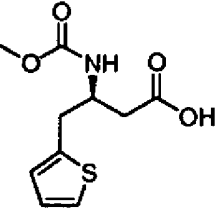
Cap	Estrutura	LCMS
Cap-106	 Preparada a partir de ácido cis-4-aminociclohexano carboxílico e acetaldeído usando um procedimento similar descrito para a síntese de Cap-2. O sal de HCl bruto foi passado através de MCX (lavagem com MeOH/H₂O/CH₂Cl₂; eluição com 2 N NH₃/MeOH) para propiciar um óleo, que foi dissolvido em CH₃CN/H₂O e liofilizado para propiciar um sólido de cor ocre.	¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) 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 (ap, ddd J = 3,5, 12,5, 15,9 Hz, 2H), 1,46 (dt ap J = 4,0, 12,9 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,3 Hz, 6H)
Cap-107		LCMS: Anal. Calcd. para C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₄ S: 230; encontrado: 231 (M+H) ⁺ .
Cap-108		LCMS: Anal. Calcd. para C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₄ : 303; encontrado: 304 (M+H) ⁺ .
Cap-109		LCMS: Anal. Calcd. para C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ : 224; encontrado: 225 (M+H) ⁺ .
Cap-110		LCMS: Anal. Calcd. para C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ : 224; encontrado: 225 (M+H) ⁺ .

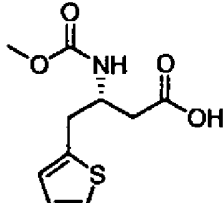
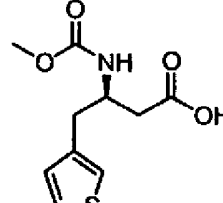
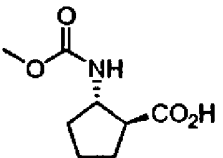
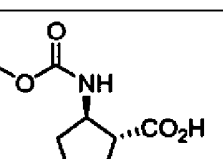
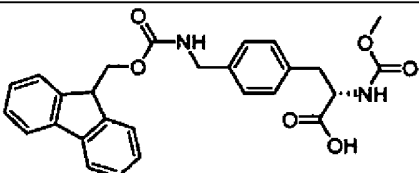
Cap	Estrutura	LCMS
Cap-111		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{12}H_{16}NO_8P$: 333; encontrado: 334 (M+H) ⁺ .
Cap-112		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{13}H_{14}N_2O_4$: 262; encontrado: 263 (M+H) ⁺ .
Cap-113		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{16}H_{19}NO_5$: 329; encontrado: 330 (M+H) ⁺ .
Cap-114		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 4,82 – 4,84 (m, 1H), 4,00 – 4,05 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,56 (s, 1, 2H)
Cap-115		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 5,13 (s, 1, 1H), 4,13 (s, 1, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,61 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 1,28 (d, J = 9,1 Hz, 3H).

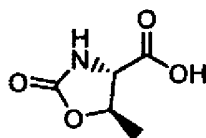
Cap	Estrutura	LCMS
Cap-116	 Preparada a partir de ácido cis-4-aminociclohexano carboxílico e acetaldeído usando um similar procedimento descrito para a síntese de Cap-2. O sal de HCl bruto foi passado através de MCX (lavagem com MeOH/H₂O/CH₂Cl₂; eluição com 2 N NH₃/MeOH) para propiciar um óleo, que foi dissolvido em CH₃CN/H₂O e liofilizada para propiciar um sólido de cor ocre.	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 (set, J = 7,0 Hz, 1H), 0,95 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

Cap-117 a Cap-123

Para a preparação de Cap-117 a Cap-123 os aminoácidos Boc foram obtidos a partir de fontes comerciais e foram desprotegidos pelo tratamento com 25 % de TFA em CH₂Cl₂. Após a reacção estar completa como foi julgado por LCMS os solventes foram removidos a vácuo e o correspondente sal de TFA do aminoácido foi carbamoilado com cloroformato de metilo de acordo com o procedimento descrito para Cap-51.

Cap	Estrutura	LCMS
Cap-117		LCMS: Anal. Calcd. para C ₁₂ H ₁₅ NO ₄ : 237; encontrado: 238 (M+H) ⁺ .
Cap-118		LCMS: Anal. Calcd. para C ₁₀ H ₁₃ NO ₄ S: 243; encontrado: 244 (M+H) ⁺ .

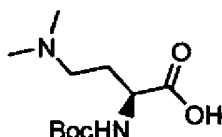
Cap	Estrutura	LCMS
Cap-119		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{10}H_{13}NO_4S$: 243; encontrado: 244 (M+H) ⁺ .
Cap-120		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{10}H_{13}NO_4S$: 243; encontrado: 244 (M+H) ⁺ .
Cap-121		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 4,06–4,16 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,43 (s, 1H), 2,82 e 2,66 (s, 1, 1H), 1,86–2,10 (m, 3H), 1,64–1,76 (m, 2H), 1,44–1,53 (m, 1H).
Cap-122		Perfil de ¹ HNMR é similar a esse do seu enantiômero, Cap-121.
Cap-123		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{27}H_{26}NO_6$: 474; encontrado: 475 (M+H) ⁺ .

Cap-124

O sal cloridrato de éster terc-butílico de L-treonina foi carbamoilado de acordo com o procedimento para Cap- 51. A mistura de reacção bruta foi acidificada com 1N HCl até pH ~1 e a mistura foi extraída com EtOAc (2X50 ml). As fases orgânicas combinadas foram concentradas a vácuo para dar um óleo incolor que solidificou ao deixar em repouso. A

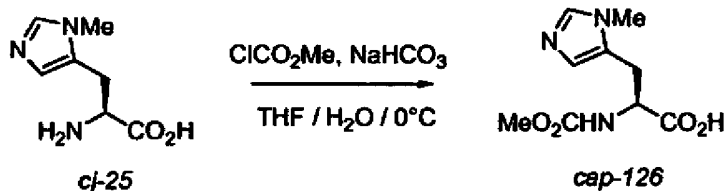
camada aquosa foi concentrada a vácuo e a mistura resultante de produto e sais inorgânicos foi triturada com EtOAc-CH₂Cl₂-MeOH (1:1:0,1) e então a fase orgânica foi concentrada a vácuo para dar um óleo incolor que foi mostrado por LCMS como sendo o produto desejado. Ambas as colheitas foram combinadas para dar 0,52 g de um sólido. ¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4,60 (m, 1H), 4,04 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 1,49 (d, J = 6,3 Hz, 3H). LCMS: Anal. Calcd. para C₅H₇NO₄:145; encontrado: 146 (M+H)⁺.

Cap-125



A uma suspensão de Pd(OH)₂, (20 %, 100 mg), aquoso formaldeído (37 % em peso, 4 ml), ácido acético, (0,5 ml) em metanol (15 ml) foi adicionado ácido (S)-4-amino-2-(terc-butoxicarbonilamino)butanóico (1 g, 4,48 mmol). A reacção foi purgada diversas vezes com hidrogénio e foi agitada durante a noite com um balão de hidrogénio a temp ambiente. A mistura de reacção foi filtrada através de uma almofada de terra diatomácea (Celite®, e o componente volátil foi removido a vácuo. O material bruto resultante foi usado como tal para a seguinte etapa. LC/MS: Anal. Calcd. para C₁₁H₂₂N₂O₄: 246; encontrado: 247 (M+H)⁺.

Cap-126

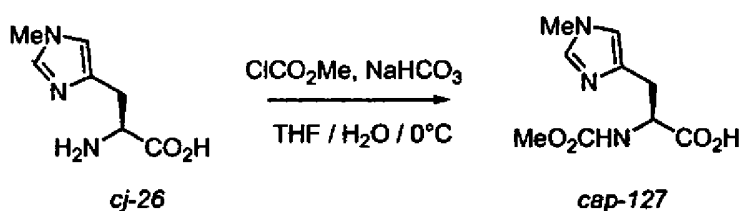


Este procedimento é uma modificação desse usado para preparar Cap-51. A uma suspensão de 3-metil-L-histidina (0,80 g, 4,70 mmol) em THF (10 ml) e H₂O (10 ml) a 0 °C foi adicionado NaHCO₃ (0,88 g, 10,5 mmol). A mistura resultante foi tratada com ClCO₂Me (0,40 ml, 5,20 mmol) e a mistura

deixada a agitar a 0 °C. Após agitação durante cerca de 2 h LCMS não mostrou nenhum material de partida restante. A reacção foi acidificada até pH 2 com 6 N HCl.

Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo foi suspenso em 20 ml de 20 % de MeOH em CH₂Cl₂. A mistura foi filtrada e concentrada para dar uma espuma amarela clara (1,21 g,). LCMS e ¹H RMN mostraram o material como sendo uma mistura 9:1 do éster metílico e o produto desejado. Este material foi absorvido em THF (10 ml) e H₂O (10 ml), arrefecido até 0 °C e LiOH (249,1 mg, 10,4 mmol) foi adicionado. Após agitação cerca de 1 h LCMS não mostrou nenhum éster restante. Portanto, a mistura foi acidificada com 6N HCl e os solventes removidos a vácuo. LCMS e ¹H RMN confirmam a ausência do éster. O composto do título foi obtido como seu sal de HCl contaminado com sais inorgânicos (1,91 g, >100 %). O composto foi usado como tal em etapas subsequentes sem purificação adicional. ¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) 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 obscurecido pelo solvente), 3,12 (dd, J = 9,0,15,6 Hz, 1H). LCMS: Anal. Calcd. para C₉H₁₃N₃O₄: 227,09; encontrado: 228,09 (M+H)+.

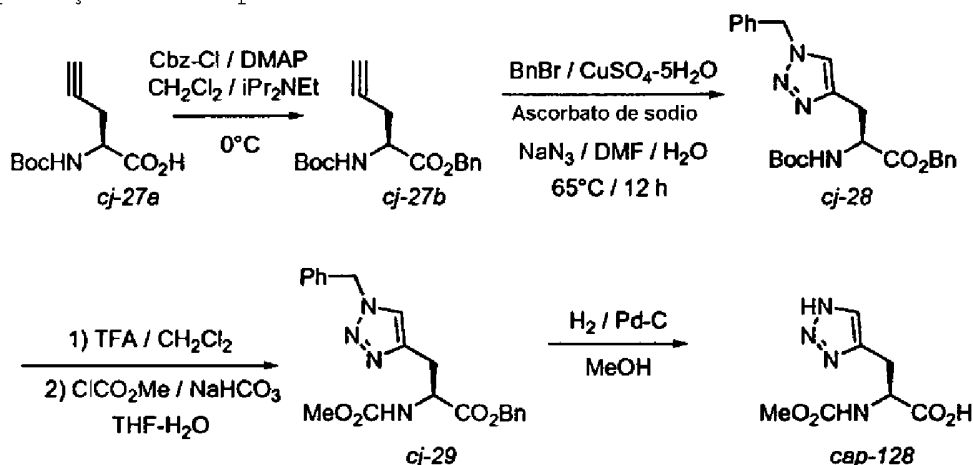
Cap-127



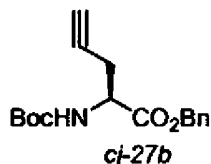
Cap-127 foi preparado de acordo com o método para Cap-126 acima partindo de ácido (S)-2-amino-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanóico (1,11 g, 6,56 mmol), NaHCO₃ (1,21 g, 14,4 mmol) e ClCO₂Me (0,56 ml, 7,28 mmol). O composto do título foi obtido como seu sal de HCl (1,79 g, >100 %) contaminado com sais inorgânicos. LCMS e ¹H RMN mostraram a presença de cerca de 5 % do éster metílico. A mistura bruta

foi usada como tal sem purificação adicional. $^1\text{HNMR}$ (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. para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$: 227,09; encontrado: 228 (M+H)+.

Preparação de Cap-128

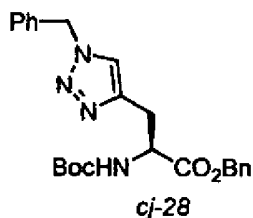


Etapa 1. Preparação de (S)-benzil 2-(terc-butoxicarbonilamino)pent-4-inoato (cj-27b).



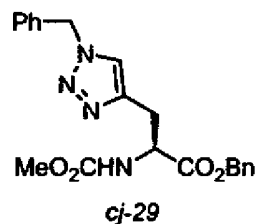
A uma solução de cj-27a (1,01 g, 4,74 mmol), DMAP (58 mg, 0,475 mmol) e $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1,7 ml, 9,8 mmol) em CH_2Cl_2 (100 ml) a 0°C foi adicionado Cbz-Cl (0,68 ml, 4,83 mmol). A solução foi deixada a agitar durante 4 h a 0°C , lavada (EM KHSO_4 , salmoura), seca (Na_2SO_4), filtrada, e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (TLC 6:1 hex:EtOAc) para dar o composto do título (1,30 g, 91 %) como um óleo incolor. $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (s, 5H), 5,35 (d, 1, 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. para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: 303; encontrado: 304 (M+H)+.

Etapa 2. Preparação de (S)-benzil 3-(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoato (cj-28).



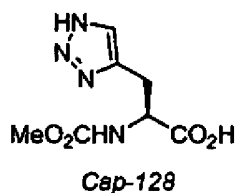
A uma mistura de (S)-benzil 2-(terc-butoxicarbonilamino)pent-4-inoato (0,50 g, 1,65 mmol), ascorbato de sódio (0,036 g, 0,18 mmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,022 g, 0,09 mmol) e NaN_3 (0,13 g, 2,1 mmol) em $\text{DMF-H}_2\text{O}$ (5 ml, 4:1) a rt foi adicionado BnBr (0,24 ml, 2,02 mmol) e a mistura foi aquecida até 65°C . Após 5h LCMS indicou conversão baixa. Uma porção adicional de NaN_3 (100 mg) foi adicionada e o aquecimento foi continuado durante 12h. A reacção foi vertida em EtOAc e H_2O e agitada. As camadas foram separadas e a camada aquosa extraída 3x com EtOAc e as fases orgânicas combinadas lavadas (H_2O x3, salmoura), secas (Na_2SO_4), filtradas, e concentradas. O resíduo foi purificado por flash (Biotage, 40+M 0-5 % de MeOH em CH_2Cl_2 ; TLC 3 % de MeOH em CH_2Cl_2) para propiciar um óleo amarelo claro que solidificou ao deixar em repouso (748,3 mg, 104 %). O RMN foi consistente com o produto desejado, mas sugere a presença de DMF. O material foi usado como tal sem purificação adicional. ^1H NMR (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. para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$: 436; encontrado: 437 (M+H)+.

Etapa 3. Preparação de (S)-benzil 3-(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(metoxycarbonilamino)propanoato (cj-29).



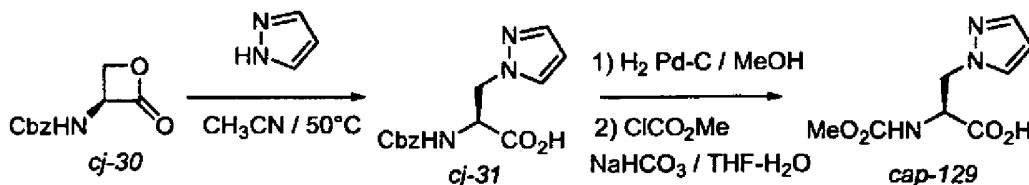
Uma solução de (S)-benzil 3-(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoato (0,52 g, 1,15 mmol) em CH_2Cl_2 foi adicionado TFA (4 ml). A mistura foi deixada a agitar a temperatura ambiente durante 2h. A mistura foi concentrada a vácuo para dar um óleo incolor que solidificou ao deixar em repouso. Este material foi dissolvido em THF- H_2O e arrefecido até 0 °C. NaHCO_3 sólido (0,25 g, 3,00 mmol) foi adicionado seguido por ClCO_2Me (0,25 ml, 3,25 mmol). Após agitação durante 1,5h a mistura foi acidificada até pH ~2 com 6N HCl e então vertida em H_2O -EtOAc. As camadas foram separadas e a fase aq extraída 2x com EtOAc. As camadas org combinadas foram lavadas (H_2O , salmoura), secas (Na_2SO_4), filtradas, e concentradas a vácuo para dar um óleo incolor (505,8 mg, 111 %, RMN sugeriu a presença de uma impureza não identificada) que solidificou enquanto se mantinha na bomba. O material foi usado como tal sem purificação adicional. $^1\text{HNMR}$ (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. para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$: 394; encontrado: 395 (M+H)+.

Etapa 4. Preparação de ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanóico (Cap-128).

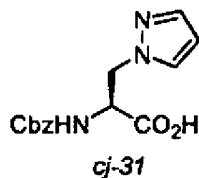


(S)-benzil 3-(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(metoxycarbonilamino)propanoato (502 mg, 1,11 mmol) foi hidrogenado na presença de Pd-C (82 mg) em MeOH (5 ml) a pressão atmosférica durante 12h. A mistura foi filtrada através de terra diatomácea (Celite®) e concentrada a vácuo. Ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanóico foi obtido como uma goma incolor (266 mg, 111 %) que foi contaminada com cerca de 10 % do éster metílico. O material foi usado como tal sem purificação adicional. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,78 (s, 1, 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. para C₇H₁₀N₄O₄:214; encontrado: 215 (M+H)+.

Preparação de Cap-129



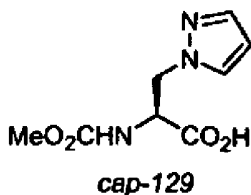
Etapa 1. Preparação de ácido (S)-2-(benziloxycarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanóico (cj-31).



Uma suspensão de (S)-benzil 2-oxooxetan-3-ilcarbamato (0,67 g, 3,03 mmol), e pirazol (0,22 g, 3,29 mmol) em CH₃CN (12 ml) foi aquecida a 50 °C durante 24h. A mistura foi

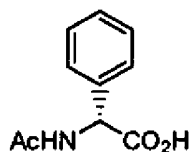
arrefecida até rt durante a noite e o sólido filtrado para propiciar ácido (S)-2-(benziloxycarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanóico (330,1 mg). O filtrado foi concentrado a vácuo e então triturado com uma quantidade pequena de CH₃CN (cerca de 4 ml) para propiciar uma segunda colheita (43,5 mg). Rendimento total 370,4 mg (44 %). m.p. 165,5-168 C. litm.p. 168,5 - 169,5 [Vederas et al. J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 7105;]. ¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) 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. para C₁₄H₁₅N₃O₄: 289; encontrado: 290 (M+H)+.

Etapa 2. Preparação de (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanóico ácido (Cap-129).

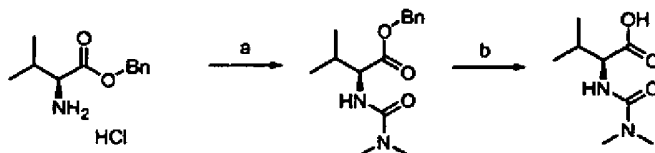


Ácido (S)-2-(benziloxycarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanóico (0,20 g, 0,70 mmol) foi hidrogenado na presença de Pd-C (45 mg) em MeOH (5 ml) a pressão atmosférica durante 2h. O produto pareceu ser insolúvel em MeOH, portanto a mistura de reacção foi diluída com 5 ml H₂O e poucas gotas de 6N HCl. A solução homogênea foi filtrada através de terra diatomácea (Celite®), e o MeOH removido a vácuo. A solução restante foi congelada e liofilizada para dar uma espuma amarela (188,9 mg). Este material foi suspenso em THF-H₂O (1:1, 10 ml) e então arrefecido até 0°C. À mistura fria foi adicionado NaHCO₃ (146,0 mg, 1,74 mmol) cuidadosamente (evolução de CO₂). Após a evolução de gás ter cessado (cerca de 15 min) ClCO₂Me (0,06 ml, 0,78 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura foi deixada a agitar durante 2h e foi acidificada até pH ~2 com 6N HCl e vertida em EtOAc. As camadas foram separadas e a fase aquosa extraída com EtOAc (x5). As

camadas orgânicas combinadas foram lavadas (salmoura), seca (Na_2SO_4), filtradas, e concentradas para dar o composto do título como um sólido incolor (117,8 mg, 79 %). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,04 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,19 (t ap, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,47 (dd, $J = 3,0, 12,9$ Hz, 1H), 4,29 – 4,41 (m, 2H), 3,48 (s, 3H). LCMS: Anal. Calcd. para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$: 213; encontrado: 214 (M+H)+.

Cap-130

Cap-130 foi preparado por acilação de (R)-fenilglicina comercialmente disponível análoga ao procedimento dado em: Calmes, M.; Daunis, J.; Jacquier, R; Verducci, J. Tetrahedron, 1987, 43(10), 2285.

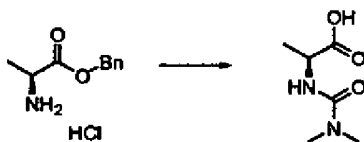
Cap-131

Etapa a: Cloreto de dimetilcarbamoilo (0,92 ml, 10 mmol) foi adicionado lentamente a uma solução de cloridrato de (S)-benzil 2-amino- 3-metilbutanoato (2,44 g; 10 mmol) e base de Hunig (3,67 ml, 21 mmol) em THF (50 ml). A suspensão branca resultante foi agitada a temperatura ambiente durante a noite (16 horas) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido em partições entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO_4), filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O óleo amarelo resultante foi purificado por cromatografia flash, eluindo com acetato de etilo:hexanos (1:1). Fracções colhidas foram concentradas sob vácuo que proporcionou 2,35 g (85 %) de óleo claro. ^1H RMN (300 MHz,

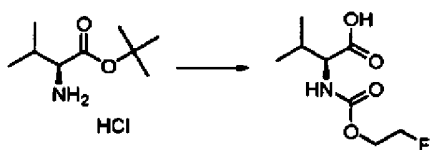
DMSO- d_6) δ ppm 0,84 (d, J = 6,95 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,59 Hz, 3H), 1,98-2,15 (m, 1H), 2,80 (s, 6H), 5,01-5,09 (m, J = 12,44 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 12,44 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 8,05 Hz, 1H), 7,26-7,42 (m, 5H). LC (Cond. 1): RT = 1,76 min; MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{16}H_{22}N_2O_3$: 279,17; encontrado 279,03.

Etapa b: a uma solução em MeOH (50 ml) do intermediário preparado acima (2,35 g; 8,45 mmol) foi adicionado Pd/C (10 %; 200 mg) e a suspensão preta resultante foi borbulhada com N_2 (3x) e colocada para a reacção a 1 atm de H_2 . A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite e filtrada através de um filtro de microfibras para remover o catalisador. A solução clara resultante foi então concentrada sob pressão reduzida para obter 1,43 g (89 %) de Cap-131 como uma espuma branca, que foi usada sem purificação adicional. 1H RMN (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. para $[M+H]^+$ $C_8H_{17}N_2O_3$: 189,12; encontrado 189,04.

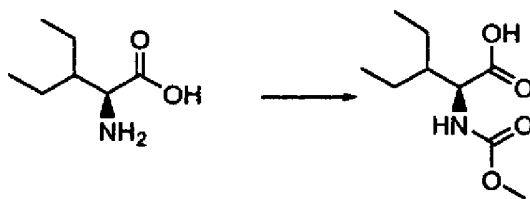
Cap-132



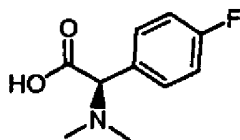
Cap-132 foi preparada a partir de cloridrato de (S)-benzil 2-aminopropanoato de acordo com o método descrito para Cap-131. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,27 (d, J = 7,32 Hz, 3H), 2,80 (s, 6H), 4,06 (qt, 1H), 6,36 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 12,27 (s, 1H). LC (Cond. 1): RT = 0,15 min; MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_6H_{13}N_2O_3$: 161,09; encontrado 161,00.

Cap-133

Cap-133 foi preparada a partir de cloridrato de (S)-terc-butil 2-amino-3-metilbutanoato e cloroformato de 2-fluoroetilo de acordo com o método descrito para Cap-47, ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,87 (t, $J = 6,71$ Hz, 6H), 1,97-2,10 (m, 1H), 3,83 (dd, $J = 8,3$ 9, 5,95 Hz, 1 H), 4,14-4,18 (m, 1 H), 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).

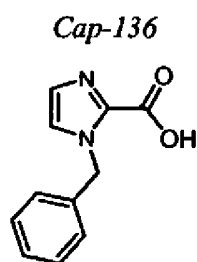
Cap-134

Cap-134 foi preparada a partir de (S)-dietil alanina e cloroformato de metilo de acordo com o método descrito para Cap-51. ^1H RMN (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. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_4$: 204,12; encontrado 204,02.

Cap-135

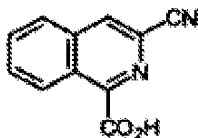
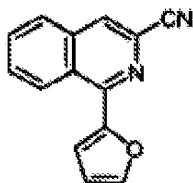
Uma solução de ácido D-2-amino-(4-fluorofenil) acético (338 mg, 2,00 mmol), 1NHCl em dietil éter (2,0 ml, 2,0 mmol) e formalina (37 %, 1 ml) em metanol (5 ml) foi

submetida a hidrogenação em balão ao longo de 10 % de paládio em carbono (60 mg) durante 16 h a 25 °C. A mistura foi então filtrada através de Celite para propiciar o sal de HCl de Cap-135 como uma espuma branca (316 mg, 80 %). ^1H RMN (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 s l, 3H), 2,63 (v s l, 3H); $R_t = 0,19$ min (Cond.-MS-W5); 95 % homogeneity index; LRMS: Anal. Calcd. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FNO}_2$: 198,09; encontrado: 198,10.

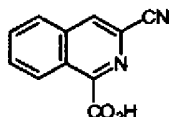


A uma suspensão arrefecida (-50 °C) de 1-benzil-1H-imidazol (1,58 g, 10,0 mmol) em dietil éter anidro (50 ml) sob azoto foi adicionado n-butil lítio (2,5 M em hexanos, 4,0 ml, 10,0 mmol) gota a gota. Após ser agitado durante 20 min a - 50 °C, dióxido de carbono seco (passado através de Drierite) foi borbulhado na mistura de reacção durante 10 min antes de ser deixado a aquecer até 25 °C. O precipitado pesado que formou na adição de dióxido de carbono à mistura de reacção foi filtrada para produzir um sólido branco higroscópico que foi absorvido em água (7 ml), acidificado até pH = 3, arrefecido, e induzido a cristalizar com raspagem. A filtração deste precipitado deu um sólido branco que foi suspenso em metanol, tratado com 1N HCl/dietil éter (4 ml) e concentrado a vácuo. A liofilização do resíduo a partir de água (5 ml) propiciou o sal de HCl de Cap-136 como um sólido branco (817 mg, 40 %). ^1H RMN (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 % de índice de homogeneidade; LRMS: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: 203,08; encontrado:

203,11.

Cap-137**Cap-137, etapa a**

Uma suspensão de 1-cloro-3-cianoisoquinolina (188 mg, 1,00 mmol; preparada de acordo com o procedimento no documento WO 2003/ 099274) (188 mg, 1,00 mmol), fluoreto de cézio (303,8 mg, 2,00 mmol), dicloreto de bis(tri-terc-butilfosfina)paládio (10 mg, 0,02 mmol) e 2-(tributilstannil)furano (378 ml, 1,20 mmol) em dioxano anidro (10 ml) sob azoto foi aquecida a 80 °C durante 16 h antes de ter sido arrefecida até 25 °C e tratada com solução de fluoreto de potássio saturado, aquoso com agitação vigorosa durante 1 h. A mistura foi dividida em partições entre acetato de etilo e água e a fase orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. Purificação do resíduo em sílica gel (eluição com 0 % a 30 % de acetato de etilo/hexanos) propiciou Cap-137, etapa a como um sólido branco que foi usado como tal (230 mg, 105 %). R_t = 1,95 min (Cond.-MS-W2); 90 % de índice de homogeneidade; LRMS: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₄H₈N₂O: 221,07; encontrado: 221,12.

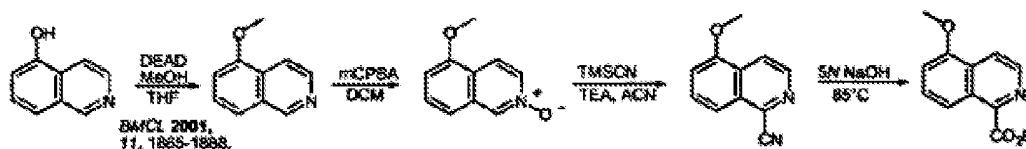
Cap-137

A uma suspensão de Cap 137, etapa a, (110 mg, 0,50 mmol) e periodato de sódio (438 mg, 2,05 mmol) em

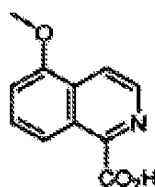
tetracloreto de carbono (1 ml), acetonitrilo (1 ml) e água (1,5 ml) foi adicionado tricloreto de ruténio hidratado (2 mg, 0,011 mmol). A mistura foi agitada a 25 °C durante 2 h e então dividida em partições entre diclorometano e água. A camada aquosa foi separada, extraída duas vezes mais com diclorometano e os extractos de diclorometano combinados foram secos em Na₂SO₄, filtrados e concentrados. A trituração do resíduo com hexanos propiciou Cap-137 (55 mg, 55 %) como um sólido de cor acinzentada. R_t = 1,10 min (Cond.-MS-W2); 90 % de índice de homogeneidade; LCMS: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₁H₈N₂O₂:200,08; encontrado: 200,08.

Caps 138 a 158

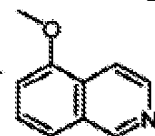
Estratégia de Síntese. Método A.



Cap-138



Cap-138, etapa a

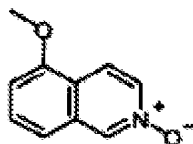


A uma suspensão agitada de 5-hidroxisoquinolina (preparada de acordo com o procedimento no documento WO 2003/ 099274) (2,0 g, 13,8 mmol) e trifenilfosfina (4,3 g, 16,5 mmol) em tetrahydrofurano seco (20 ml) foi adicionado metanol seco (0,8 ml) e azodicarboxilato de dietilo (3,0 ml, 16,5 mmol) em porções. A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 20 h antes de foi diluída com

acetato de etilo e lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi pré-absorvido em sílica gel e purificado (eluição com 40 % de acetato de etilo/hexanos) para propiciar Cap-138, etapa a como um sólido amarelo claro (1,00 g, 45 %). ^1H RMN (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 % de índice de homogeneidade;

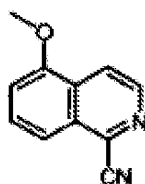
LCMS: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}$: 160,08; encontrado 160,10.

Cap-138, etapa b



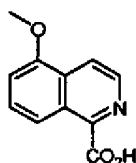
A uma solução agitada de Cap 138, etapa a (2,34 g, 14,7 mmol) em diclorometano anidro (50 ml) a temperatura ambiente foi adicionado ácido meta-cloroperbenzóico (77 %, 3,42 g, 19,8 mmol) numa porção. Após ser agitado durante 20 h, carbonato de potássio em pó (2,0 g) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 1 h a temperatura ambiente antes de ter sido filtrada e concentrada para propiciar Cap-138, etapa b como um sólido amarelo pálido que foi suficientemente puro para levar adiante (2,15 g, 83,3 %). ^1H RMN (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 % de índice de homogeneidade; LCMS: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_2$: 176,07; encontrado: 176,0.

Cap-138, etapa c



A uma solução agitada de Cap 138, etapa b (0,70 g, 4,00 mmol) e trietilamina (1,1 ml, 8,00 mmol) em acetonitrilo seco (20 ml) a temperatura ambiente sob azoto foi adicionado trimetilsililcianida (1,60 ml, 12,00 mmol). A mistura foi aquecida a 75 °C durante 20 h antes de ter sido arrefecida até temperatura ambiente, diluída com acetato de etilo e lavada com saturado bicarbonato de sódio solução e salmoura antes de secar em Na₂SO₄ e concentração com solvente. O resíduo foi submetido a cromatografia flash em sílica gel (eluição com 5 % de acetato de etilo/hexanos) a 25 % de acetato de etilo/hexanos para propiciar Cap-138, etapa c (498,7 mg) como um sólido cristalino branco juntamente com 223 mg de adicional Cap-138, etapa c recuperado a partir do filtrado. ¹H RMN (CDCl₃, 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 % de índice de homogeneidade; LCMS: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₁H₉N₂O: 185,07; encontrado: 185,10.

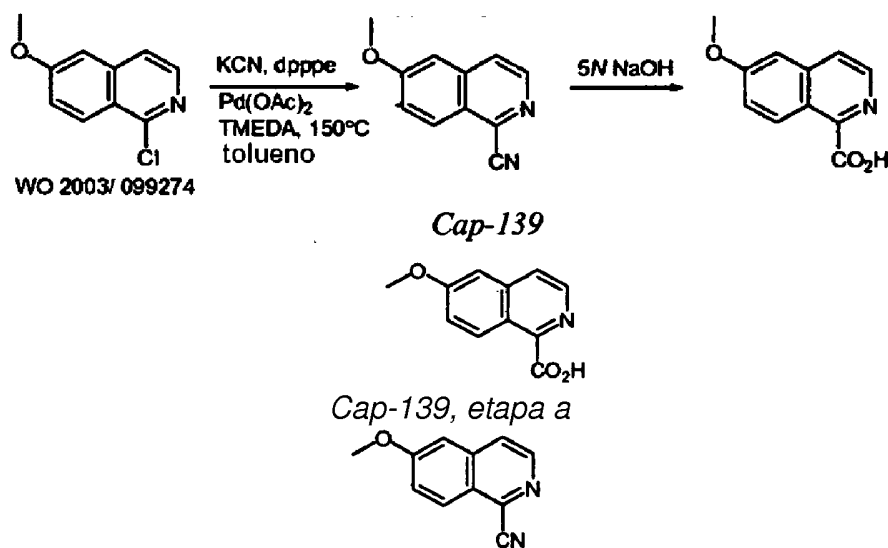
Cap-138



Cap-138, etapa c (0,45 g, 2,44 mmol) foi tratada com solução de hidróxido de sódio a 5N (10 ml) e a suspensão resultante foi aquecida a 85°C durante 4 h, arrefecida até 25°C, diluída com diclorometano e acidificada com ácido clorídrico a 1N. A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca em Na₂SO₄, concentrada até % em volume e filtrada para propiciar Cap-138 como um sólido amarelo

(0,44 g, 88,9 %). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13,6 (s 1, 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 % de índice de homogeneidade; LCMS: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}_3$: 204,07; encontrado: 204,05.

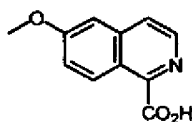
Estratégia de Síntese. Método B (derivado de Tetrahedron Letters, 2001, 42, 6707).



A um frasco de parede espessa de tampa de rosca contendo uma suspensão desgaseificada com árgon de 1-cloro-6-metoxiisoquinolina (1,2 g, 6,2 mmol; preparada de acordo com o procedimento no documento WO 2003/ 099274), cianida de potássio (0,40 g, 6,2 mmol), 1,5-bis(difenilfosfino)pentano (0,27 g, 0,62 mmol) e acetato de paládio (II) (70 mg, 0,31 mmol) em tolueno anidro (6 ml) foi adicionado N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (0,29 ml, 2,48 mmol). O frasco foi vedado, aquecido a 150 °C durante 22 h e então deixado arrefecer até 25 °C. A mistura de reacção foi diluída com acetato de etilo, lavada com água e salmoura, seca em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado em sílica gel eluindo com 5 % de acetato de etilo/hexanos a 25 % de acetato de etilo/hexanos para propiciar Cap-139, etapa a como um sólido branco (669,7

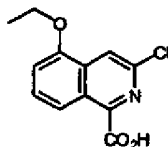
mg). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,54 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,41–7,39 (m, 1H), 7,13 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H); $R_t = 1,66$ min (Cond.-D1); 90 % de índice de homogeneidade; LCMS: Anal. Calc. for $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}$: 185,07; encontrado: 185,20.

Cap-139

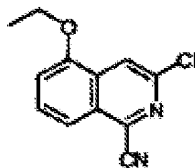


Cap-139 foi preparada a partir da hidrólise básica de Cap-138, etapa a com 5N NaOH de acordo com o procedimento descrito para Cap 138. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,63 (vs 1, 1H), 8,60 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 9,3, 2,5$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H); $R_t = 0,64$ min (Cond.-D1); 90 % de índice de homogeneidade; LCMS: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}_3$: 204,07; encontrado: 204,05.

Cap-140

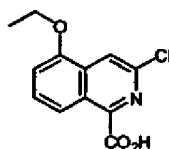


Cap-140, etapa a

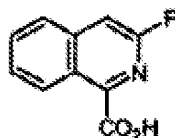
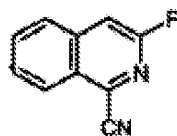


A uma mistura agitada vigorosamente de 1,3-dicloro-5-etoxiisoquinolina (482 mg, 2,00 mmol; preparada de acordo com o procedimento no documento WO 2005/051410), acetato de paládio (II) (9 mg, 0,04 mmol), carbonato de sódio (223 mg, 2,10 mmol) e 1,5-bis(difenilfosfino)pentano (35 mg, 0,08 mmol) em dimetilacetamida seca (2 ml) a 25 °C sob azoto foi adicionada N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (60 ml, 0,40 mmol). Após 10 min, a mistura foi aquecida até 150 °C, e

então uma solução stock de cianidrina de acetona (preparada a partir de 457 ml de cianidrina de acetona em 4,34 ml de DMA) foi adicionada em porções de 1 ml ao longo de 18 h usando uma bomba de seringa. A mistura foi então dividida em partições entre acetato de etilo e água e a camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado em sílica gel eluindo com 10 % de acetato de etilo/hexanos a 40 % de acetato de etilo/hexanos para propiciar Cap-140, etapa a como um sólido amarelo (160 mg, 34 %). $R_t = 2,46$ min (Cond.-MS-W2); 90 % de índice de homogeneidade; LCMS: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$: 233,05; encontrado: 233,08.

Cap-140

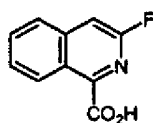
Cap-140 foi preparado pela hidrólise ácida de Cap-140, etapa a com 12N HCl como é descrito no procedimento para a preparação de Cap 141, descrito a seguir. $R_t = 2,24$ min (Cond.-MS-W2); 90 % de índice de homogeneidade; LCMS: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClNO}_3$: 252,04; encontrado: 252,02.

Cap-141**Cap-141, etapa a**

Cap-141, etapa a foi preparado a partir de 1-bromo-3-fluoroisoquinolina (preparada a partir de 3-amino-1-bromoisoquinolina usando o procedimento delineado em J. Med

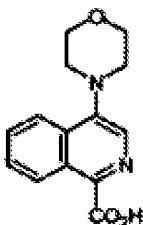
Chem. 1970, 13, 613) como é descrito no procedimento para a preparação de Cap- 140, etapa a (vide supra) ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,83 (t, $J = 7,63$ Hz, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,55 (s, 1H); $R_t = 1,60$ min (Cond.-D1); 90 % de índice de homogeneidade; LCMS: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{FN}_2$: 173,05; encontrado: 172,99.

Cap-141

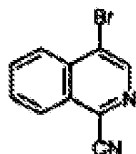


Cap-141, etapa a (83 mg, 0,48 mmol) foi tratado com 12N HCl (3 ml) e a suspensão resultante foi aquecida a 80 °C durante 16 h antes de ter sido arrefecida até temperatura ambiente e diluída com água (3 ml). A mistura foi agitada durante 10 min e então filtrada para propiciar Cap-141 como um sólido branco pérola (44,1 mg, 47,8 %). O filtrado foi diluído com diclorometano e lavado com salmoura, seco em Na_2SO_4 , e concentrado para propiciar Cap-141 adicional que foi suficientemente puro para ser levado adiante directamente (29,30 mg, 31,8 %). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 14,0 (s 1, 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 % de índice de homogeneidade; LCMS: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{FNO}_2$: 192,05; encontrado: 191,97.

Cap-142

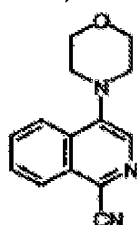


Cap-141, etapa a

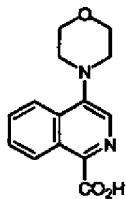


Cap-142, etapa a foi preparado a partir de N-óxido de 4-bromoisquinolina como é descrito no procedimento de duas etapas para a preparação de Cap-138, etapas b e c. $R_t = 1,45$ min (Cond.-MS-W1); 90 % de índice de homogeneidade; LCMS: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_6BrN_2$: 232,97; encontrado: 233,00.

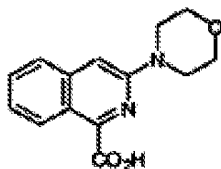
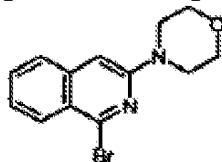
Cap-142, etapa b



A uma suspensão desgaseificada com argon de Cap-142, etapa a (116 mg, 0,50 mmol), fosfato de potássio tribásico (170 mg, 0,80 mmol), acetato de paládio (II) (3,4 mg, 0,015 mmol) e 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (11 mg, 0,03 mmol) em tolueno anidro (1 ml) foi adicionada morfolina (61 ml, 0,70 mmol). A mistura foi aquecida a 100 °C durante 16 h, arrefecida até 25 °C e filtrada através de terra diatomácea (Celite®). A purificação do resíduo em sílica gel, eluindo com 10 % a 70 % de acetato de etilo/hexanos propiciou Cap-142, etapa b (38 mg, 32 %) como um sólido amarelo, que foi levado adiante directamente. $R_t = 1,26$ min (Cond.-MS-W1); 90 % de índice de homogeneidade; LCMS: Anal. Calc. para $[N1+H]^+$ $C_{14}H_{14}N_3O$: 240,11; encontrado: 240,13.

Cap-142

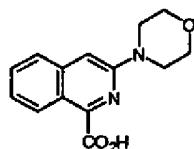
Cap-142 foi preparado a partir de Cap-142, etapa b com hidróxido de sódio a 5N como é descrito no procedimento para Cap 138. $R_t = 0,72$ min (Cond.-MS-W1); 90 % de índice de homogeneidade; LCMS: Anal. Calc. para $[M+H]^+C_{14}H_{15}N_2O_3$: 259,11; encontrado: 259,08.

Cap-143**Cap-143, etapa a**

A uma solução agitada de 3-amino-1-bromoisoquinolina (444 mg, 2,00 mmol) em anidro dimetilformamida (10 ml) foi adicionado hidreto de sódio (60 %, não lavado, 96 mg, 2,4 mmol) numa porção. A mistura foi agitada a 25 °C durante 5 min antes de 2-bromoetil éter (90 %, 250 ml, 2,00 mmol) ter sido adicionado. A mistura foi agitada adicionalmente a 25 °C durante 5 h e a 75 °C durante 72 h antes de ter sido arrefecida até 25 °C, extinta com solução de cloreto de amónio saturado e diluída com acetato de etilo. A camada orgânica foi separada, lavada com água e salmoura, seca em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. A purificação do resíduo em sílica gel eluindo com 0 % a 70 % de acetato de etilo/hexanos propiciou Cap- 143, etapa a como um sólido

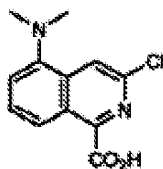
amarelo (180 mg, 31 %). $R_t = 1,75$ min (Cond.-MS-W1); 90 % de índice de homogeneidade; LCMS: Anal. Calc. para $[M+H]^+ C_{13}H_{14}BrN_2O$: 293,03; encontrado: 293,04.

Cap-143

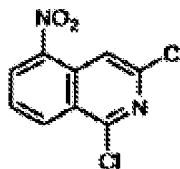


A uma solução fria (-60 °C) de Cap-143, etapa a (154 mg, 0,527 mmol) em tetrahidrofurano anidro (5 ml) foi adicionada uma solução de n-butillítio em hexanos (2,5 M, 0,25 ml, 0,633 mmol). Após 10 min, dióxido de carbono seco foi borbulhado na mistura de reacção durante 10 min antes de ter sido extinta com 1N HCl e deixada que aquecesse até 25 °C. A mistura foi então extraída com diclorometano (3 x 30 ml) e os extractos orgânicos combinados foram concentrados a vácuo. A purificação do resíduo por um HPLC de fase reversa (MeOH/água/TFA) propiciou Cap-143 (16 mg, 12 %). $R_t = 1,10$ min (Cond.-MS-W1); 90 % de índice de homogeneidade; LCMS: Anal. Calc. para $[M+H]^+ C_{14}H_{15}N_2O_3$: 259,11; encontrado: 259,08.

Cap-144



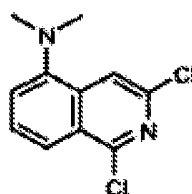
Cap-144, etapa a



1,3-Dicloroisoquinolina (2,75 g, 13,89 mmol) foi adicionada em porções pequenas a uma solução fria (0 °C) de ácido nítrico fumegante (10 ml) e ácido sulfúrico concentrado (10 ml). A mistura foi agitada a 0 °C durante

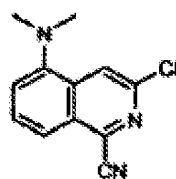
0,5 h antes de ter sido gradualmente aquecida até 25 °C onde se agitou durante 16 h. A mistura foi então vertida num becker contendo gelo picado e água e a suspensão resultante foi agitada durante 1 h a 0 °C antes de ter sido filtrada para propiciar Cap-144, etapa a (2,73 g, 81 %) como um sólido amarelo que foi usado directamente. $R_t = 2,01$ min. (Cond.-D1); 95 % de índice de homogeneidade; LCMS: Anal. Calc. para $[M+H]^+ C_9H_5Cl_2N_2O_2$: 242,97; encontrado: 242,92.

Cap-144, etapa b



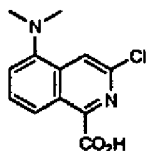
Cap-144, etapa a (0,30 g, 1,23 mmol) foi absorvido em metanol (60 ml) e tratado com óxido de platina (30 mg), e a suspensão foi submetida a hidrogenação de Parr a 7 psi H_2 durante 1,5 h. Então formalina (5 ml) e óxido de platina adicional (30 mg) foram adicionados, e a suspensão foi ressubmetida a hidrogenação de Parr a 45 psi H_2 durante 13 h. Foi então filtrada por sucção através de terra diatomácea (Celite®) e concentrada para reduzir até % em volume. A filtração por sucção do seguinte precipitado propiciou o composto do título como um sólido amarelo que foi submetido a cromatografia flash em sílica gel eluindo com 5 % de acetato de etilo em hexanos a 25 % de acetato de etilo em hexanos para propiciar Cap-144, etapa b (231 mg, 78 %) como um sólido amarelo pálido. $R_t = 2,36$ min (Cond.-D1); 95 % de índice de homogeneidade; 1H RMN (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. para $[M+H]^+ C_{11}H_{11}Cl_2N_2$: 241,03; encontrado: 241,02. HRMS: Anal. Calc. para $[M+H]^+ C_{11}H_{11}Cl_2N_2$: 241,0299; encontrado: 241,0296.

Cap-144, etapa c



Cap-144, etapa c foi preparado a partir de Cap-144, etapa b de acordo com o procedimento descrito para a preparação de Cap-139, etapa a. $R_t = 2,19$ min (Cond.-D1); 95 % de índice de homogeneidade; LCMS: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{11}ClN_3$: 232,06; encontrado: 232,03. HRMS: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{11}ClN_3$: 232,0642; encontrado: 232,0631.

Cap-144

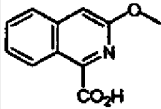
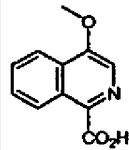
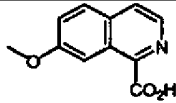
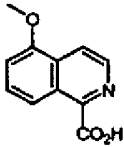


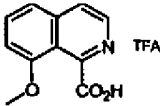
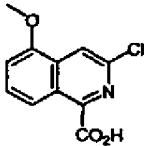
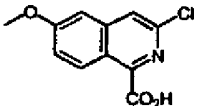
Cap-144 foi preparado de acordo com o procedimento descrito para Cap-141. $R_t = 2,36$ min (Cond.-D1); 90 %; LCMS: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{12}ClN_2O_2$: 238,01; encontrado: 238,09.

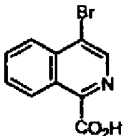
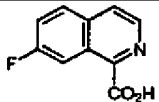
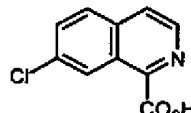
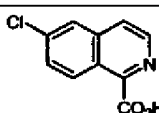
Caps-145 a 162

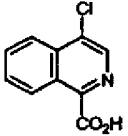
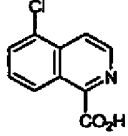
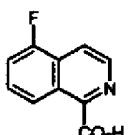
Caps-145 a 162 foram preparados a partir das 1-cloroisoquinolinas apropriadas de acordo com o procedimento descrito para a preparação de Cap-138 (Método A) ou Cap-139 (Método B) a não ser que indicado de outro modo como delineado a seguir.

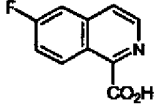
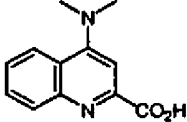
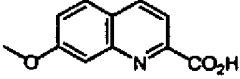
Cap #	Cap	Método	Hidrólise	R_t (LC-Cond.); % de índice de homogeneidade; MS dados
Cap-145	Preparada a partir de 1,3-dicloroisoquinolina comercialmente disponível	B	12N HCl	1,14 min (Cond.-MS-W1); 90 %; LCMS: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_7ClNO_2$: 208,02; encontrado: 208,00.

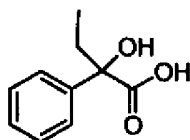
Cap #	Cap	Método	Hidrólise	R _t (LC-Cond.); % de índice de homogeneidade; MS dados
Cap-146	 Preparada a partir de 3-hidroxiisoquinolina comercialmente disponível	A	5N NaOH	1,40 min (Cond.-D1); 95 %; LCMS: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ : 204,07; encontrado: 204,06.
Cap-147	 Preparada a partir de 1-cloro-4-hidroxiisoquinolina comercialmente disponível	B	5N NaOH	0,87 min (Cond.-D1); 95 %; LCMS: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ : 204,07; encontrado: 204,05.
Cap-148	 Preparada a partir de 7-hidroxiisoquinolina comercialmente disponível	A	5N NaOH	0,70 min (Cond.-D1); 95 %; LCMS: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ : 204,07; encontrado: 204,05.
Cap-149	 Preparada a partir de 5-hidroxiisoquinolina comercialmente disponível	A	5N NaOH	0,70 min (Cond.-D1); 95 %; LCMS: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ : 204,07; encontrado: 204,05.

Cap #	Cap	Método	Hidrólise	R _t (LC-Cond.); % de índice de homogeneidade; MS dados
Cap-150	 Preparada a partir de 8-metoxi-1-cloroisoquinolina, que pode ser sintetizado seguindo o procedimento no documento WO 2003/ 099274	A	12N HCl	0,26 min (Cond.-D1); 95%; LCMS: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ : 204,07; encontrado: 204,04.
Cap-151	 Preparada a partir de 5-metoxi-1,3-dicloroisoquinolina, que pode ser sintetizado seguindo o procedimento no documento WO 2005 / 051410.	B	12N HCl	1,78 min (Cond.-D1); 90%; LCMS: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₉ ClNO ₃ : 238,03; encontrado: 238,09.
Cap-152	 Preparada a partir de 6-metoxi-1,3-dicloroisoquinolina comercialmente disponível	B	12N HCl	1,65 min (Cond.-D1); 95%; LCMS.: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₉ ClNO ₃ : 238,00; encontrado: 238,09.

Cap #	Cap	Método	Hidrólise	R _t (LC-Cond.); % de índice de homogeneidade; MS dados
Cap-153	 Preparada a partir de 4-bromoisoquinolina, que pode ser sintetizado seguindo o procedimento no documento WO 2003/ 062241	A	6N HCl	1,18 min (Cond.-MS-W1); 95 %; LCMS: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ BrNO ₂ : 251,97; encontrado: 251,95.
Cap-154	 Preparada a partir de 7-fluoro-1-cloroisoquinolina, que pode ser sintetizado seguindo o procedimento no documento WO 2003/ 099274	B	5N NaOH	0,28 min (Cond.-MS-W1); 90 %; LCMS: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ FNO ₂ : 192,05; encontrado: 192,03.
Cap-155	 Preparada a partir de 1,7-dicloroisoquinolina, que pode ser sintetizado seguindo o procedimento no documento WO 2003/ 099274	B	5N NaOH	0,59 min (Cond.-MS-W1); 90 %; LCMS: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClNO ₂ : 208,02; encontrado: 208,00.
Cap-156	 Preparada a partir de 1,6-dicloroisoquinolina, que pode ser sintetizado seguindo o procedimento no documento WO 2003/099274	B	5N NaOH	0,60 min (Cond.-MS-W1); 90 %; LCMS: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClNO ₂ : 208,02; encontrado: 208,03.

Cap #	Cap	Método	Hidrólise	R _t (LC-Cond.); % de índice de homogeneidade; MS dados
Cap-157	 Preparada a partir de 1,4-dicloroisoquinolina, que pode ser sintetizado seguindo o procedimento no documento WO 2003/ 062241	B	12N HCl	1,49 min (Cond.-D1); 95 %; LCMS: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClNO: 208,02; encontrado: 208,00.
Cap-158	 Preparada a partir de 1,5-dicloroisoquinolina, que pode ser sintetizado seguindo o procedimento no documento WO 2003/ 099274	B	5N NaOH	0,69 min (Cond.-MS-W1); 90 %; LCMS: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClNO ₂ : 208,02; encontrado: 208,01.
Cap-159	 Preparada a partir de 5-fluoro-1-cloroisoquinolina, que pode ser sintetizado seguindo o procedimento no documento WO 2003/ 099274	B	5N NaOH	0,41 min (Cond.-MS-W1); 90 %; LCMS: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ FNO ₂ : 192,05; encontrado: 192,03.

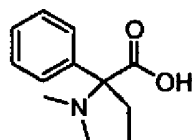
Cap #	Cap	Método	Hidrólise	R _t (LC-Cond.); % de índice de homogeneidade; MS dados
Cap-160	 Preparada a partir de 6-fluoro-1-cloroisoquinolina, que pode ser sintetizado seguindo o procedimento no documento WO 2003/ 099274	B	5N NaOH	0,30 min (Cond.-MS-W1); 90 %; LCMS: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ FNO ₂ : 192,05; encontrado: 192,03.
Cap-161	 Preparada a partir de ácido 4-bromoquinolina-2-carboxílico e dimetilamina (DMSO, 100 °C)			0,70 min (Cond. D1); 95 %; LCMS: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₂ H ₁₃ N ₂ O ₂ : 217,10; encontrado: 217,06.
Cap-162	 Preparada a partir de m-anisidina seguindo o procedimento descrito em J. Hetero. Chem. 1993, 17 e Heterocycles, 2003, 60, 953.			0,65 min (Cond.-M3); 95 %; LCMS: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ : 204,07; encontrado: 203,94.

Cap-163

A uma solução de ácido 2-cetobutírico (1,0 g, 9,8 mmol) em dietil éter (25 ml) foi adicionado brometo de

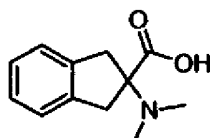
fenilmagnésio (22 ml, 1M em THF) gota a gota. A reacção foi agitada a ~25 °C sob azoto durante 17,5 h. A reacção foi acidificada com 1N HCl e o produto foi extraído com acetato de etilo (3 x 100 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com água seguido por salmoura e seca em MgSO₄. Após concentração a vácuo, um sólido branco foi obtido. O sólido foi recristalizado a partir de hexanos/acetato de etilo para propiciar Cap-163 como agulhas brancas (883,5 mg). ¹H RMN (DMSO- d₆, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 12,71 (s 1, 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 1, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 0,79 (t ap, J = 7,4 Hz, 3H).

Cap-164



Uma mistura de ácido 2-amino-2-fenilbutírico (1,5 g, 8,4 mmol), formaldeído (14 ml, 37 % em água), 1N HCl (10 ml) e 10 % Pd/C (0,5 mg) em MeOH (40 ml) foi exposta a H₂ a 50 psi numa garrafa de Parr durante 42 h. A reacção foi filtrada em Celite e concentrado a vácuo, o resíduo foi absorvido em MeOH (36 ml) e o produto foi purificado com um HPLC de fase reversa (MeOH/H₂O/TFA) para propiciar o sal de TFA de Cap-164 como um sólido branco (1,7 g). ¹H RMN (DMSO- d₆, 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).

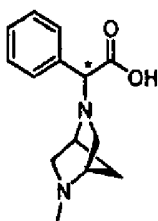
Cap-165



A uma mistura de ácido 2-amino-2-indanocarboxílico (258,6 mg, 1,46 mmol) e ácido fórmico (0,6 ml, 15,9 mmol)

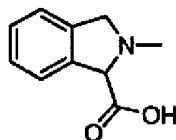
em 1,2-dicloroetano (7 ml) foi adicionado formaldeído (0,6 ml, 37 % em água). A mistura foi agitada a -25 °C durante 15 min então aquecida a 70 °C durante 8h. O componente volátil foi removido a vácuo, e o resíduo foi dissolvido em DMF (14 ml) e purificado por um HPLC de fase reversa (MeOH/H₂O/TFA) para propiciar o sal de TFA de Cap-165 como um óleo viscoso (120,2 mg). ¹H RMN (DMSO-d₆, 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. para [M+H]⁺ C₁₂H₁₆NO₂: 206,12; encontrado: 206,07.

Cap-166a e 166b

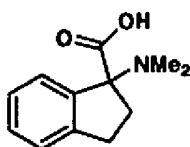


Cap-166a: Diastereómero-1
Cap-166b: Diastereómero-2

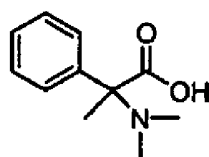
Caps-166a e -166b foram preparados a partir de (1S, 4S)-(+)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (2HBr) de acordo com o método descrito para a síntese de Cap-7a e Cap-7b, com a exceção de que o intermediário éster benzílico foi separado usando um semi-prep Chrialcel OJ coluna, 20 x 250 mm, 10 mm eluindo com mistura 85:15 heptano/ etanol a 10 ml/min de taxa de eluição durante 25 min. Cap-166b: ¹H RMN (DMSO-d₆, 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 1 ap, 1H), 3,16 (s 1 ap, 1H), 2,83 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,27 (s, 3 H), 1,77 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,63 (d, J = 9,8 Hz, 1H). LC/MS: Anal. Calcd. para [M+H]⁺ C₁₄H₁₉N₂O₂: 247,14; encontrado: 247,11.

Cap-167

Uma solução de ácido Boc-1,3-dihidro-2H-isoindol carboxílico racémico (1,0 g, 3,8 mmol) em 20 % de TFA/CH₂Cl₂ foi agitada a -25 °C durante 4h. Todo o componente volátil foi removido a vácuo. Uma mistura do material bruto resultante, formaldeído (15 ml, 37 % em água), 1N HCl (10 ml) e 10 % Pd/C (10 mg) em MeOH foi exposto a H₂ (40 PSI) numa garrafa de Parr durante 23 h. A mistura de reacção foi filtrada em Celite e concentrada a vácuo para propiciar Cap-167 como uma espuma amarela (873,5 mg). ¹H RMN (DMSO-d₆, 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. para [M+H]⁺ C₁₀H₁₂NO₂: 178,09; encontrado: 178,65.

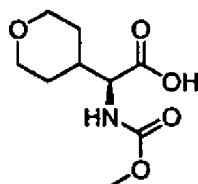
Cap-168

Cap-168 racémico foi preparado a partir de ácido Boc-aminoindano-1-carboxílico racémico de acordo com o procedimento descrito para a preparação de Cap-167. O material bruto foi utilizado como tal.

Cap-169

Uma mistura de cloridrato do ácido 2-amino-2-fenilpropanóico (5,0 g, 2,5 mmol), formaldeído (15 ml, 37 % em água), 1N HCl (15 ml), e 10 % Pd/C (1,32 g) em MeOH (60 ml) foi colocada numa garrafa de Parr e agitada sob hidrogénio (55 PSI) durante 4 dias. A mistura de reacção foi filtrada em Celite e concentrada a vácuo. O resíduo foi absorvido em MeOH e purificado por HPLC prep de fase reversa (MeOH/água/TFA) para propiciar o sal de TFA de Cap-169 como um semi-sólido viscoso (2,1 g). ^1H RMN (CDCl_3 , δ = 7,26 ppm, 500 MHz): 7,58-7,52 (m, 2 H), 7,39-7,33 (m, 3H), 2,86 (s 1, 3H), 2,47 (s 1, 3H), 1,93 (s, 3H). LC/MS: Anal. Calcd. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_2$: 194,12; encontrado: 194,12.

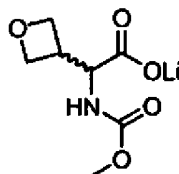
Cap-170



A ácido (S)-2-amino-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético (505mg; 3,18mmol; obtido a partir de Astatech) em água (15ml)) foi adicionado carbonato de sódio (673mg; 6,35mmol), e a mistura resultante foi arrefecida até 0 °C e então cloroformato de metilo (0,26ml; 3,33mmol) foi adicionado gota a gota ao longo de 5 minutos. A reacção foi deixada a agitar durante 18 horas ao mesmo tempo em que se permitia que o banho degelasse até temperatura ambiente. A mistura de reacção foi então dividida em partições entre 1N HCl e acetato de etilo. A camada orgânica foi removida e a camada aquosa foi extraída adicionalmente com 2 porções adicionais de acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada a vácuo para propiciar Cap-170 um resíduo incolor. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,65 (1 H, s 1), 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. para $[M+H]^+$ $C_9H_{16}NO_5$: 218,1; encontrado 218,1.

Cap-171



Uma solução de metil 2-(benziloxicarbonilamino)-2-(oxetan-3-ilideno)acetato (200 mg, 0,721 mmol; Il Farmaco (2001), 56, 609-613) em acetato de etilo (7 ml) e CH_2Cl_2 (4,00 ml) foi desgaseificada por meio da borbulhagem de azoto durante 10 min. Dicarbonato de dimetilo (0,116 ml, 1,082 mmol) e Pd/C (20 mg, 0,019 mmol) foram então adicionados, a mistura de reacção foi ajustada com um balão de hidrogénio e deixada a agitar a temperatura ambiente durante a noite em cujo tempo TLC (95:5 CH_2Cl_2 / MeOH: visualizado com coloração feita a partir de 1 g $Ce(NH_4)_2SO_4$, 6 g de molibdato de amónio, 6 ml de ácido sulfúrico, e 100 ml de água) indicou conversão completa. A reacção foi filtrada através de celite e concentrada. O resíduo foi purificado via Biotage® (carregado com diclorometano em 25 samplet; eluído em coluna 25S com diclorometano durante 3CV então 0 a 5 % de MeOH / diclorometano ao longo de 250 ml então mantido a 5 % de MeOH / diclorometano durante 250 ml; fracções de 9 ml). As fracções colhidas contendo material desejado e concentradas até 120 mg (81 %) de metil 2-(metoxycarbonilamino)-2-(oxetan-3-il) acetato como um óleo incolor. 1H RMN (500 MHz, CLOROFORMIO-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 1, 1 H). LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_8H_{14}NO_5$: 204,2; encontrado 204,0.

A metil 2-(metoxycarbonilamino)-2-(oxetan-3-il)acetato (50 mg, 0,246 mmol) em THF (2 ml) e água (0,5 ml) foi

adicionado hidróxido de lítio monohidratado (10,33 mg, 0,246 mmol). A solução resultante foi deixada a agitar durante a noite a temperatura ambiente. TLC (1:1 EA/ Hex; coloração de Hanessian [1 g $\text{Ce}(\text{NF}_4)_2\text{SO}_4$, 6 g de molibdato de amónio, 6 ml de ácido sulfúrico, e 100 ml de água]) indicou -10 % material de partida restante. Adicionou-se uns 3 mg de LiOH adicionais e deixou-se a agitar durante a noite em cujo tempo TLC não mostrou nenhum material de partida restante. Concentrou-se a vácuo e colocou-se em vac alto durante a noite proporcionando 55 mg de 2-(metoxycarbonilamino)-2-(oxetan-3-il)acetato de lítio como um sólido incolor. ^1H RMN (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).

EXEMPLOS

A presente invenção será agora descrita em conexão com certas formas de realização que não são destinadas a limitar o seu âmbito. Pelo contrário, a presente invenção cobre todas as alternativas, modificações, e equivalentes que podem ser incluídas dentro do âmbito das reivindicações. Assim, os seguintes exemplos, que incluem formas de realização específicas, ilustraram uma prática da presente descrição, entendendo-se que os exemplos são para os propósitos de ilustração de certas formas de realização e são apresentados para proporcionar o que se acredita que seja a descrição mais útil e prontamente entendida dos seus procedimentos e aspectos conceituais.

As percentagens de solução expressam uma relação de peso em relação ao volume, e as razões de solução expressam uma relação de volume em relação ao volume, a não ser que seja indicado de outro modo. Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram registados num espectrómetro Bruker 300, 400 ou 500 MHz; os desvios químicos (δ) são relatados em partes por milhão. Cromatografia flash foi

levada a cabo em sílica gel (SiO_2) de acordo com a técnica de cromatografia flash de Still (W.C. Still et al., J. Org. Chem., (1978), 43, 2923).

A avaliação de pureza e análise de massa de baixa resolução foram conduzidas num sistema Shimadzu LC acoplado com sistema Waters Micromass ZQ MS. Deve ser notado que tempos de retenção podem variar ligeiramente entre máquinas. As condições de LC utilizadas na determinação do tempo de retenção (RT) foram: Tempos de retenção foram determinados de acordo com as seguintes condições de LC/MS:

Condição 1

Coluna =	Fenomenex-Luna 3,0X 50 mm S10
Início %B =	0
Final %B =	100
Tempo de gradiente =	2 min
Tempo de paragem =	3 min
Taxa de fluxo =	4 ml/min
Comprimento de onda =	220 nm
Solvente A =	0,1 % de TFA em 10 % de metanol/90 % de H ₂ O
Solvente B =	0,1 % de TFA em 90 % de metanol/10 % de H ₂ O

Condição 2

Coluna =	Fenomenex-Luna 4,6X50 mm S 10
Início %B = 0	
Final %B =	100
Tempo de gradiente =	3 min
Tempo de paragem =	3 min
Taxa de fluxo =	4 ml/min
Comprimento de onda =	220 nm
Solvente A =	0,1 % de TFA em 10 % de metanol/90 % de H ₂ O
Solvente B =	0,1 % de TFA em 90 % de metanol/10 % de H ₂ O

Condição 3

Coluna =	LCMS. GEMINI C-18 4,6 □ 50 mm
Início %B = 0	
Final %B =	100
Tempo de gradiente =	3 min

Tempo de paragem = 4 min
 Taxa de fluxo = 4 ml/min
 Comprimento de onda = 220 nm
 Solvente A = 0,1 % de NH₄OAc em 10 % de acetonitrilo /90 % de H₂O
 Solvente B = 0,1 % de NH₄OAc em 90 % de acetonitrilo /10 % de H₂O

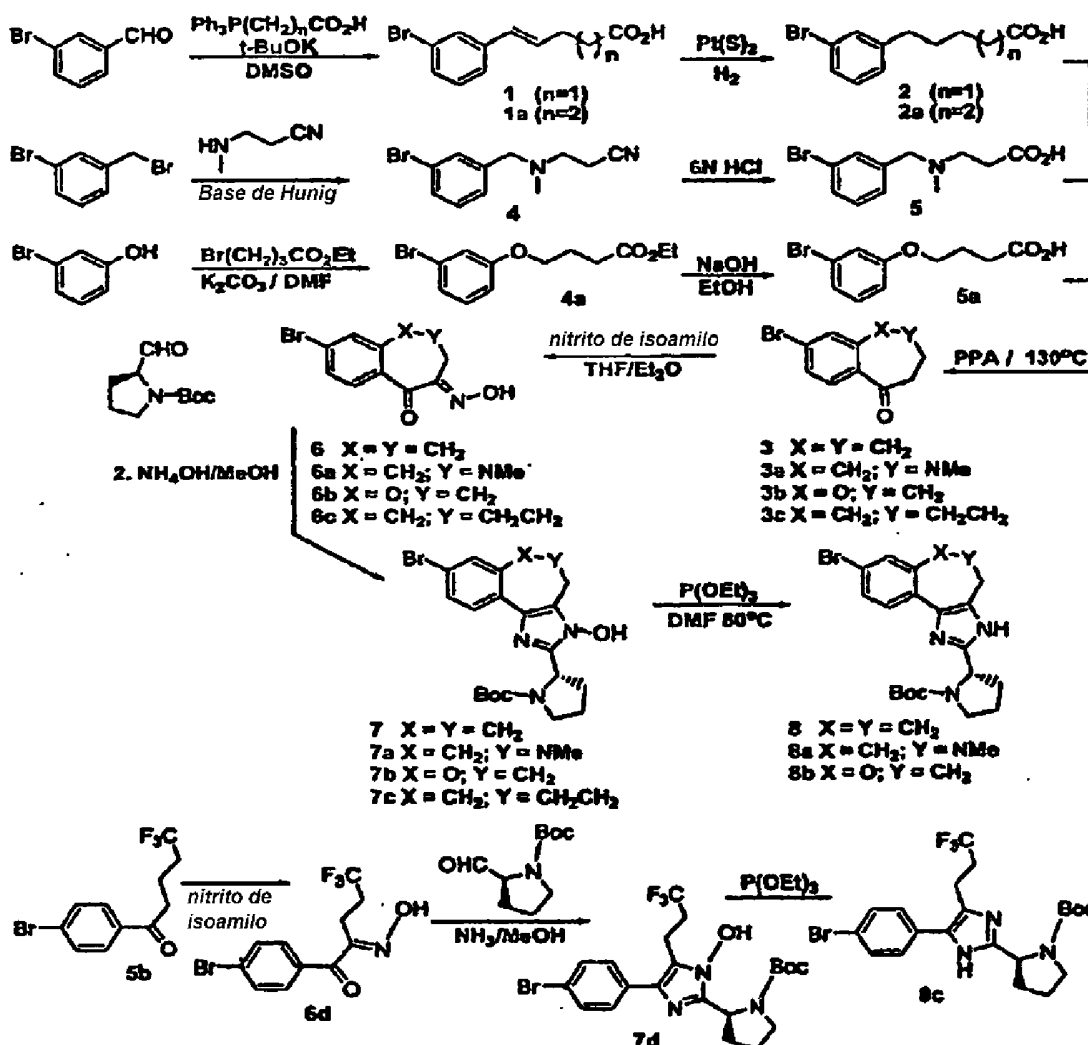
Condição 4

Coluna = Fenomenex-Luna 3,0X 50 mm S 10
 Início %B = 0
 Final %B = 100
 Tempo de gradiente = 4 min
 Tempo de paragem = 5 min
 Taxa de fluxo = 4 ml/min
 Comprimento de onda = 220 nm
 Solvente A = 0,1 % de TFA em 10 % de metanol/90 % de H₂O
 Solvente B = 0,1 % de TFA em 90 % de metanol/10 % de H₂O

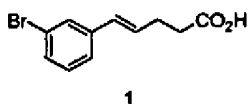
Condição 5

Coluna 30 mm x = Luna C18 4,6
 Início %B = 0
 Final %B = 100
 Tempo de gradiente = 2 min
 Tempo de paragem = 3 min
 Taxa de fluxo = 5 ml/min
 Comprimento de onda = 220 nm
 Solvente A = 0,1 % de NH₄OAc em 10 % de acetonitrilo/90 % de H₂O
 Solvente B = 0,1 % de NH₄OAc em 90 % de acetonitrilo /10 % de H₂O

Via de Síntese 1

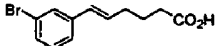


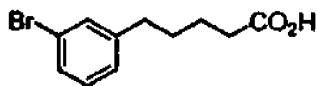
Referência: (Wittig/reduction/cyclização) J. Med. Chem. (2005) 48, 7351-7362.



Uma solução a 1M de potássio terc-butóxido em THF (80 ml) foi adicionada gota a gota a brometo de (3-carboxipropil)trifenilfosfônio (17 g, 40 mmol) em DMSO anidro (20 ml) sob azoto a 24 °C, e a solução foi agitada 30 min antes da adição de 3-bromobenzaldeído (4,7 ml, 40 mmol). Após diversos minutos um precipitado foi observado e uns 20 ml de DMSO adicionais foram adicionados para ajudar

a solvatação, e a reacção foi agitada 18 horas. A solução foi vertida em água (120 ml) e lavada com clorofórmio. A camada aquosa foi acidificada com HCl conc. e extraída com clorofórmio (3 x 250 ml). A fase orgânica foi concentrada e aplicada a uma coluna de sílica gel de 65 (M) Biotage®; Eluição de gradiente de 15-65 % B (A = Hexanos; B = EtOAc) em 2 L para dar o Exemplo 1, ácido (E)-5-(3-bromofenil)pent-4-enóico 8,2 g (82 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,30 (dt, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1H), 7,2-7,16 (m, 1H), 7,12 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,40-6,32 (m, 1H), 6,23-6,14 (m, 1H), 2,52 (s, 4H). RT = 2,0 minutos (condição 1); LRMS: Anal. Calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$: 252,97; encontrado: 252,98 (M-H).

Exemplo 1a		RT = 2,1 minutos (condição 1); LRMS: Anal. Calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$: 267,00; encontrado: 267,00 (M-H).
---------------	--	--

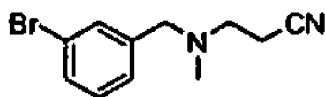
**2**

Exemplo 1, ácido (E)-5-(3-Bromofenil)pent4-enóico (4 g, 15,8 mmol), foi dissolvido em etanol absoluto (200 ml) e esguichado com azoto antes da adição de 5 % de sulfeto de platina em carbono (2,5 g). A solução foi borbulhada com hidrogénio a pressão atmosférica e agitado 5 horas. O catalisador foi removido por filtração através de terra diatomácea (Celite®) e o solvente imediatamente removido por evaporação giratória (com a finalidade de esterificação minimizada) para dar o Exemplo 2, ácido 5-(3-bromofenil)pentanóico 4 g (99 %) que foi levado adiante sem purificação adicional. ^1N MR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,31-7,30 (m, 2H), 7,13 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,09-7,07 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,60 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,37 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,68-1,65 (m, 4H). RT = 2,1 minutos (condição 1);

LRMS: Anal. Calcd. para $C_{11}H_{13}BrO_2$: 255,00; encontrado: 254,99 (M-H).

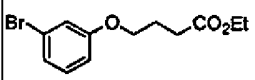
Exemplo 2a (Derivado de Exemplo 1a).		RT = 2,2 minutos (condição 1); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{12}H_{15}BrO_2$: 269,02; encontrado: 269,04 (M-H).
--------------------------------------	--	--

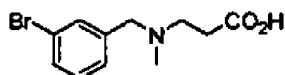
Referência: (Alquilation/hydrolisis) J. Am. Chem. Soc. (1946) 68, 1468-1470.



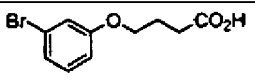
4

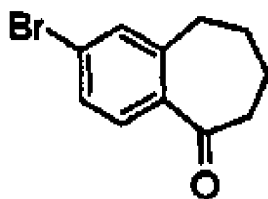
Base de Hunig (26,5 ml, 0,15 mol) foi adicionada a brometo de 3-bromobenzilo (38 g, 0,15 mol) e N-metil-P-alanina nitrilo (14,2 ml, 0,15 mol) em DMF seco (400 ml). A solução foi agitada 16 h, concentrada a vácuo até quase a secura, triturada com éter/EtOAc, e filtrada. [Uma segunda reação foi repetida em 12 g]. Os filtrados combinados foram concentrados por evaporação giratória e o resíduo foi carregado (CH_2Cl_2) a uma coluna de sílica gel de 65 (M) Biotage®; Segmento 1: Eluição de gradiente de 5-15 % B ao longo de 1,3 L; Segmento 2: 15 %-100 % B (A = Hexanos; B = EtOAc) ao longo de 6,75 L para dar o Exemplo 4, 3-((3-bromobenzil)(metil)amino)-propanonitrilo 44,4 g (88 %). 1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,54 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,71 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H). RT = 1,1 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{11}H_{13}BrN_2$: 253,03; encontrado: 253,05 (M+H).

Exemplo 4a Preparado como em J. Med. Chem. 2000 43, 2049		RT = 2,0 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{12}H_{15}BrO_3$: 287,14; encontrado: 289,2 (M+2H).
--	---	--

**5**

6N HCl foi adicionado ao Exemplo 4, 3-((3-bromobenzil)(metil)amino)-propanonitrilo (44,4 g, 0,175 mol) num recipiente a pressão com tampa de rosca de 1 L e a solução vedada foi aquecida a 90 °C durante 40 horas. Após o arrefecimento, a solução foi concentrada a vácuo até % vol. Filtração, concentração de liquor mãe, e filtração (2x) deu um rendimento quantitativo do Exemplo 5, ácido 3-((N-(3-bromobenzil)-N-metil)amino)propanóico como um sólido branco (sal de HCl). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,90 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,33 (l. s, 2H), 3,34 (l. s, 2H), 2,88 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H). RT = 1,3 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{11}H_{11}BrNO_2$: 272,03; encontrado: 272,10 (M+H).

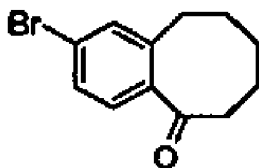
Exemplo 5a Derivado de 4a como em J. Med. Chem. 2000 43, 2049		RT = 1,05 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{10}H_{11}BrO_3$: 259,09; encontrado: 259,2. (M+2).
---	---	---

**3**

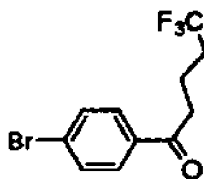
Exemplo 2, ácido 5-(3-bromofenil)pentanóico (4 g, 15,6 mmol) foi absorvido em ácido polifosfórico (15 g) e aquecido até 140 °C durante 8 horas num recipiente a pressão de 150 ml, tampado para prevenir a perda de produto devido a sublimação. A mistura de reacção foi dividida em partições entre 150 ml de água e CH₂Cl₂ (600 ml). [Precaução é necessária para evitar a fervura de CH₂Cl₂.] A fase orgânica foi lavada com água, salmoura, e concentrada. O produto bruto foi aplicado a uma coluna de sílica gel de 40 (S) Biotage® e eluído por gradiente de 5 - 60 % (EtOAc/Hex) e deu o Exemplo 3, 2-bromo-6,7,8,9- tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ona 1,7 g (40 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,4 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 2,86 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,90-1,73 (m, 4H). RT = 2,1 minutos (condição 1); LRMS: Anal. Calcd. para C₁₁H₁₁BrO: 239,00; encontrado: 239,14 (M+H).

Exemplo 3a (Derivado do Exemplo 5)		RT = 1,17 minutos (condição 1); LRMS: Anal. Calcd. para C ₁₁ H ₁₃ BrNO: 254,02; encontrado: 254,16 (M+H).
Exemplo 3b (Derivado do Exemplo 5a)		RT = 1,7 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para C ₁₀ H ₉ BrO ₂ : 241,08; encontrado: 241,2 (M+2).

Referência: (Cyclization) JACS 1962 27, 70-76.

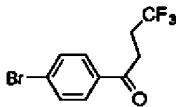
**3c**

Cloreto de tionilo (13,2 ml, 181 mmol) foi adicionado (neat) ao Exemplo 2a, ácido 6-(3-bromofenil)hexanóico (16 g, 59,2 mmol) num balão de fundo redondo de 1L sob uma atmosfera de azoto. A mistura foi aquecida até 60 °C durante 2 h, o reagente em excesso foi removido a vácuo, e o resíduo foi submetido a condições azeotrópicas (benzeno 3x). O cloreto de ácido foi dissolvido em dissulfeto de carbono (550 ml) e canulado numa solução de tricloreto de alumínio (26,3 g, 198 mmol) em dissulfeto de carbono (1315 ml) aquecida a refluxo. A reacção foi agitada 20 h, arrefecida, decantada, concentrada, e os sólidos resultantes foram agitados em dietil éter/THF (1:1,1L), e 1N HCl (500 ml) durante 1,5 horas. A camada orgânica foi filtrada, lavada com água, e salmoura para dar o Exemplo 3c, 2-bromo-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[8]anulen-5(6H)-ona 10,1 g (66 %) como um óleo incolor. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 8,4$ Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 2,99 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,89 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,85-1,73 (m, 4H), 1,52-1,44 (m, 2H). RT = 2,8 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrO}$: 253,02; encontrado: 253,15 (M+H). Referência: J. Org. Chem. O documento USSR (Engl. Transl.) (1985) p 2201-2205.

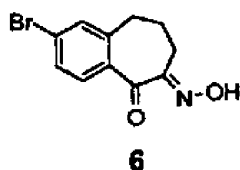
**5b**

Magnésio (0,636 g, 26,2 mmol) foi adicionado a uma solução de 4-bromo-1,1,1-trifluorobutano (5 g, 26,2 mmol) em THF (100 ml) e sob azoto. A solução foi agitada durante 18 h a 24 °C, e o reagente de Grignard foi transferido via cânula a uma solução de 4-bromobenzaldeído (4,85 g, 26,2 mmol) em THF (50 ml) a -78 °C sob azoto. O banho frio foi removido e a reacção deixada a aquecer e agitada 18 h, diluída com Et₂O (1 vol), extinta com sol. NH₄Cl sat'd, e lavada com salmoura. Concentrada, absorvida em CH₂Cl₂ e carregada a um cartucho de sílica gel 40M Biotage®. Eluição de gradiente foi realizada de 15 % a 100 % B ao longo de 1 L (A/B Hexanos/EtOAc) para dar 1-(4-bromofenil)-5,5,5-trifluoropentan-1-ol 6,4 g (82 %).

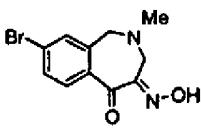
PCC (9,29 g, 43,1 mmol) foi misturado com 9 g de SiO₂ e moído com mortár & pestle antes de ser adicionado numa porção a uma solução de 1-(4-bromofenil)-5,5,5-trifluoropentan-1-ol (6,4 g, 21,54 mmol) dissolvida em diclorometano (350 ml). A reacção foi agitada 4 h, filtrada através de terra diatomácea (Celite®), concentrada, e aplicada a uma coluna de sílica gel 160 g Thomson®. Eluição: 10 - 60 % B ao longo de 1,5 L (A/B Hexanos/EtOAc) deu o Exemplo 5b, 1-(4-bromofenil)-5,5,5-trifluoropentan-1-ona 6,1 g (86 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,25-2,16 (m, 2H), 2,05-1,99 (m, 2H). RT = 2,1 minutos (condição 1). LCMS: Anal. Calcd. para C₁₁H₁₁BrF₃O: 295,00; encontrado: 295,00 (M+H).

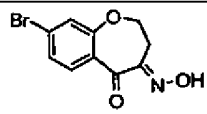
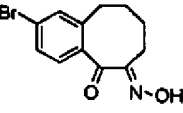
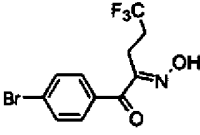
Exemplo 5b.1 (Preparada a partir de 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano)		RT = 1,7 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para C ₁₀ H ₉ BrF ₃ O: 278,97; encontrado: 278,98 (M-H).
---	---	---

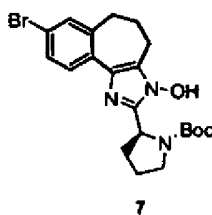
Referência: (Imidazole synthesis) Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002 1009-1011.



Exemplo 3, 2-Bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ona (1,5 g, 5,9 mmol) foi dissolvida em 2:1 Et₂O/THF (120 ml) e 1N HCl em Et₂O (9 ml) foi adicionado. A solução foi arrefecida até 0°C antes da adição de nitrito de isoamilo (1,2 ml, 9 mmol) e a reacção foi agitada 18 horas a 24 °C, concentrada, e aplicada a coluna de sílica gel 25 (M) Biotage®. Eluição de gradiente de 15-100 % B (A = Hexanos; B = EtOAc) ao longo de 1L e deu o Exemplo 6, (E)-2-bromo-6-(hidroxiimino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ona 1 g (64 %). RT = 1,9 minutos (condição 1). LCMS: Anal. Calcd. para C₁₁H₁₀NBrO₂: 268; encontrado: 268 (M+H).

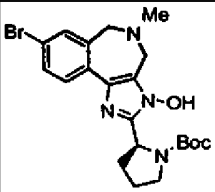
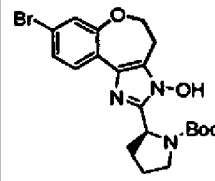
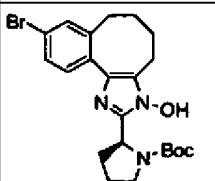
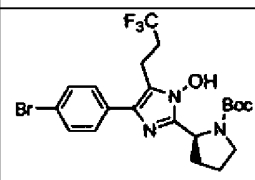
Exemplo 6a (Derivado do Exemplo 3a)		RT = 1,35 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para C ₁₁ H ₁₁ BrN ₂ O ₂ : 283,00; encontrado: 283,03 (M+H).
-------------------------------------	---	---

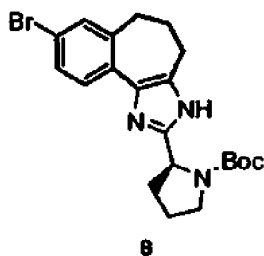
Exemplo 6b (Derivado do Exemplo 3b)		RT = 1,55 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para C ₁₀ H ₈ BrNO ₃ : 270,08; encontrado: 270 (M+H).
Exemplo 6c (Derivado do Exemplo 3c)		RT = 2,51 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para C ₁₂ H ₁₂ BrNO ₂ : 282,02; encontrado: 282,13 (M+H).
Exemplo 6d (Derivado do Exemplo 5b)		RT = 2,1 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para C ₁₁ H ₁₀ BrF ₃ NO ₂ : 323,98; encontrado: 323,99 (M+H).



Solução de hidróxido de amónio concentrado a 28 % (12 ml,) foi adicionada a uma solução do Exemplo 6, (E)-2-bromo-6-(hidroxiimino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]-anulen-5-ona (1 g, 3,7 mmol) e N-Boc-L-prolinal (850 mg, 4,3 mmol) em metanol (35 ml) e a mistura de reacção foi agitada 18 horas a 24 °C, parcialmente concentrado para remover metanol, e o resíduo aquoso extraído com CH₂Cl₂. A fase orgânica lavada com água e concentrada e o produto bruto carregado (CH₂Cl₂) a uma coluna de sílica gel 40 (S) Biotage®; Eluição de gradiente Segmento 1. 15 %-30 % B ao longo de 300 ml; Segmento 2. 30 %-100 % B ao longo de 700 ml (A = 1:1 hexanos/CH₂Cl₂; B = EtOAc) deu o Exemplo 7, 700 mg (44 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,3 (l. s, 1H),

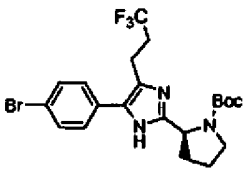
7,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,0/4,87 (m, 1H), 3,51-3,46 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 2,90-2,70 (m, 4H), 2,27-1,80 (m, 6H), 1,38/1,11 (s, 9H). RT = 1,9 minutos (condição 1). LRMS: Anal. Calcd. para $C_{21}H_{26}BrN_3O_{31}$: 488,12; encontrado: 488,14 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{21}H_{26}BrN_3O_3$: 488,1236; encontrado: 488,1242 (M+H).

Exemplo 7a (Derivado do Exemplo 6a)		RT = 2,29 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{21}H_{28}N_4BrO_3$: 463,13; encontrado: 463,16 (M+H).
Exemplo 7b (Derivado do Exemplo 6b)		RT = 1,67 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{20}H_{24}N_3BrO_4$: 450,34; encontrado: 450 (M+H).
Exemplo 7c (Derivado do Exemplo 6c)		RT = 2,53 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{22}H_{29}N_3BrO_3$: 462,13; encontrado: 462,31 (M+H).
Exemplo 7d (Derivado do Exemplo 6d)		RT = 1,9 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{21}H_{26}N_3BrF_3O_3$: 504,11; encontrado: 504,17 (M+H).

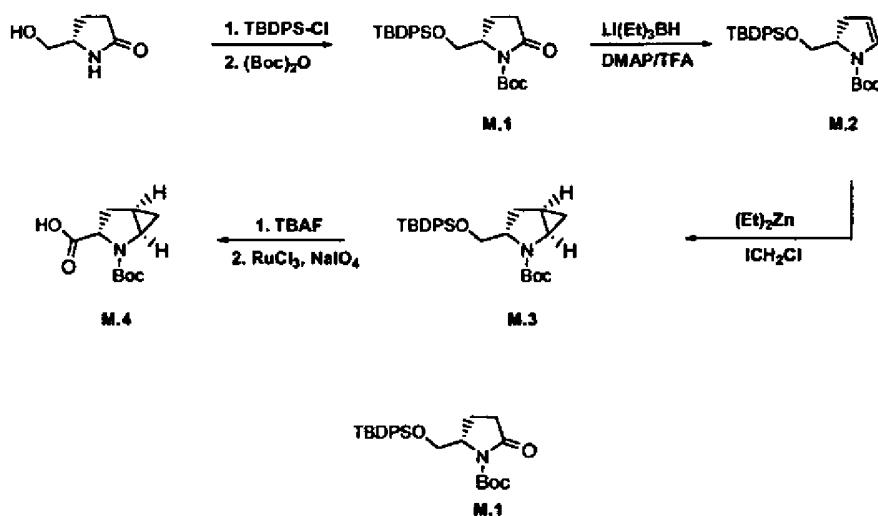


Fosfito de trietilo (0,78 ml, 4,7 mmol) foi adicionado a uma solução Exemplo 7, (700 mg, 1,57 mmol) em DMF (2 ml) e a solução aquecida a 80 °C durante 18 horas sob uma atmosfera de azoto. A mistura de reacção foi absorvida em acetato de etilo (100 ml) e lavada com água e salmoura. Após concentração o produto bruto foi aplicado a uma coluna de sílica gel 40 (S) Biotage® e submetida a eluição de gradiente; Segmento 1. 5 %-15 % B ao longo de 300 ml; Segmento 2. 15 %- 100 % B ao longo de 600 ml (A = CH₂Cl₂; B = EtOAc) para dar o Exemplo 8, 675 mg (100 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,7 (l. s, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,78/4,69 (s 1, 1H), 3,57-3,48 (m, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 2,85-2,78 (m, 4H), 2,28-1,77 (m, 6H), 1,39/1,14 (s, 9H). RT = 1,9 minutos (condição 1). LRMS: Anal. Calcd. para C₂₁H₂₆BrN₃O₂: 432,13; encontrado: 432,14 (M+H).

Exemplo 8a (Derivado do Exemplo 7a)		RT = 1,83 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para C ₂₁ H ₂₈ BrN ₄ O ₂ : 447,14; encontrado: 447,06 (M+H).
Exemplo 8b (Derivado do Exemplo 7b)		RT = 1,95 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para C ₂₀ H ₂₄ N ₃ BrO ₃ : 433,24; encontrado: 434 (M+H).

Exemplo 8c (Derivado do Exemplo 7d)		RT = 1,80 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{21}H_{26}BrF_3N_3O_2$: 488,11; encontrado: 488,17 (M+H).
-------------------------------------	---	---

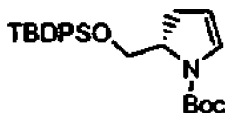
Via de síntese 2.



A uma solução de (S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (10 g, 87 mmol) em diclorometano (50 ml) foi adicionado terc-butilclorodifenilsilano (25,6 g, 93 mmol), Et_3N (12,1 ml, 87 mmol) e DMAP (1,06 g, 8,7 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente até a pirrolidinona de partida ser completamente consumida, e então foi diluída com diclorometano (50 ml) e lavada com água (50 ml). A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), filtrada, e concentrada a vácuo, e o material bruto foi submetido a cromatografia flash (sílica gel; 30 a 100 % de acetato de etilo/ hexanos) para propiciar o silil éter como um óleo incolor (22,7 g, 74 % de rendimento). 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ = 2,5 ppm) 7,69 (s 1, 1H), 7,64-7,61 (m, 4H), 7,50-7,42 (m, 6H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,58-3,51 (m, 2H), 2,24-2,04 (m, 3H), 1,87-1,81 (m, 1H), 1,00 (s, 9H). LC/MS (M+H) = 354,58.

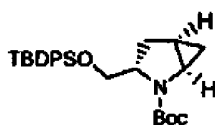
Dicarbonato de di-terc-butilo (38,5 g, 177 mmol) foi

adicionado em porções como um sólido ao longo de 10 min a um diclorometano (200 ml) solução de silil éter (31,2 g, 88,3 mmol), Et₃N (8,93 g, 88 mmol), e DMAP (1,08 g, 8,83 mmol) e agitado durante 18 h a 24 °C. Mais do material volátil foi removido a vácuo e o material bruto absorvido em 20 % de acetato de etilo/hexanos e aplicado a um 2 L funil contendo 1,3 L de sílica gel e então eluído com 3 L de 20 % de acetato de etilo/ hexano e 2 L de 50 % de acetato de etilo). Após a concentração das fracções desejadas num evaporador giratório, uma suspensão branca de sólido formada foi filtrada, lavada com hexanos e seca a vácuo para propiciar carbamato M.1 como um sólido branco (32,65 g, 82 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm) 7,61-7,59 (m, 2H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,50-7,38 (m, 6H), 4,18 (m, 1H), 3,90 (dd, J = 10,4, 3,6, 1H), 3,68 (dd, J = 10,4, 2,1, 1H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 1H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 0,97 (s, 9H). LC/MS (M-Boc+H) = 354,58. Calcd. 454,24.

**M.2**

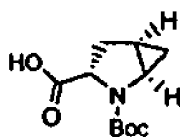
Um balão de três tubuladuras equipado com um termómetro e uma entrada de azoto foi carregado com carbamato M.1 (10,05 g, 22,16 mmol) e tolueno (36 ml), e a temperatura abaixada em banho de arrefecimento a -55 °C. Quando a temperatura interna da mistura atingiu -50 °C, trietilborohidreto de lítio (23 ml de 1,0 M/tetrahidrofurano, 23,00 mmol) foi adicionado gota a gota ao longo de 30 min e a mistura agitada durante 35 min enquanto se mantinha a temperatura interna entre -50 °C e -45 °C. Base de Hunig (16,5 ml, 94 mmol) foi adicionada gota a gota ao longo de 10 min. Então, DMAP (34 mg, 0,278 mmol) foi adicionado numa série, seguido pela adição de

trifluoroanidrido acético (3,6 ml, 25,5 mmol) ao longo de 15 min, enquanto se mantinha a temperatura interna entre -50 °C e -45 °C. O banho foi removido 10 min depois, e a mistura de reacção foi agitada durante 14 h enquanto se permitia que se elevasse a temperatura ambiente. Foi diluída com tolueno (15 ml), arrefecida com um banho de gelo-água, e tratada lentamente com água (55 ml) ao longo de 5 min. As fases foram separadas e a camada orgânica lavada com água (50 ml, 2x) e concentrado a vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia flash (sílica gel; 5 % de acetato de etilo/hexanos) para propiciar dihidropirrol M.2 como um óleo incolor viscoso (7,947 g, 82 % de rendimento). R_t = 2,41 min sob as seguintes condições de HPLC: Gradiente de solvente de 100 % A : 0 % B a 0 % A : 100 % B (A = 0,1 % de TFA em 1:9 metanol/ água; B = 0,1 % de TFA em 9:1 metanol/água) ao longo de 2 min e mantido durante 1 min; detecção @ 220 nm; coluna Fenomenex-Luna 3,0X50 mm S10. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ = 2,5 ppm) 7,62-7,58 (m, 4H), 7,49-7,40 (m, 6H), 6,47 (s 1, 1H), 5,07/5,01 (sobreposição d 1, 1H), 4,18 (s 1, 1H), 3,89 (s 1, 0,49H), 3,69 (s 1, 1,51H), 2,90-2,58 (m 1, 2H), 1,40/1,26 (sobreposição s 1, 9H), 0,98 (s, 9H). LC/MS: (M+Na) = 460,19.

**M.3**

Dietilzinco (19 ml de -1,1 M em tolueno, 20,9 mmol) foi adicionado gota a gota ao longo de 15 min a uma solução arrefecida (-30 °C) em tolueno (27 ml) de dihidropirrol M.2 (3,94 g, 9,0 mmol). Cloriodometano (estabilizado em cobre; 3,0 ml, 41,2 mmol) foi adicionado gota a gota ao longo de 10 min, e agitado enquanto se mantinha o banho temperatura a -25 °C durante 1 h e entre -25 °C e -21 °C durante 18,5 h. A mistura de reacção foi aberta ao ar e extinta pela

adição lenta de 50 % de solução de NaHCO_3 saturado (40 ml), e então removida do banho de arrefecimento e agitada a temperatura ambiente durante 20 min. Foi filtrada através de um papel de filtro e a massa branca foi lavada com 50 ml de tolueno. A fase orgânica do filtrado foi separada e lavada com água (40 ml, 2x), seca (MgSO_4), filtrada, e concentrada a vácuo. O material bruto foi purificado usando um sistema Biotage® (350 g de sílica gel; a amostra foi carregada com 7 % de acetato de etilo/ hexanos; eluída com 7-20 % de acetato de etilo/hexanos) para propiciar uma mistura de metanopirrolidinas (M.3 predomina) como um óleo incolor viscoso (3,69 g, 90,7 %). [Nota: a razão exacta de cis/trans-isómero não foi determinada nesse estágio]. Rt = 2,39 min sob as seguintes condições de HPLC: Gradiente de solvente de 100 % A : 0 % B a 0 % A : 100 % B (A = 0,1 % de TFA em 1:9 metanol/água; B = 0,1 % de TFA em 9:1 metanol/água) ao longo de 2 min, e mantido durante 1 min; detecção @ 220 nm; coluna Fenomenex-Luna 3,0X50 mm S10. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6 , δ = 2,5 ppm) 7,62-7,60 (m, 4H), 7,49-7,40 (m, 6H), 3,77/3,67 (sobreposição s 1, 3H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,23 (s 1 ap, 1H), 2,05-2,00 (m, 1H), 1,56-1,50 (m, 1H), 1,33 (very broad s, 9H), 1,00 (s, 9H), 0,80 (m, 1H), 0,30 (m, 1H). LC/MS: (M+Na) = 474,14.

**M.4**

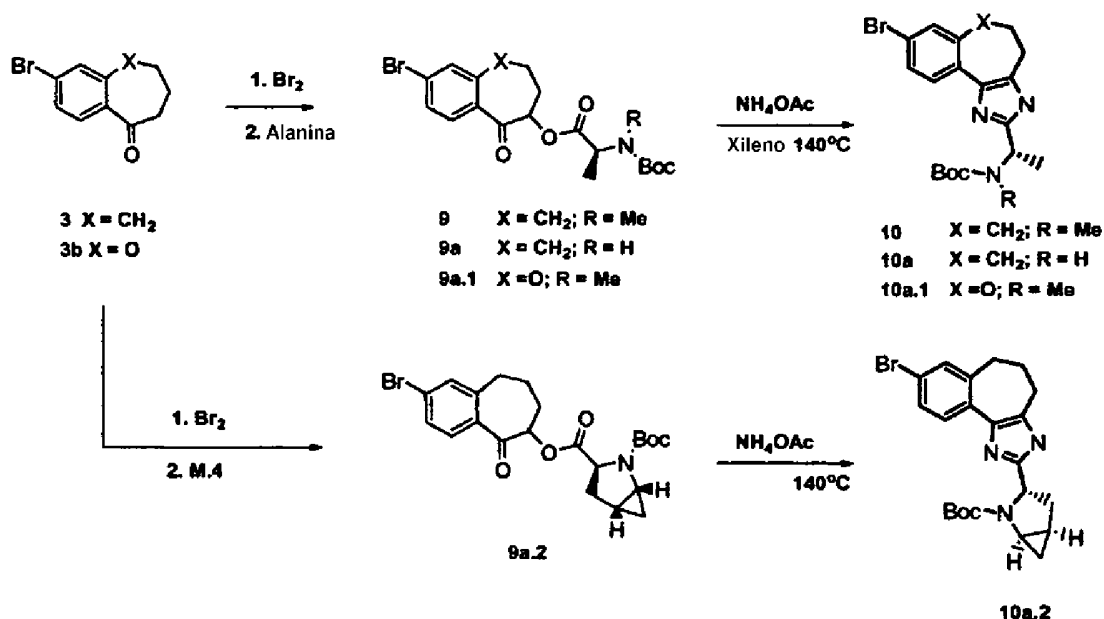
TBAF (7,27 ml de 1,0 M em tetrahidrofurano, 7,27 mmol) foi adicionado gota a gota ao longo de 5 min a uma solução em tetrahidrofurano (30 ml) de silil éteres M.3 (3,13 g, 6,93 mmol) e a mistura agitada a temperatura ambiente durante 4,75 h. Após a adição de solução de cloreto de amónio saturado (5 ml), mais do material volátil foi removido a vácuo e o resíduo dividido em partições entre

diclorometano (70 ml) e 50 % de solução de cloreto de amónio saturado (30 ml). A fase aquosa foi extraída com diclorometano (30 ml), e a fase orgânica combinada foi seca (MgSO_4) filtrada, concentrado a vácuo e então exposta a alto vácuo durante a noite. O material bruto foi purificado usando um Biotage® (sílica gel; 40-50 % de acetato de etilo/hexanos) para propiciar uma mistura de álcoois, contaminado com traços de uma mancha R_f inferior, como um óleo incolor (1,39 g, -94 % de rendimento). [Nota: a exacta razão de cis/trans isómero não foi determinada nesse estágio.] ^1H -RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6 , δ = 2,5 ppm) 4,70 (t, J = 5,7, 1H), 3,62-3,56 (m, 1H), 3,49-3,44 (m, 1H), 3,33-3,27 (m, 1H), 3,08-3,04 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,93-1,87 (m, 1H), 1,51-1,44 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,76-0,71 (m, 1H), 0,26 (m, 1H). LC/MS ($M+\text{Na}$) = 236,20.

Uma semi-solução de periodato de sódio (6,46 g, 30,2 mmol) em água (31 ml) foi adicionada a uma solução de álcoois (2,15 g, 10,08 mmol) em acetonitrilo (20 ml) e tetracloreto de carbono (20 ml). Tricloreto de ruténio (0,044 g, 0,212 mmol) foi adicionado imediatamente e a mistura heterogénea de reacção foi agitada vigorosamente durante 75 min. A mistura de reacção foi diluída com água (60 ml) e extraída com diclorometano (50 ml, 3x). A fase orgânica combinada foi tratada com 1 ml de metanol, deixada parada durante cerca de 5 min, e então filtrada através de terra diatomácea (Celite®). A almofada foi lavada com diclorometano (50 ml), e o filtrado foi concentrado a vácuo para propiciar um sólido de cor de carvão claro. O material bruto foi dissolvido em acetato de etilo (~10 ml) com aquecimento e deixado parado a temperatura ambiente com sementeira. Cerca de 15 min na fase de arrefecimento, uma formação de cristal rápida foi observada. Cerca de 1 h depois, hexanos (~6 ml) foi adicionado e a mistura refrigerada durante a noite (não pareceu que material adicional tenha sido separado por precipitação). A mistura

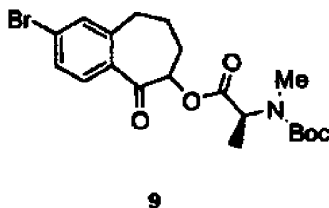
foi filtrada e lavada com gelo/água-arrefecida hexanos/acetato de etilo (2:1 razão; 20 ml) e seca sob alto vácuo para propiciar a primeira colheita de ácido M.4 (cristais branco pérola, 1,222 g). O liquor mãe foi concentrado a vácuo, e o resíduo dissolvido em ~3 ml de acetato de etilo com aquecimento, deixado parado a temperatura ambiente durante 1 h, e então 3 ml hexanos foram adicionados e armazenados num refrigerador durante ~15 h. Uma segunda colheita de ácido M.4 foi recuperada de maneira similar (cristais cinzas, 0,133 g), para um rendimento combinado de 59 %. $R_t = 1,48$ min sob as seguintes condições de HPLC: Gradiente de solvente de 100 % A : 0 % B a 0 % A : 100 % B (A = 0,1 % de TFA em 1:9 metanol/água; B = 0,1 % de TFA em 9:1 metanol/ água) ao longo de 3 min; detecção @ 220 nm; coluna Fenomenex-Luna 3,0X50 mm S10. MP (dec.) para a primeira colheita = 147,5-149,5 °C. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm) 12,46 (s, 1H), 3,88 (s 1 ap, 1H), 3,27 (s 1 ap, 1H; sobreposto com sinal de água), 2,28 (m 1, 1H), 2,07 (s 1 ap, 1H), 1,56 (s ap, 1H), 1,40/1,34 (dois s sobrepostos, 9H), 0,71 (m, 1H), 0,45 (m, 1H). ^{13}C -RMN (100,6 MHz, DMSO- d_6 , $\delta = 39,21$ ppm) 172,96, 172,60, 154,45, 153,68, 78,74, 59,88, 59,58, 36,91, 31,97, 31,17, 27,77, 27,52, 14,86, 14,53, 13,69. LC/MS (M+Na) = 250,22. Anal. Calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: C, 58,13; H, 7,54; N, 6,16. Encontrado (para a primeira colheita): C, 58,24; H, 7,84; N, 6,07. Rotação óptica (10 mg/ml em CHCl_3): $[\alpha]_D = -216$ e -212 para a primeira e a segunda colheita, respectivamente.

Via de síntese 3.



Referência: (Bromination) JACS (1952) 74, 6263.

Referência: (Displacement/Cyclization) J. Med. Chem. (2001) 44, 2990.

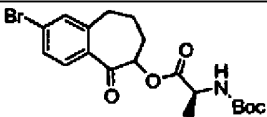
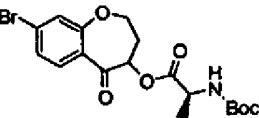
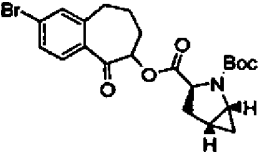


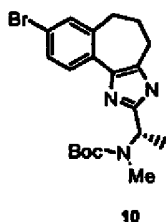
Exemplo 3, 2-Bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ona (1,5 g, 5,9 mmol) foi dissolvido Et₂O (25 ml), arrefecido até 0°C e bromo (0,35 ml, 6,6 mmol) foi adicionado gota a gota. A solução foi agitada a 24°C até TLC indicar que a reacção tinha sido completada (2-18 h; dependente de escala). O solvente foi removido por evaporação giratória e o produto bruto aplicado a uma coluna de sílica gel 25 (M) Biotage®. Eluição de gradiente de 50-100 % B (A = Hexanos; B = 10 % de EtOAc/hex) ao longo de 500 ml e deu 2,6-dibromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ona 700 mg, e 1,5 g de uma segunda fracção contendo dibrometo (1:1). RT = 2,2 minutos (condição 1).

A 2,6-dibromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ona (700 mg, 2,22 mmol), e N-metil-L-alanina (493 mg, 2,4

mmol) foram dissolvidas em acetonitrilo (8 ml) e 1,1 ml de base de Hunig foi adicionado gota a gota, e a reação foi agitada 18 horas a 55 °C. O solvente foi removido por evaporação giratória, e o resíduo absorvido em EtOAc e lavada com 0,1N HCl sol., sol. NaHCO₃ sat'd, e salmoura e a concentração deu o Exemplo 9, (2S)-2-bromo- 5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-6-il

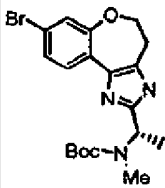
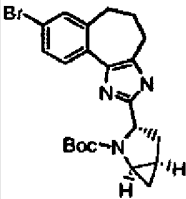
2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)propanoato 960 mg (98 %) que foi levado adiante sem purificação adicional. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,51-5,45/5,36-5,31 (m, 1H), 4,96-4,79/4,72-4,53 (m, 1H), 3,8 (s l., 3H), 2,94 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,43 (s, 9H). RT = 2,3 minutos (condição 1). LRMS: Anal. Calcd. para C₂₀H₂₆BrNO₅: 440,11; encontrado: 440,10 (M+H).

Exemplo 9a (Derivado do Exemplo 3)		RT = 2,2 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para C ₁₉ H ₂₄ BrNO ₅ : 425; encontrado: 425 (M+H).
Exemplo 9a.1 (Derivado do Exemplo 3b)		RT = 2,05 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para C ₁₉ H ₂₄ BrNO ₆ : 442,30; encontrado: 344,2 (M-100), (M+2H).
Exemplo 9a.2 (Derivado do Exemplo 3)		RT = 2,18 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para C ₂₂ H ₂₇ BrNO ₅ : 464,10; encontrado: 463,99 (M+H).

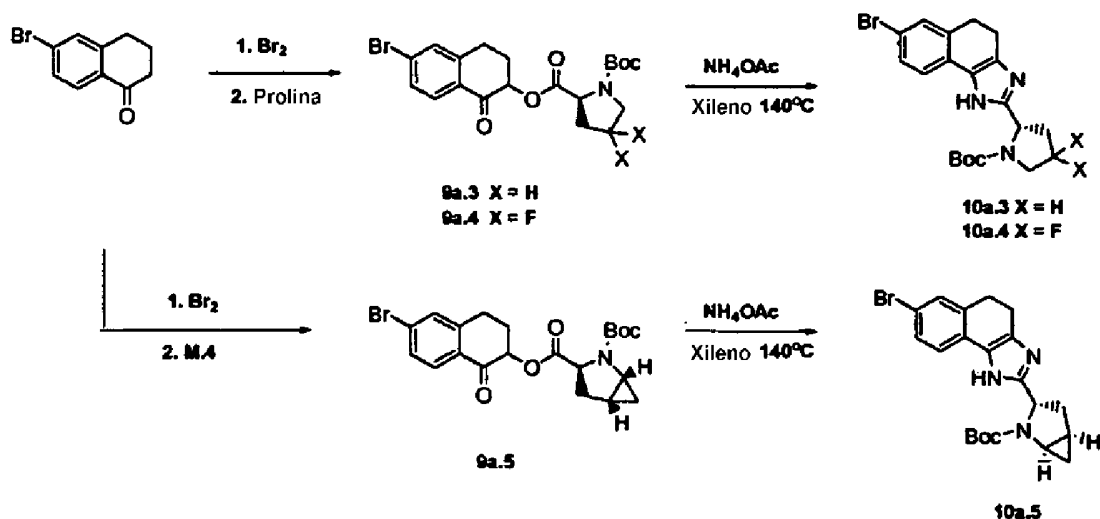


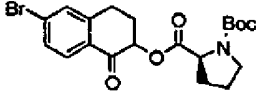
Exemplo 9, (2S)-2-bromo-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-6-il 2-(terc-butoxicarbonil(metil) amino)propanoato (960 mg, 2,2 mmol) foi absorvido em xileno (20 ml) e colocado num recipiente a pressão de 100 ml com tampa de rosca. Acetato de amônio (1,7 g, 10 equiv) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 120 °C (temperatura do banho de óleo) durante 4 horas. A mistura arrefecida foi diluída com acetato de etilo (150 ml) e sol. NaHCO₃ sat'd e a fase orgânica foi concentrada. O produto bruto foi aplicado (CH₂Cl₂) a um cartucho de sílica gel 25 (M) Biotage®. Segmento 1. Mantido 15 % B durante 300 ml; Segmento 2. Eluição de gradiente de 10 - 100 % B ao longo de 600 ml (A = hexanos; B = EtOAc) para dar o Exemplo 10, 150 mg (16 %) NOTA: A perda de composto ocorreu durante cromatografia (o rendimento deve ser mais alto). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,43-.42 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 5,25 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,02 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,83-2,81 (m, 2H), 2,0-1,98 (m, 2H), 1,74 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H). RT = 1,8 minutos (condição 1). LRMS: Anal. Calcd. para C₂₀H₂₆BrN₃O₂: 420,13; encontrado: 420,10 (M+H).

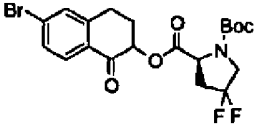
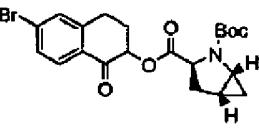
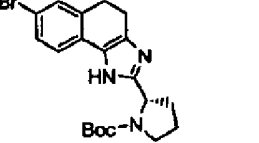
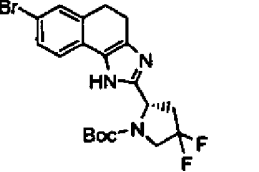
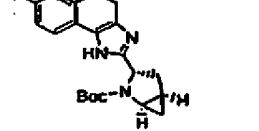
Exemplo 10a (Derivado do Exemplo 9a)		RT = 1,9 minutos (condição 1); LRMS: Anal. Calcd. para C ₁₉ H ₂₄ BrN ₃ O ₂ : 406,11; encontrado: 406,23 (M+H).
--------------------------------------	--	--

Exemplo 10a.1 (Derivado do Exemplo 9a.1)		RT = 1,59 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{19}H_{24}BrN_3O_3$: 422,33; encontrado: 424,2 (M+2H).
Exemplo 10a.2 (Derivado do Exemplo 9a.2)		RT = 1,74 minutos (condição 1); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{22}H_{27}BrN_3O_2$: 443,11; encontrado: 443,07 (M+H).

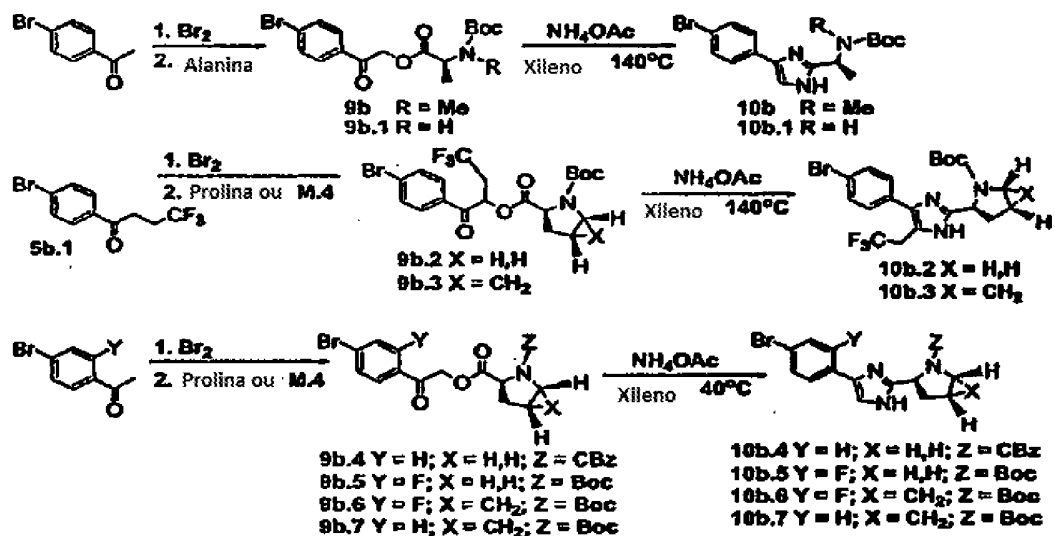
Via de síntese 4.



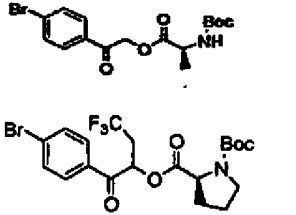
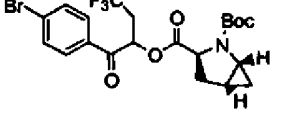
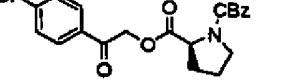
Exemplo 9a.3 (Derivado 6-bromo tetral-1-ona comprado de J & W PharmLab, LLC. Exemplo 9a.3 foi preparado como é descrito por exemplo 9.)		RT = 3,1 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{20}H_{24}BrNO_5$: 438; encontrado: 438 (M+H).
---	--	---

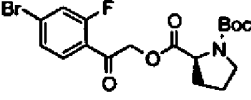
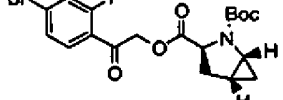
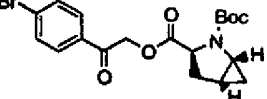
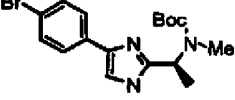
Exemplo 9a.4 (Derivado 6-bromo tetral-1- um comprado de J & W PharmLab, LLC)		RT = 3,0 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para C ₂₀ H ₂₂ BrF ₂ NO ₅ : 474; encontrado: 474 (M+H).
Exemplo 9a.5 (Derivado 6-bromo tetral-1- um comprado de J & W PharmLab, LLC)		RT = 2,95 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para C ₂₁ H ₂₅ BrNO ₅ : 472,07, 474,07; encontrado: 472,02, 474,02 (M+Na).
Exemplo 10a.3 (Derivado do Exemplo 9a. 3 e preparado como é descrito por exemplo 10.)		RT = 2,37 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para C ₂₀ H ₂₅ BrN ₃ O ₂ : 418,11 e 420,10; encontrado: 418,21 e 420,17 (M+H).
Exemplo 10a.4 (Derivado do Exemplo 9a. 4)		RT = 2,3 minutos (condição 2); HRMS: Anal. Calcd. para C ₂₀ H ₂₂ BrF ₂ N ₃ O ₂ : 454,09573; encontrado: 454,09362 (M+H).
Exemplo 10a.5 (Derivado do Exemplo 9a. 5)		RT = 2,25 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para C ₂₁ H ₂₅ BrN ₃ O ₂ : 430,12, 432,12; encontrado: 430,02, 432,02 (M+H).

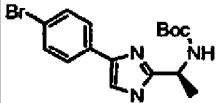
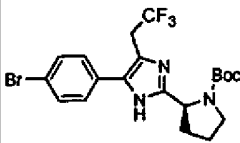
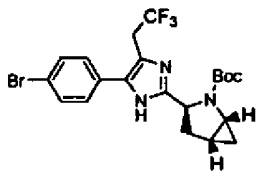
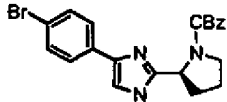
Via de síntese 5.

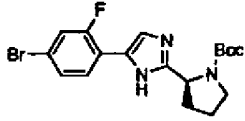
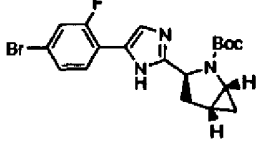
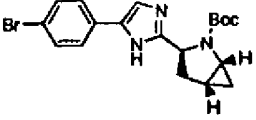


Exemplo 9b (Preparado descrito no Exemplo 9.)		RT = 2,2 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para C ₁₅ H ₁₈ BrNO ₅ : 371; encontrado: 371 (M+H) .
---	--	---

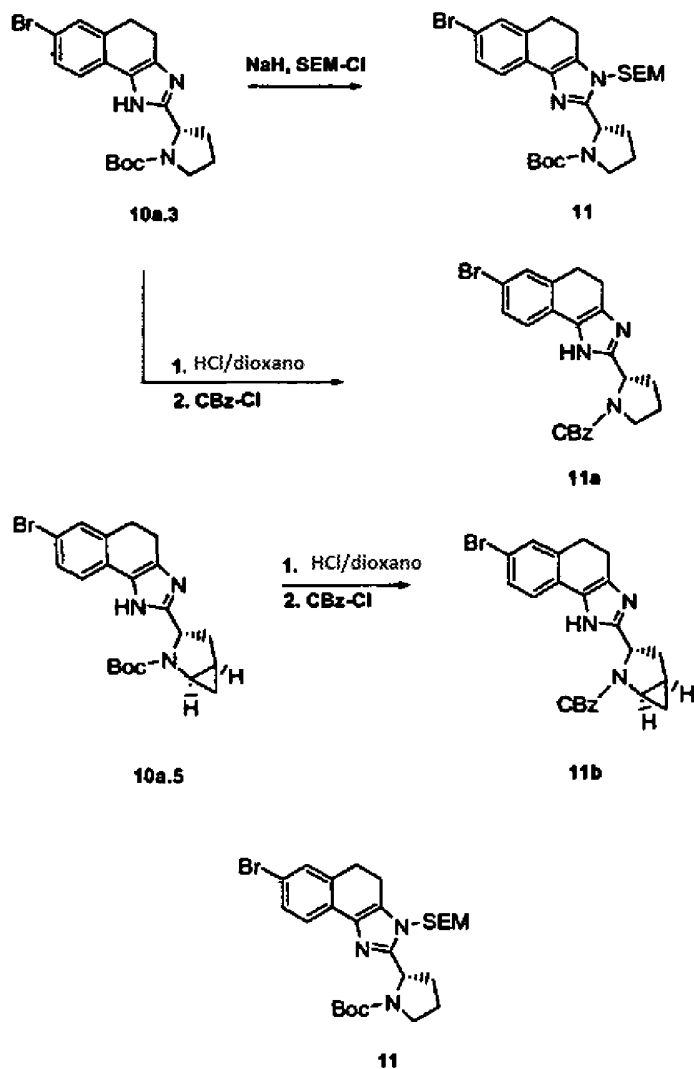
Exemplo 9b.1 Exemplo 9b.2 (Derivado do Exemplo 5b.1)		RT = 2,7 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{16}H_{20}BrNO_5$: 385; encontrado: 385 (M+H). RT = 1,9 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{20}H_{24}BrF_3O_5$: 494,08; encontrado: 494,03 (M+H).
Exemplo 9b.3 (Derivado do Exemplo 5b.1 e M.4)		RT = 2,1 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{21}H_{24}BrF_3NO_5$: 526,07; encontrado: 525,91 (M+H).
Exemplo 9b.4		RT = 2,2 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{21}H_{20}BrNO_5$: 445; encontrado: 445 (M+H).

Exemplo 9b.5		RT = 2,94 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{18}H_{22}BrFNO_5$: 452,05, 454,05, 466,05; encontrado: 452,06, 454,06 (M+Na).
Exemplo 9b.6 (Derivado do Exemplo M. 4)		RT = 2,78 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{19}H_{21}BrFNO_5$: 464,05 , 466,05; encontrado: 463,92, 465,92 (M+Na).
Exemplo 9b.7 (Derivado do Exemplo M. 4)		RT = 2,05 minutos (condição 1); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{19}H_{23}BrNO_5Na$: 446,07; encontrado: 446,08 (M+Na), (M+2).
Exemplo 10b (Derivado do Exemplo 9b como é descrito por exemplo 10)		RT = 1,6 minutos (condição 1); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{17}H_{22}BrN_3O_2$: 380,10 ; encontrado: 379,98 (M+H).

Exemplo 10b.1 (Derivado do Exemplo 9b.1)		RT = 1,7 minutos (condição 1); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{16}H_{20}BrN_3O_2$: 365; encontrado: 365 (M+H).
Exemplo 10b.2 (Derivado do Exemplo 9b.2)		RT = 1,66 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{20}H_{24}BrF_3N_3O_2$ 474,10; encontrado: 473,99 (M+H).
Exemplo 10b.3 (Derivado do Exemplo 9b.3)		RT = 1,7 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{21}H_{24}BrF_3N_3O_2$: 486,10; encontrado: 486,10 (M+H).
Exemplo 10b.4 (Derivado do Exemplo 9b.4)		RT = 1,7 minutos (condição 1); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{21}H_{20}BrN_3O_2$: 426,08; encontrado: 426,09 (M+H).

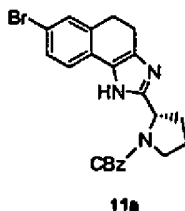
Exemplo 10b.5 (Derivado do Exemplo 9b.5)		RT = 2,27 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{18}H_{22}BrFN_3O_2$: 410,09 ; encontrado: 410,08 (M+H).
Exemplo 10b.6 (Derivado do Exemplo 9b.6)		RT = 2,15 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{19}H_{22}BrFN_3O_2$: 422,09; encontrado: 421,96 (M+H).
Exemplo 10b.7 (Derivado do Exemplo 9b.7)		RT = 1,58 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{19}H_{23}BrN_3O_2$: 404,10 ; encontrado: 404,09 (M+H).

Via de síntese 6.



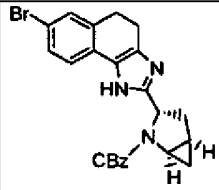
Hidreto de sódio não lavado a 60 % (54 mg, 1,35 mmol) foi adicionado numa porção a uma solução agitada do Exemplo 10a.3 (565 mg, 1,35 mmol) em DMF seco (10 ml) sob azoto. A mistura foi agitada 5 min antes da adição de SEM-Cl (0,24 ml, 1,35 mmol), agitado durante 3 h, extinta com cloreto de amónio sat'd (1 ml), diluída com EtOAc (50 ml), e a fase orgânica foi lavada com solução NaHCO_3 sat'd e salmoura. A fase aquosa foi extraída duas vezes mais com EtOAc e combinado com o extracto orgânico inicial antes da secagem. A concentração deu um resíduo aplicado que foi aplicado

(CH₂Cl₂) a um cartucho de sílica gel 40 (S) Biotage®. Segmento 1. Mantido 15 % B durante 75 ml; Segmento 2. Eluição de gradiente de 15 % a 50 % B ao longo de 750 ml; Segmento 3: 50-100 %B ao longo de 750 ml (A = hex; B = EtOAc) B para dar produtos regioisoméricos Exemplo 11, 497 mg (67 %). RT = 3,0 minutos (condição 2). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,42-7,35 (m, 3H), 5,65/5,39 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,29-5,27 (m, 1H), 5,00/4,93 (s, 1H), 3,54-3,51 (m, 3H), 3,43-3,41 (m, 1H), 3,02-2,99 (m, 2H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,29-2,08 (m, 2H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,37/1,13 (s, 9H), 0,89-0,86 (m, 2H), -0,02 (s, 9H). LRMS: Anal. Calcd. para C₂₆H₃₉BrN₃O₃Si: 548,19; encontrado: 548,23 (M+H).

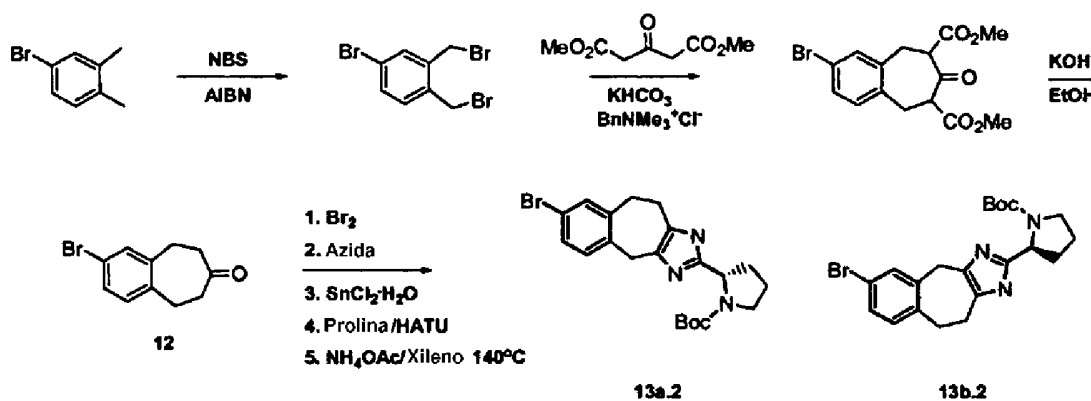


4N HCl frio em dioxano (0,871 ml, 3,49 mmol) foi adicionado a uma solução de 10a.3 (1R,3S,5R)-terc-butil 3-(7-bromo-4,5-dihidro-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato (1,5 g, 3,49 mmol) em MeOH (20 ml) e a reacção foi agitada durante 2h a temperatura ambiente. A concentração produziu um sólido de cor ocre que foi absorvido em dioxano (20 ml) / água (20 ml) e arrefecida até 0°C. Na₂CO₃ (0,369 g, 3,49 mmol) e CBz-Cl (0,498 ml, 3,49 mmol) foram adicionados e a mistura de reacção foi agitada à medida que aquecia até temperatura ambiente ao longo de 5h antes de ser dividida em partições entre EtOAc e sol. NaHCO₃ sat'd. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em Na₂SO₄, filtrada, e concentrada. O produto bruto foi carregado (CH₂Cl₂) a um cartucho de sílica gel 110 g Thompson® e eluído 20 % - 100 % B ao longo de 1,5 L (A/B = hexanos/EtOAc). O rendimento combinado de 11a (1R,3S,5R)-benzil 3-(7-bromo-4,5-dihidro-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicciclo[3.1.0] hexano-

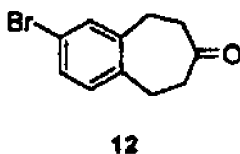
2-carboxilato de três fracções de várias purezas foi 1,4 g (75 %). LCMS Calcd para $C_{24}H_{23}BrN_3O_2$ (M+H)+ 464,10 e 466,10; encontrado: 463,95 e 465,98.

Exemplo 11b (Derivado do Exemplo 10a.5)		RT = 2,01 minutos (condição2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{24}H_{23}BrN_3O_2$: 464,10, 466,10; encontrado: 464,11, 466,11 (M+H)+.
---	---	--

Via de síntese 7.



Referência: J. Chem. Soc. Perkin Trans 2 (1993) p 1305.



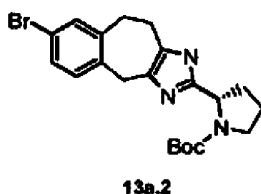
AIBN (98 mg, 0,59 mmol) foi adicionado a 4-bromo-1,2-dimetilbenzeno (11 g, 59,4 mmol) e N-bromosuccinimida recentemente recristalizada (21,1 g, 119 mmol) em CCl_4 (50 ml). A mistura de reacção foi aquecida a refluxo durante 2 horas sob azoto. Após o arrefecimento até temperatura ambiente, a solução foi filtrada e concentrada por evaporação giratória para dar 21 g de uma mistura contendo aproximadamente (75 %) 4-bromo-1,2-bis(bromometil)benzeno juntamente com 3-bromo-1,2-bis(bromometil)benzeno. [NOTA: O material de partida foi contaminado com 25 % 3-bromo-1,2-

dimetilbenzeno]. RT = 2,2/2,3 min (condição 1).

A mistura bruta de 4- e 3-bromo-1,2-bis(bromometil)benzeno (21 g) foi absorvida em CH₂Cl₂ (313 ml) e dimetil 3-oxopentanodioato (12,8 g, 73,5 mmol) foi adicionado e a solução foi diluída com uma solução de KHCO₃ a 20 % (64 g, 0,64 mol) em água (250 ml). Catalisador de transferência de fases benziltrimetilcloreto de amónio (1,7 g, 9,19 mmol) foi adicionado e a mistura de reacção foi agitada 18h sob azoto a 50 °C. Após separação da fase orgânica, a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura. A concentração deu 23 g de uma mistura complexa (ambos regioisómeros e diastereómeros de éster) contendo dimetil 2-bromo-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-6,8-dicarboxilato que foi levado adiante sem purificação. RT = 1,87 min (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para C₁₅H₁₅BrO₅: 377,01; encontrado 377,05 [M+Na].

A mistura de 23 g de dimetil 2-bromo-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-6,8-dicarboxilato bruto (continha - 8 g, 22,5 mmol) foi colocada num balão de fundo redondo de 1 L ajustada com um condensador de refluxo e dissolvida em etanol (250 ml). Uma solução de KOH (8,8 g, 0,23 mol) dissolvida em água (250 ml) foi adicionada e a suspensão inicialmente de cor ocre tornou-se preta após o aquecimento a refluxo durante 16 horas. A mistura de reacção foi vertida em EtOAc (1 vol) e a fase orgânica separada. Salmoura (1/4 vol) foi adicionada à camada aquosa que foi extraída com EtOAc, e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura. Após ser concentrado por evaporação giratória, o resíduo foi carregado (CH₂Cl₂) a uma coluna de sílica gel 40 (M) Biotage® (aplicar vácuo desde debaixo da coluna para ajudar a adsorção) e eluição de gradiente 10-100 % B (A = Hexanos; B = EtOAc) para dar uma mistura 4:1 de brometos que favoreceu o Exemplo 12,2-bromo-8,9-dihidro- 5H-benzo[7]anulen-7(6H)-ona e continha

1-bromo-8,9-dihidro-5H-benzo[7]anulen-7(6H)-ona, 8,3 g (61 %). A mistura foi levada adiante sem purificação adicional, mas uma amostra pura do Exemplo 12 foi obtida após a cristalização por permitir que a mistura repouse durante 3 semanas a -5 °C. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,37 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 2,87-2,84 (m, 4H), 2,61-2,57 (m, 4H). RT = 1,96 minutos (condição 1). LCMS: Anal Calcd para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrO}$: 939 0; encontrado: 939 04 (M+H)



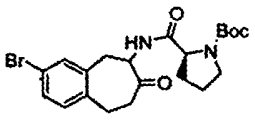
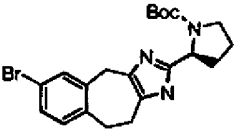
Bromo (1,4 ml, 26,8 mmol) foi adicionado a uma solução da mistura 4:1, respectivamente, de 2- e 1-bromo-8,9-dihidro-5H-benzo[7]anulen-7(6H)-ona (6,4 g, 26,8 mmol) em dietil éter (250 ml). A reação foi agitada durante 4 h, concentrada, e as α -bromo cetonas brutas foram absorvidas em acetonitrilo (200 ml). Azida de sódio (1,7 g, 26,8 mmol) foi adicionada e a reação foi agitada 16 h antes de ser concentrada. O resíduo foi dividido em partições entre EtOAc e sol. NaHCO_3 sat'd, e a camada orgânica foi lavada com água, salmoura, e concentrada. RT = 2,0 minutos (pico amplo, condição 1).

As α -ceto azidas brutas foram dissolvidas em CH_3OH (350 ml) e cloreto de estanho (II) dihidratado (13,2 g, 69,6 mmol) adicionado e a mistura de reação foi agitada durante 3,5 horas a 65 °C, concentrada por evaporação giratória, e seca sob alto vácuo durante 18 horas.

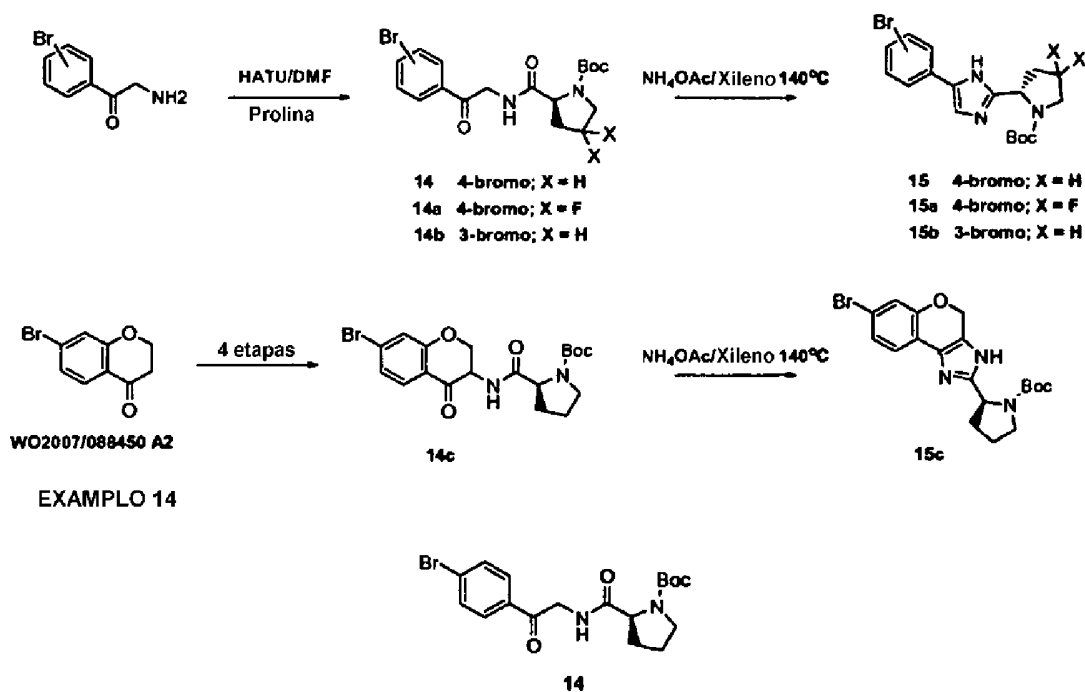
As α -amino cetonas brutas foram absorvidas em DMF (300 ml), base de Hunig (24,41 g, 189 mmol), ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (4,07 g, 18,89 mmol), e HATU (7,18 g, 18,89 mmol) foi adicionado numa porção com agitação vigorosa. Após 8 horas a reação foi

concentrada a 1/3 volume a vácuo, e dividida em partições entre EtOAc (1 L) e 0,1N HCl (150 ml). Os sais de estanho foram removidos por filtração através de terra diatomácea (Celite®), e a camada orgânica foi lavada com salmoura e concentrada. O produto bruto foi carregado (CH₂Cl₂) a um cartucho de sílica gel 40M Biotage® (dividido em duas execuções). Eluição de gradiente de 15 % a 100 % B ao longo de 1,5 L (A = Hexanos; B = Acetato de etilo) para dar os Exemplos 13a.1 e 13b.1 (3,8.g, 35,7 % de rendimento combinado) cada um como uma mistura de diastereómeros. Exemplo 13a.1: RT = 1,58/1,51 min (condição 5). LCMS: Anal. Calcd. para C₂₁H₂₇BrN₂O₄: 451,12; encontrado: 450,87 (M+H). Acetato de amônio (4,4 g, 73,1 mmol) foi adicionado a uma solução das amidas 13a.1 e 13b.1 (3,3 g, 7,31 mmol) em xileno (75 ml) e agitado num recipiente a pressão aquecido a 140 °C durante 4 horas. Após o arrefecimento, a mistura de reacção foi diluída com EtOAc (500 ml), lavada com NaHCO₃ sat'd, salmoura, e a fase orgânica foi concentrada. O produto bruto foi carregado (CH₂Cl₂) a um cartucho de sílica gel 40S Biotage®. Eluição de gradiente de 15 % a 100 % B ao longo de 750 ml (A = CH₂Cl₂; B = EtOAc) deu 2,49 g de uma mistura que foi submetida a uma segunda cromatografia; cartucho de sílica gel 40S Biotage®, eluição 5 % - 80 % B ao longo de 1L (A = 1:1 Hex/CH₂Cl₂; B = 10 % CH₃OH/EtOAc) e proporcionou uma mistura dos Exemplos 13a.2 e 13b.2, 1,1 g (34,8 %). Uma amostra do produto foi aplicada a HPLC semi-prep de fase normal (Chiralcel OD Coluna, 20x250 mm, 10um; 98:2 Heptano/EtOH @ 10 ml/min; UV220/254 nm) e colher o Exemplo 13a.2 eluindo a 35-36 min. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,44 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,73-4,69 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,64-3,61 (m, 1H), 3,48-3,44 (m, 1H), 3,09 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,31-2,11 (m, 1H), 2,01-1,88 (m, 3H), 1,46/1,48 (s, 9H). RT = 1,7 minutos (condição 1). HRMS: Anal. Calcd. para C₂₁H₂₆BrN₃O₂:

432,1281; encontrado: 432,1268 (M+H).

Exemplo 13b.1		RT = 1,59 minutos (condição 5); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{21}H_{27}BrN_2O_4$: 451,12; encontrado: 450,98 (M+H).
Exemplo 13b.2		RT = 1,7 minutos (condição 1). LCMS: Anal. Calcd. para $C_{21}H_{26}BrN_3O_2$: 432; encontrado: 432 (M+H).

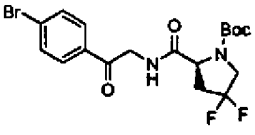
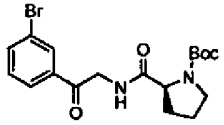
Via de síntese 8.



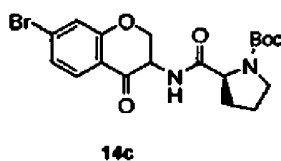
N,N-Diisopropiletilamina (18 ml, 103,3 mmol) foi adicionada gota a gota, ao longo de 15 minutos, a um mistura heterogênea de N-Boc-L-prolina (7,139 g, 33,17 mmol), HATU (13,324 g, 35,04 mmol), o sal de HCl de 2-amino-1-(4-bromofenil)etanona (8,127 g, 32,44 mmol), em DMF (105 ml) e agitada em condição ambiental durante 55 minutos. DMF foi removido a vácuo, e o resíduo resultante foi dividido em partições entre acetato de etilo (300 ml) e água (200 ml). A camada orgânica foi lavada com água (200 ml) e salmoura, seca ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada. Uma

malha de sílica gel foi preparada a partir do resíduo e submetida a cromatografia flash (sílica gel; 50-60 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar o Exemplo 14, (S)-terc-butil

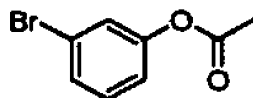
2-(2-(4-bromofenil)-2-oxoetilcarbamoil)pirrolidina-1-carboxilato como um sólido branco (12,8 g). ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 8,25-8,14 (m, 1H), 7,92 (d 1, J = 8,0, 2H), 7,75 (d 1, J = 8,6, 2H), 4,61 (dd, J = 18,3, 5,7, 1H), 4,53 (dd, J = 18,1, 5,6, 1H), 4,22-4,12 (m, 1H), 3,43-3,35 (m, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 2,18-2,20 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 3H), 1,40/1,34 (dois s 1 ap, 9H). RT = 1,70 min (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{NaO}_4$: 433,07; encontrado 433,09 [M+Na] $^+$.

Exemplo 14a		RT = 1,59 minutos (condição 4); LCMS: Anal. Calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}_4$: 446,06; encontrado: 445,43 (M-H) $^-$.
Exemplo 14b		LCMS: Anal. Calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_4$: (M+Na) $^+$ = 433,08; encontrado: 433,12

Exemplo 14c



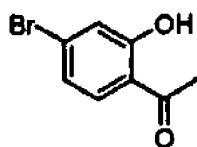
Exemplo 14c; etapa 1:



Cloreto de acetilo (10,2 ml, 144 mmol) foi adicionado de uma maneira gota a gota ao longo de 1 h a uma solução fria (gelo banho) de 3-bromofenol (25 g, 144 mmol) e piridina (10,8 ml, 144 mmol) em diclorometano (100 ml), e a

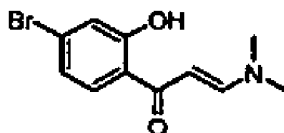
reacção foi agitada 18 hr a temperatura ambiente. Água (150 ml) foi adicionada e a camada orgânica foi extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 2,5N NaHSO₄, 3N NaOH, água, salmoura, e secas em Na₂SO₄, e filtradas. A concentração deu o acetato de 3-bromofenilo como um líquido rosa (28 g, 96 %). Dados de GC-MS: 214 (M⁺); ¹H RMN (DMSO-d₆): 7,37-7,39 (d, 1H), 7,26-7,30 (m, 2H), 7,04-7,07 (t, 1H), 2,30 (s, 3H).

Exemplo 14c; etapa 2:



Acetato de 3-bromofenilo (36 g, 167 mmol) e AlCl₃ anidro (33,5 g, 251 mmol) foram aquecidos a 140-150 °C durante 2 hrs. Após o arrefecimento, 5 % HCl sol. (100ml) foi adicionado e a mistura foi aquecida (banho de vapor) até que os materiais sólidos dissolvessem. Um óleo castanho foi separado e extraído em diclorometano. Ao extracto foi adicionado 5N NaOH (300 ml) e água o suficiente para dissolver o precipitado resultante. A camada aquosa foi separada, acidificada (pH 2,0), e extraída com acetato de etilo. O extracto foi seco em Na₂SO₄, filtrado, e concentrado para dar 1-(4-bromo-2-hidroxifenil)etanona como cristais (35,8 g, 99 %). GC-MS (214 M⁺); ¹H RMN (DMSO-d₆) 11,99 (s, 1H, OH), 7,77-7,80 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,13-7,15 (dd, 1H), 2,6 (s, 3H).

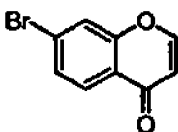
Exemplo 14c; etapa 3:



A 1-(4-bromo-2-hidroxifenil)etanona (35,8 g, 167 mmol) em benzeno seco (800 ml) foi adicionado N,N-dimetilformamida dimetilacetal (44 ml, 333 mmol) e a solução foi aquecida a refluxo durante 4 hrs e concentrada

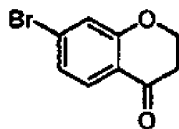
até secura. O resíduo resultante foi dissolvido em diclorometano (300 ml) e filtrado em SiO₂. A camada orgânica foi concentrada para propiciar (E)-1-(4-bromo-2-hidroxifenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona como um sólido amarelo brilhante (31,9 g, 71 %). LCMS 270 (M+H); ¹H RMN (DMSO-d₆) 14,96 (s, 1H), 7,86-7,94 (m, 2H), 6,96-7,02 (dd, 2H), 5,92-5,96 (d, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,20 (s, 3H).

Exemplo 14c; etapa 4:



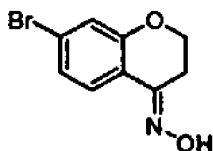
HCl conc. (100 ml) foi adicionado a uma solução de (E)-1-(4-bromo-2-hidroxifenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (31,9 g, 118 mmol) em diclorometano (900 ml) e a mistura de reação foi aquecida a refluxo 40 min com agitação vigorosa. Após o arrefecimento até temperatura ambiente, a camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com sol. de carbonato de potássio a 3M, água, e secas em Na₂SO₄. Filtração e concentração deram 7-bromo-4H-cromen-4-ona como um sólido amarelo pálido. LCMS 224,9 (M+H); ¹H RMN (DMSO-d₆) 8,29-8,31 (d, 1H), 7,92-7,99 (m, 2H), 7,64-7,66 (dd, 1H), 6,37-6,39 (d, 1H).

Exemplo 14c; etapa 5:



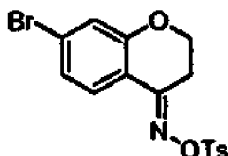
Uma solução de 7-bromo-4H-cromen-4-ona (26 g, 116 mmol) em THF seco (500 ml) sob azoto durante 1 hr, arrefecida até -80 °C, e 173 ml de hidreto de diisobutilalumínio (2M em Tolueno) foi adicionada ao longo de 30 minutos. A reação foi agitada na mesma temperatura durante 30 min, extinta com uma suspensão de SiO₂ (52 g) /

água (52 ml), e deixada que aquecesse até 0 °C. A solução foi filtrada, o SiO₂ lavado com EtOAc, e o filtrado combinado foi concentrado até securo. O resíduo foi dissolvido em CHCl₃ (400 ml), lavado com 1N NaOH (300 ml), seco em Na₂SO₄ e concentrado. A purificação por cromatografia em SiO₂ (60-120 malha) EtOAc/Pet éter (eluição de gradiente 0-15 %) propiciou 7-bromo- croman-4-ona 18,1 g (69 %) um sólido amarelo pálido. LCMS 229,0 (M+2H); ¹H RMN (DMSO-d₆) 7,64-7,67 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,22-7,25(d, 1H), 4,53-4,57 (t, 2H), 2,76-2,80 (t, 2H). Exemplo 14c; etapa 6:



NaOAc (3,78 g, 46,2 mmol) em H₂O (30 ml) foi adicionado a uma sol. de 7-bromo 4-cromanona (3,5 g, 15,4 mmol) e cloridrato de hidroxil-amina (1,75 g, 23,1 mmol) em EtOH (70 ml). A reação foi aquecida a refluxo durante 2 h, arrefecida até temperatura ambiente, e concentrada. O resíduo foi diluído com H₂O e um precipitado foi filtrado para dar oxima de 7- bromocroman-4-ona obtido como cristais semelhantes a gulhas 3,5 g (98 %). LCMS 244 (M+2H) RT = 1,7 min (Condição 2); ¹H RMN (DMSO-d₆) 11,37 (s, OH, 1H), 7,76-7,70 (d, 1H), 7,09-7,13 (d, 2H), 4,16- 4,20 (t, 2H), 2,79-2,83 (t, 2H).

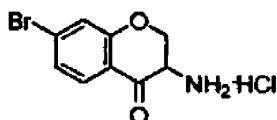
Exemplo 14c; etapa 7:



Anidrido p-Toluenossulfônico (5 g, 16 mmol) foi adicionado a uma solução de oxima de 7-bromocroman-4-ona (3,5 g, 14,46 mmol) e trietilamina (2,4 ml, 17,35 mmol) em diclorometano (125 ml). A mistura foi agitada durante 3 h a

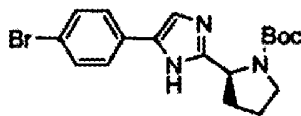
temperatura ambiente e lavada com água, salmoura, e seca (Na_2SO_4). Filtração e concentração sob pressão reduzida propiciou 7-bromocroman-4-ona-O-p-toluenosulfoxima 5,5 g (96 %) como um sólido branco pérola que foi usado sem purificação adicional. LCMS 398 ($\text{M}+2\text{H}$) $\text{RT} = 1,92$ min (Condição 1). ^1H RMN (DMSO-d_6) 7,89-7,91 (d, 2H), 7,56-7,58 (d, 1H), 7,48-7,50 (d, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,16-7,18 (d, 1H), 4,20,4.23 (t, 2H), 2,97-3,00 (t, 2H), 2,40 (s, 1H).

Exemplo 14c; etapa 8:



Uma solução de etóxido de potássio (1,27 g, 15,11 mmol) em etanol (35 ml) foi adicionada a uma solução de 7-bromocroman-4-ona-O-p-toluenosulfoxima (5,7 g, 14,3 mmol) em tolueno (60 ml) e a mistura foi agitada durante 15 h a temperatura ambiente. Um precipitado (tosilato de potássio) foi removido por filtração e lavado com dietil éter. Aos filtrados combinados foi adicionado 3N HCl (20 ml) em metanol e a solução foi agitada 2 h a temperatura ambiente para formar o sal de HCl. Após a remoção do solvente, o resíduo foi triturado com dietil éter. O resultante sólido foi filtrado, lavado com éter, e seco para propiciar cloridrato de 7-bromo-3-amino-croman-4-ona 2,8 g, (80 %) como pó branco pérola. LCMS 244 ($\text{M}+2\text{H}$) $\text{RT} = 3,77$ (Condição 2); ^1H RMN (DMSO-d_6) 8,79 (s 1, 2H), 7,71-7,74 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34-7,37 (d, 1H), 4,67-4,80 (m, 2H), 4,43-4,51 (t, 1H).

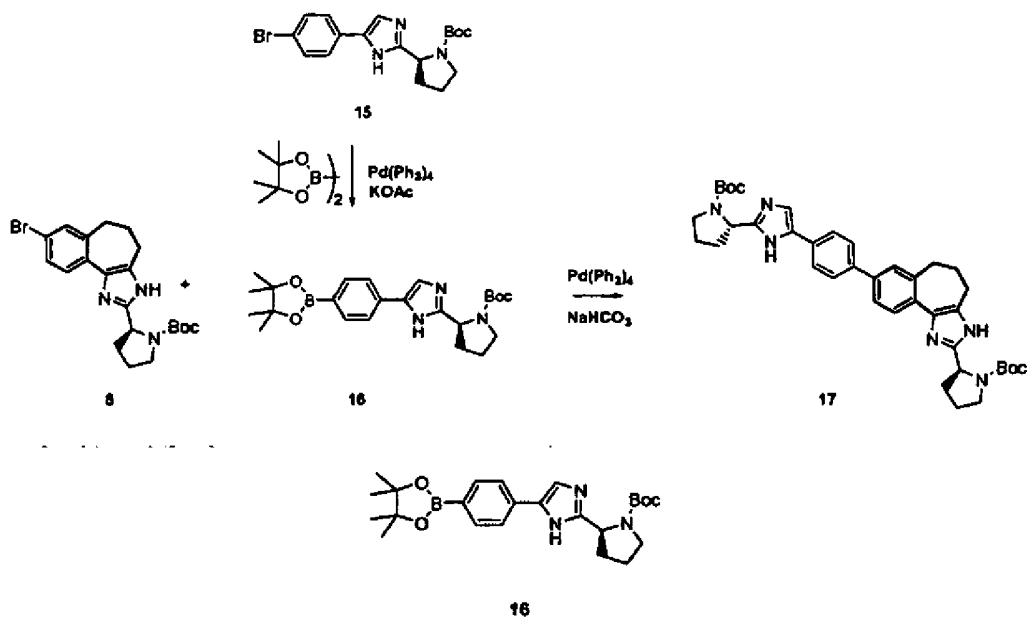
Exemplo 14c (Preparado como é descrito no Exemplo 14, e derivado de produto de etapa 8)		$\text{RT} = 1,76$ minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{BrN}_2\text{O}_5$: 439,09; encontrado: 439 ($\text{M}+\text{H}$)
---	--	---

**15**

Uma mistura Exemplo 14, (S)-terc-butil 2-(2-(4-bromofenil)-2-oxoetilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato (12,8 g, 31,12 mmol) e NH_4OAc (12,0 g, 155,7 mmol) em xilenos (155 ml) foi aquecida num tubo vedado a 140 °C durante 2 horas. O componente volátil foi removido a vácuo, e o resíduo foi dividido em partições cuidadosamente entre acetato de etilo e água, por meio do qual solução suficiente de NaHCO_3 saturado foi adicionada de modo a tornar o pH da fase aquosa ligeiramente básico após a agitação do sistema bifásico. As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com um acetato de etilo adicional. A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca (MgSO_4), filtrada, e concentrada. O resultante material foi recristalizado a partir de acetato de etilo/hexanos para proporcionar duas colheitas do Exemplo 15, (S)-terc-butil 2-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato 5,85 g. O liquor mãe foi concentrado a vácuo e submetido a uma cromatografia flash (sílica gel; 30 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar uns 2,23 g adicionais. ^1H RMN (DMSO-d_6 , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,17/11,92/11,86 (m, 1H), 7,72-7,46/7,28 (m, 5H), 4,86-4,70 (m, 1H), 3,52 (s 1 ap, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,30-1,75 (m, 4H), 1,40/1,15 (s 1 ap, 9H). RT = 1,71 min (condição 1); LC/MS: Anal. Calcd. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrN}_3\text{O}_2$: 392,10; encontrado 391,96; HRMS: Anal. Calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrN}_3\text{O}_2$: 392,0974; encontrado 392,0959 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

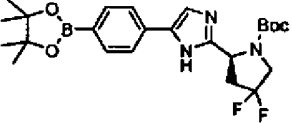
Exemplo 15a (Derivado de Exemplo 14a)		RT = 1,59 minutos (condição 4); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{18}H_{20}BrF_2N_3O_2$: 428,27; encontrado: 428,02 (M+H).
Exemplo 15b (Derivado do Exemplo 14b)		LRMS Anal. Calcd. para $C_{18}H_{22}BrN_3O_2$: 392,10; encontrado: 391,96 (M+H).
Exemplo 15c (Derivado do Exemplo 14c)		RT = 1,6 min (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{19}H_{22}BrN_3O_3$: 420,33; encontrado 422,2 (M+2H).

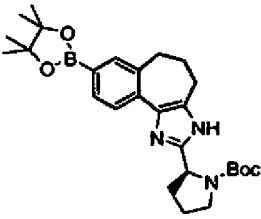
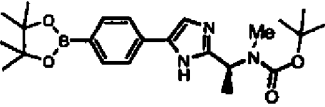
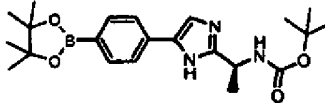
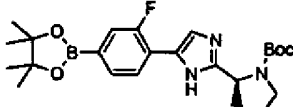
Via de síntese 9.

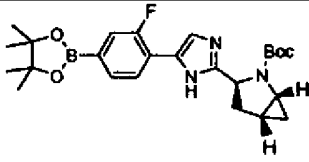
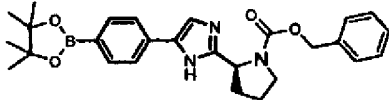
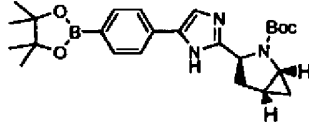
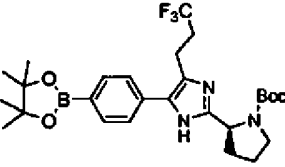


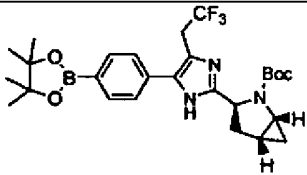
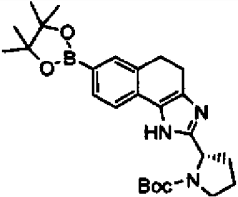
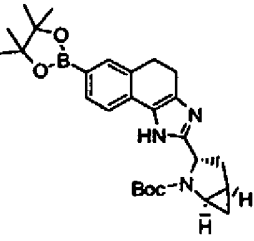
$Pd(PPh_3)_4$ (469 mg, 0,406 mmol) foi adicionado a um tubo a pressão com tampa de rosca contendo a mistura do Exemplo 15, (S)-terc-butil 2-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (4 g, 10,22 mmol),

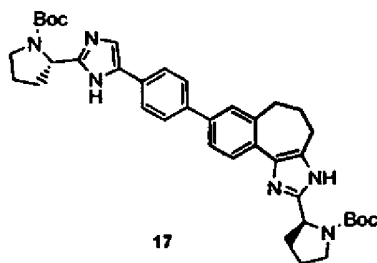
bis(pinacolato)diboro (5,4 g, 21,35 mmol), acetato de potássio (2,6 g, 26,21 mmol) e 1,4-dioxano (80 ml). O balão de reação foi purgado com azoto, tampado e aquecido (banho de óleo 80 °C) durante 16 horas. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado a vácuo. O material bruto foi dividido em partições cuidadosamente entre CH₂Cl₂ (150 ml) e um meio aquoso (50 ml de água + 10 ml de solução de NaHCO₃ saturado). A camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂, e a fase orgânica combinada foi seca (MgSO₄), filtrada, e concentrada a vácuo. O material resultante foi purificado com cromatografia flash (a amostra foi carregada com solvente de eluição; 20-35 % de acetato de etilo/CH₂Cl₂) para proporcionar o Exemplo 16, (S)-terc-butil 2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato, contaminado com pinacol, como um sólido denso branco pérola; a razão em mol relativa do Exemplo 16 a pinacol foi cerca de 10:1 (¹H RMN). A amostra pesou 3,9 g após -2,5 dias exposição a alto vácuo. ¹H RMN (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,22/11,94/11,87 (m, 1H), 7,79-7,50/ 7,34-7,27 (m, 5H), 4,86-4,70 (m, 1H), 3,52 (s 1 ap, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,27-1,77 (m, 4H), 1,45-1,10 (m, 21H). RT = 1,64 min (condição 1); LC/MS: Anal. Calcd. para [M+H] C₂₄H₃₅BN₃O₄: 440,27; encontrado 440,23.

Exemplo 16a (Derivado do Exemplo 15a)		RT = 1,62 minutos (condição 3); LCMS: Anal. Calcd. para C ₃₄ H ₃₂ BF ₂ N ₃ O ₄ : 475,34; encontrado: 474,78 (M-H).
--	---	---

Exemplo 16b (Derivado do Exemplo 8)		RT = 1,9 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{27}H_{38}BN_3O_4$: 497,3; encontrado: 479 (M+H).
Exemplo 16c (Derivado do Exemplo 10b).		RT = 1,83 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{23}H_{34}BN_3O_4$: 427; encontrado: 427 (M+H).
Exemplo 16d (Derivado do Exemplo 10b.1)		RT = 1,84 minutos (condição 1);
Exemplo 16e (Derivado do Exemplo 10b.5)		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{22}H_{32}BN_3O_4$: 413; encontrado: 414 (M+H). RT = 2,62 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{24}H_{34}BFN_3O_4$: 458,26; encontrado: 458,23 (M+H).

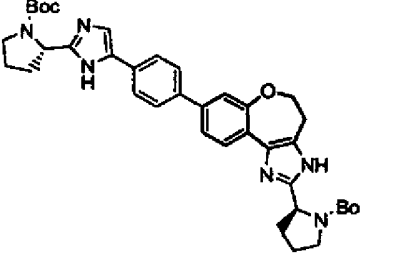
Exemplo 16e.1 (Derivado do Exemplo 10b.6)		RT = 2,46 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{25}H_{34}BFN_3O_4$ 470,26; encontrado: 470,19 (M+H).
Exemplo 16f (Derivado do Exemplo 10b.4)		RT = 1,84 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{27}H_{32}BN_3O_4$ 473; encontrado: 474 (M+H).
Exemplo 16g (Derivado do Exemplo 10b.7)		RT = 1,59 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{25}H_{35}BN_3O_4$ 452,27; encontrado: 452,23 (M+H).
Exemplo 16h (Derivado do Exemplo 8c)		RT = 1,9 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{27}H_{38}BF_3N_3O_4$ 536,29; encontrado: 536,37 (M+H).

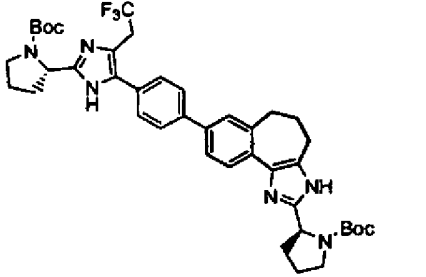
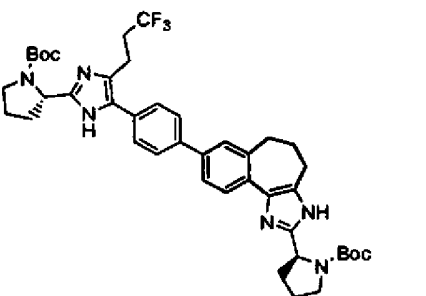
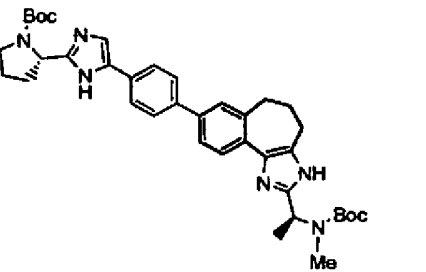
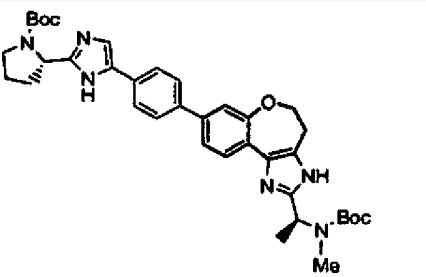
Exemplo 16i (Derivado do Exemplo 10b.3)		RT = 1,9 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{27}H_{36}BF_3N_3O_4$ 534,27; encontrado: 534,21 (M+H) ⁺ .
Exemplo 16j (Derivado do Exemplo 10a.3)		RT = 2,46 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{26}H_{37}BN_3O_4$ 466,29; encontrado: 466,27 (M+H) ⁺ .
Exemplo 16k (Derivado do Exemplo 10a.5)		RT = 2,48 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{27}H_{37}BN_3O_4$ 478,29; encontrado: 478,27 (M+H) ⁺ .

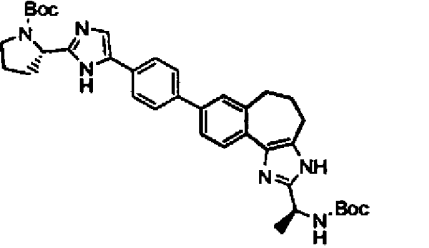
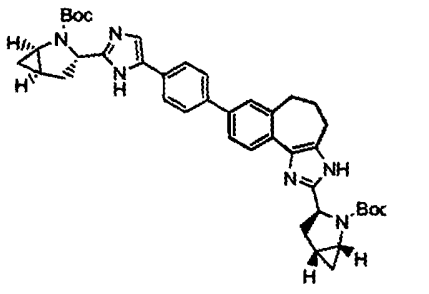
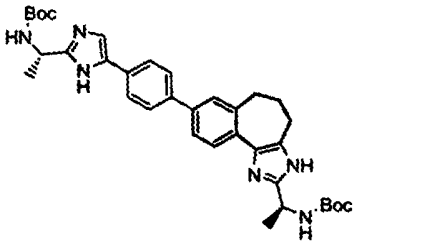


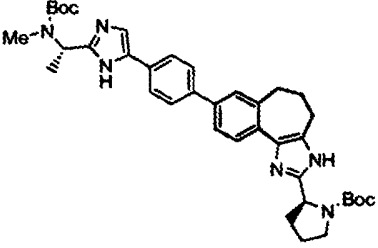
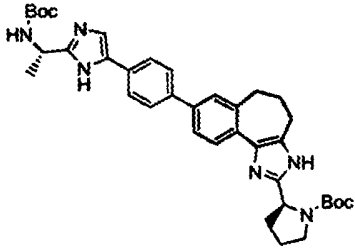
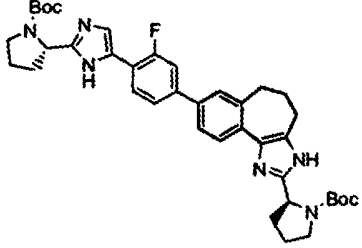
Exemplo 8, (950 mg, 2,19 mmol); Exemplo 16, (S)-terc-butyl 2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (965

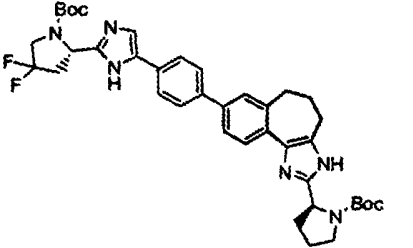
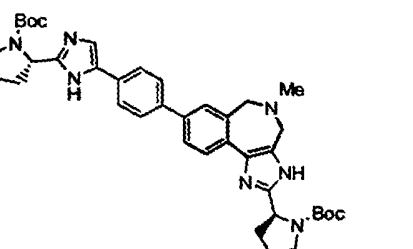
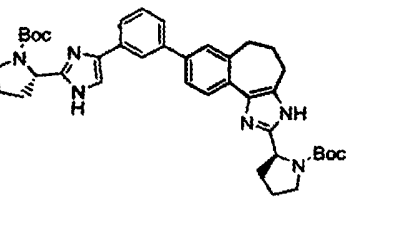
mg, 2,2 mmol), e NaHCO_3 (462 mg, 5,5 mmol) foram dissolvidas em 1,2-dimetoxietano (25 ml) e água (4 ml) foi adicionada. A mistura de reacção foi evacuada e borbulhada com azoto (3x), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (127 mg, 0,11 mmol) foi adicionado, e a mistura aquecida (banho de óleo a 80°C) num recipiente tampado a pressão de 100 ml durante 8 horas. Catalisador adicional (35 mg) foi adicionado e o aquecimento continuou durante 16 horas. Após o arrefecimento, a solução foi dividida em partições em EtOAc/água e a camada orgânica lavada com salmoura. O produto bruto foi aplicado (CH_2Cl_2) a uma coluna de sílica gel 40 (S) Biotage®, e eluído por gradiente de 20-100 % B (A = CH_2Cl_2 ; B = EtOAc) ao longo de 1 L deu o Exemplo 17, 680 mg (49 %). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,05 (s 1, 1H), 7,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,53-7,45 (m, 3H), 4,86-4,70 (m, 2H), 3,57-3,51 (m, 2H), 3,17 - 3,16 (m, 2H), 2,89-2,85 (m, 4H), 2,27-2,18 (m, 2H), 1,99-1,83 (m, 8H), 1,40/1,16 (s, 9H). RT = 1,7 minutos (condição 1). LRMS: Anal. Calcd. para $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_4$ 665,38; encontrado: 665,39 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_4$ 665,3815; encontrado: 665,33845 (M+H).

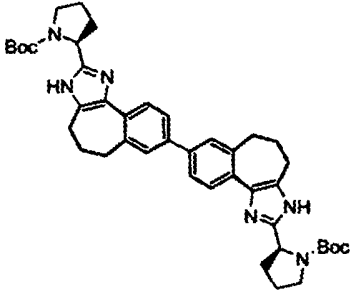
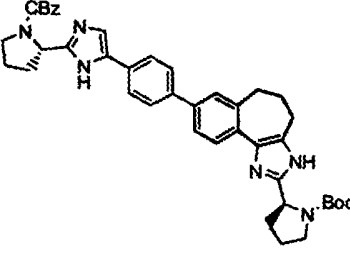
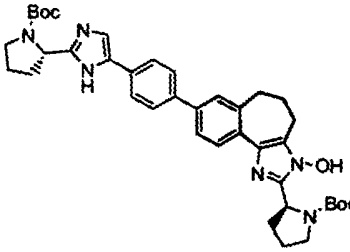
Exemplo 17a (Derivado do Exemplo 16 e Exemplo 8b)		RT = 2,38 minutos (Condição 2) LCMS: Anal. Calcd. para $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_5$: 666,80; encontrado: 665,2 (M-H).
--	--	---

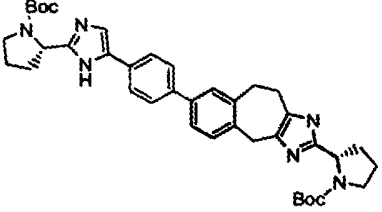
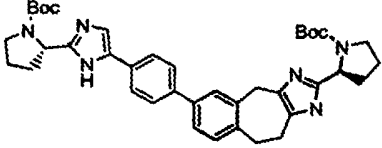
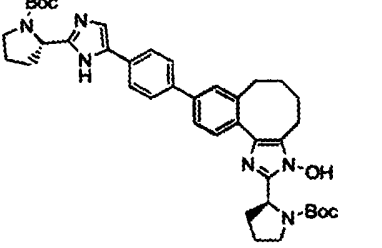
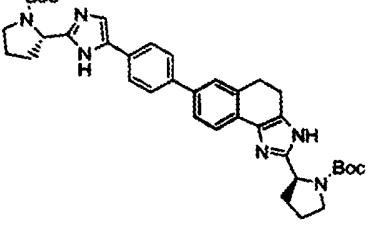
Exemplo 17a.1 (Derivado do Exemplo 16b e Exemplo 10b.2)		RT = 1,7 minutos (condição 1); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{50}F_3N_6O_4$: 747,38; encontrado: 747,33 (M+H).
Exemplo 17a.2 (Derivado do Exemplo 16b e Exemplo 8c)		RT = 1,7 minutos (condição 1); HRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{52}F_3N_6O_4$: 761,3997; encontrado: 761,4005 (M+H).
Exemplo 17b (Derivado do Exemplo 16 e Exemplo 10)		RT = 1,8 minutos (condição 1); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{48}N_6O_4$: 675,37; encontrado: 675,35 (M+Na).
Exemplo 17b.1 (Derivado do Exemplo 16 e Exemplo 10a.1)		RT = 1,65 minutos (Condição 1) LCMS: Anal. Calcd. para $C_{37}H_{46}N_6O_5$: 654,82; encontrado: 655,4 (M+H).

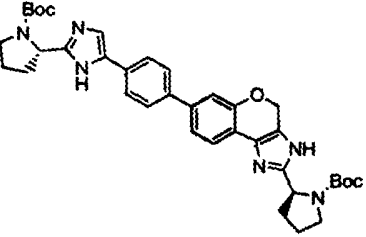
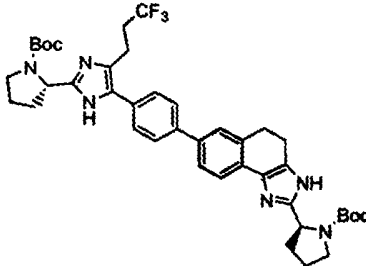
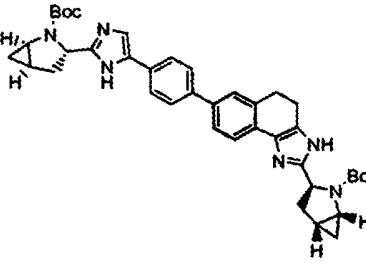
Exemplo 17c (Derivado do Exemplo 16 e Exemplo 10a)		RT = 1,8 minutos (condição 1); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{37}H_{46}N_6O_4$: 639,37; encontrado: 639,32 (M+H).
Exemplo 17c.1 (Derivado do Exemplo 16 g e Exemplo 10a.2)		RT = 1,6 minutos (condição 1); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{49}N_6O_4$: 689,38; encontrado: 689,43 (M+H).
Exemplo 17d (Derivado do Exemplo 16d e Exemplo 10a)		RT = 1,7 minutos (condição 1); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{44}N_6O_4$: 613,34; encontrado: 613,28 (M+H).

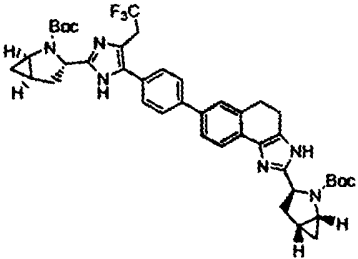
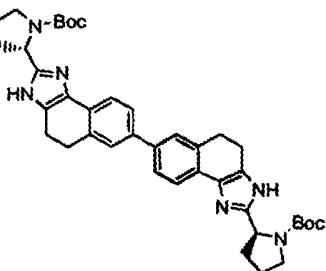
Exemplo 17e (Derivado do Exemplo 16c e Exemplo 8)		RT = 1,7 minutos (condição 1); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{48}N_6O_4$: 653,38; encontrado: 653,50 (M+H).
Exemplo 17f (Derivado do Exemplo 16d e Exemplo 8)		RT = 1,7 minutos (condição 1); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{37}H_{46}N_6O_4$: 639,37; encontrado: 639,50 (M+H).
Exemplo 17g (Derivado do Exemplo 16e e Exemplo 8)		RT = 1,7 minutos (condição 1); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{39}H_{47}FN_6O_4$: 683,37; encontrado: 683,18 (M+H).

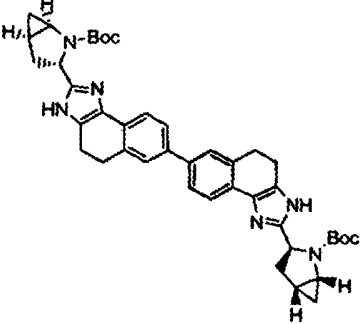
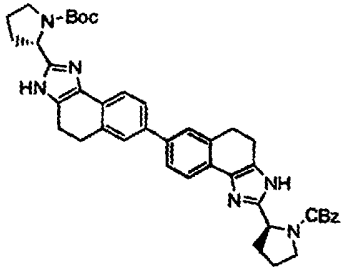
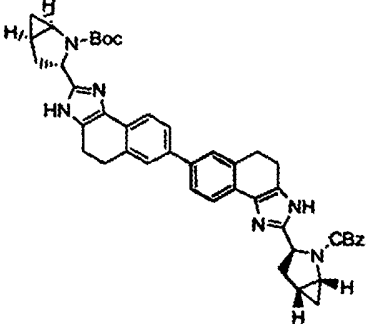
Exemplo 17h (Derivado do Exemplo 16a e Exemplo 8)		RT = 2,31 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{39}H_{47}F_2N_6O_4$: 701,35; encontrado: 701,69 (M+H).
Exemplo 17i (Derivado do Exemplo 16 e Exemplo 8a)		RT = 2,02 minutos (condição 2); HRMS: Anal. Calcd. para $C_{39}H_{50}N_7O_4$: 680,3924; encontrado: 680,3957 (M+H).
Exemplo 17j (Derivado do Exemplo 16b e Exemplo 15b)		RT = 1,7 minutos (condição 1); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{39}H_{48}N_6O_4$: 665,38; encontrado: 665,37 (M+H).

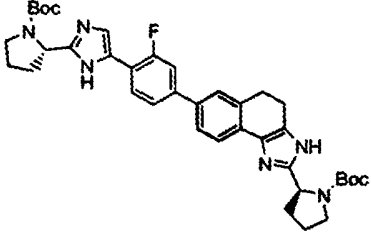
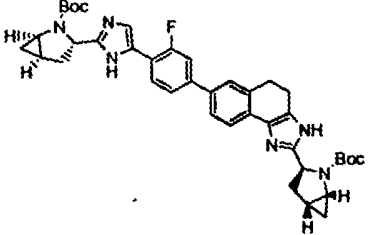
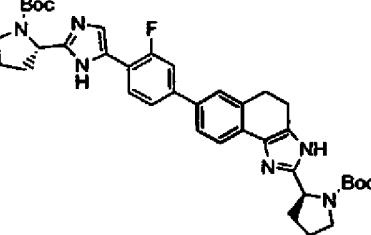
Exemplo 17k (Derivado do Exemplo 16b e Exemplo 8)		RT = 1,8 minutos (condição 1); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{52}N_6O_4$: 705,41; encontrado: 705,40 (M+H).
Exemplo 17m (Derivado do Exemplo 16f e Exemplo 8)		RT = 1,7 minutos (condição 1); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{46}N_6O_4$: 699,37; encontrado: 699,47 (M+H).
Exemplo 17n (Derivado do Exemplo 16 e Exemplo 7)		RT = 2,41 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{39}H_{49}N_6O_5$: 681,38; encontrado: 681,49 (M+H).

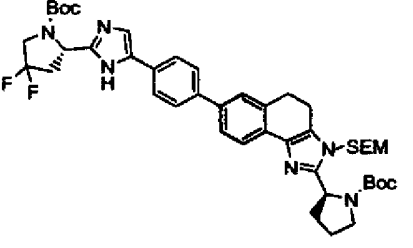
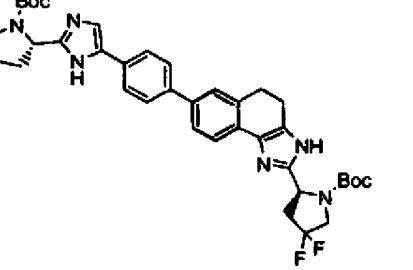
Exemplo 17o (Derivado do Exemplo 16 e Exemplo 13a2)		RT = 1,7 minutos (condição 1); HRMS: Anal. Calcd. para $C_{39}H_{38}N_6O_4$ 665,3810; encontrado: 655,3789 (M+H).
Exemplo 17p (Derivado do Exemplo 16 e Exemplo 13b.2)		RT = 1,7 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{39}H_{38}N_6O_4$ 665; encontrado: 655 (M+H).
Exemplo 17q (Derivado do Exemplo 16 e Exemplo 7c)		RT = 2,43 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{51}N_6O_4$ 695,39; encontrado: 695,55 (M+H).
Exemplo 17r (Derivado do Exemplo 16 e Exemplo 10a.3)		RT = 2,25 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{47}N_6O_4$ 651,37; encontrado: 651,33 (M+H).

Exemplo 17r.a (Derivado do Exemplo 16 e Exemplo 15c)		RT = 2,05 minutos (Condição 2) LCMS: Anal. Calcd. para $C_{37}H_{44}N_6O_5$: 652,78; encontrado: 653,4 (M+H).
Exemplo 17r.1 (Derivado do Exemplo 16h e Exemplo 10a.3)		RT = 1,73 minutos (condição 1); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{50}F_3N_6O_4$ 747,38; encontrado: 747,46 (M+H).
Exemplo 17r.2 (Derivado do Exemplo 16 g e Exemplo 10a.5)		RT = 2,17 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{47}N_6O_4$ 675,37; encontrado: 675,39 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{47}N_6O_4$ 675,3653; encontrado: 675,3680 (M+H).

Exemplo 17r.3 (Derivado do Exemplo 16i e Exemplo 10a.5)		RT = 1,72 minutos (condição 1). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{43}N_6O_4$ 757,3684; encontrado: 757,3684 (M+H).
Exemplo 17r.4 (Derivado do Exemplo 16j e Exemplo 10a.3)		RT = 2,21 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{49}N_6O_4$ 677,38; encontrado: 677,36 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{49}N_6O_4$ 677,3810; encontrado: 677,3803 (M+H).

Exemplo 17r.5 (Derivado do Exemplo 16k e Exemplo 10a.5)		RT = 2,25 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{49}N_6O_4$ 701,38; encontrado: 701,36 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_9N_6O_4$ 701,3810; encontrado: 701,3798 (M+H).
Exemplo 17r.6 (Derivado do Exemplo 16j e Exemplo 11a)		RT = 2,21 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{47}N_6O_4$ 711,37; encontrado: 711,52 (M+H).
Exemplo 17r.7 (Derivado do Exemplo 16k e Exemplo 11b)		RT = 2,06 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{47}N_6O_4$ 735,37; encontrado: 735,38 (M+H).

Exemplo 17s (Derivado do Exemplo 16e e Exemplo 10a3)		RT = 2,31 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{46}FN_6O_4$ 669,36; encontrado: 669,60 (M+H).
Exemplo 17s.1 (Derivado do Exemplo 16e.1 e Exemplo 10a5)		RT = 2,22 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{46}FN_6O_4$ 693,36; encontrado: 693,36 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{46}FN_6O_4$ 693,3559; encontrado: 693,3584 (M+H).
Exemplo 17s.2 (Derivado do Exemplo 16e.1 e Exemplo 11b)		RT = 2,2 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{44}FN_6O_4$ 727,34; encontrado: 727,35 (M+H).

Exemplo 17t (Derivado do Exemplo 16a e Exemplo 11)		RT = 2,71 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{59}F_2N_6O_5Si$ 817,42; encontrado: 817,71 (M+H).
Exemplo 17t.1 (Derivado do Exemplo 16 e Exemplo 10a.4)		RT = 2,25 minutos (condição 2); HRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{45}F_2N_6O_4$ 687,3465; encontrado: 687,3497 (M+H).

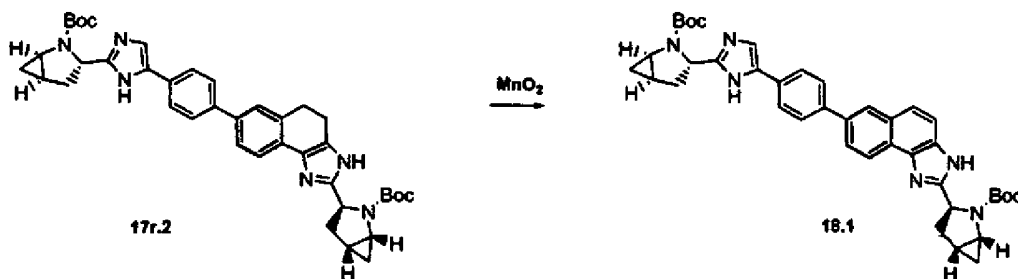
Via de síntese 10.



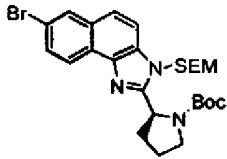
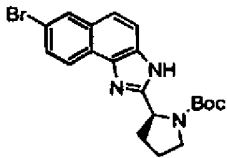
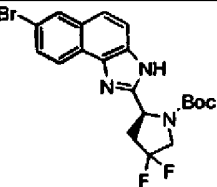
DDQ (116 mg, 0,51 mmol) foi adicionado a uma solução do Exemplo 17r (S)-terc-butil 2-(7-(4-(5-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-2-il)fenil)-4,5-dihidro-1H-nafto[1,2d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (332 mg, 0,51 mmol) em benzeno (5 ml) sob atmosfera de azoto e a mistura de cor castanha escura foi aquecida a refluxo durante 2 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi carregado (CH_2Cl_2) a uma coluna de sílica gel 25 (M) Biotage®. Segmento 1; Eluído por

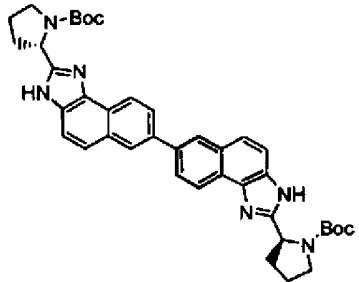
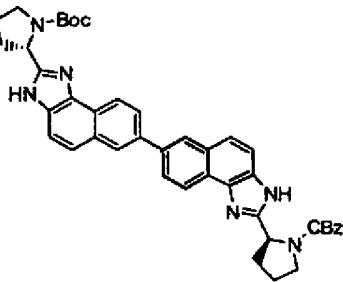
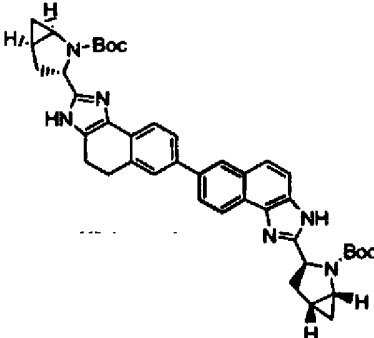
gradiente de 50-100 % B ao longo de 720 ml (A = CH₂Cl₂; B = 20 % CH₃OH em CH₂Cl₂) Segmento 2; Eluído por gradiente de 0-50 % B ao longo de 720 ml (A = CH₂Cl₂; B = CH₃OH) deu o Exemplo 18, 261 mg (79 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 8,8,46 (s 1, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,95-7,55 (m, 8H), 5,1-4,8 (rotómeros, 2H), 3,67 (s 1, 1H), 3,57 (s 1, 1H), 3,48-3,47 (m, 1H), 3,39 - 3,38 (m, 1H), 2,42-1,89 (m, 8H), 1,42/1,18 (s, 9H). RT = 2,24 minutos (condição 2). LRMS: Anal. Calcd. para C₃₈H₄₄N₆O₄: 649,35; encontrado: 649,65 (M+H).

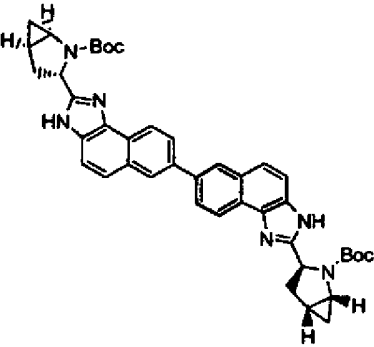
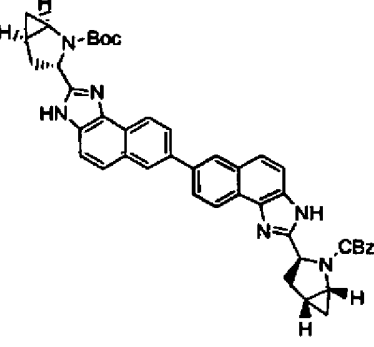
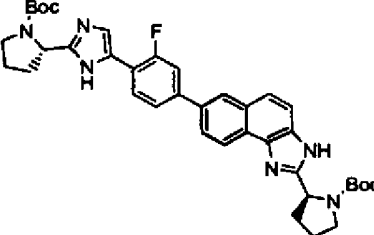
Via de síntese 10a.

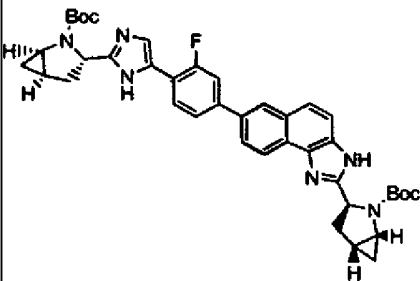
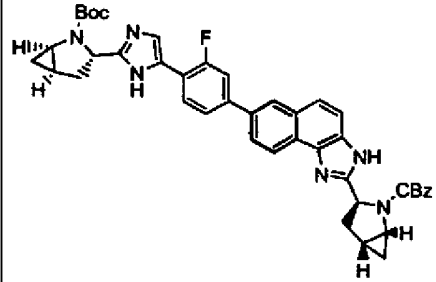
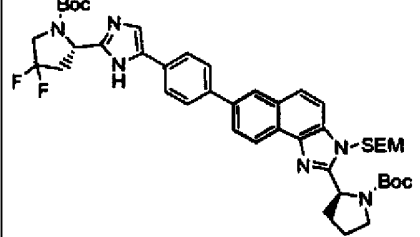


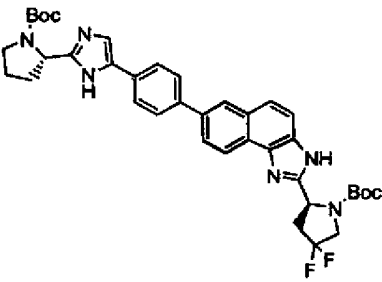
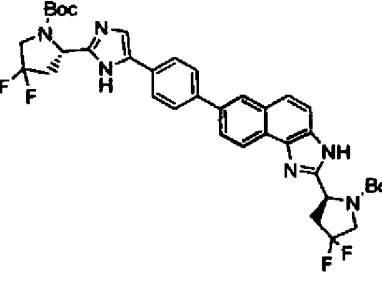
MnO₂ activado (77 mg, 0,889 mmol) foi adicionado numa porção a uma solução agitada do Exemplo 17r.2 (200 mg, 0,296 mmol) em CH₂Cl₂ seco (2 ml), e a suspensão foi agitada durante 4 h. MnO₂ adicional (300 mg) foi adicionado e a mistura agitada 16 h. Esta sequência foi repetida até que LCMS não revelasse nenhum material de partida restante. A mistura de reacção foi filtrada através de terra diatomácea (Celite®), concentrada, e seca sob alto vácuo durante 1 h para dar o Exemplo 18.1 (185,8 mg, 92 %) como um sólido laranja amarelado. LCMS: RT = 2,24 minutos, Calcd. para C₄₀H₄₅N₆O₄ 673,35; encontrado: 673,36 (M+H). HRMS: Calcd para C₄₀H₄₅N₆O₄ 673,3497; encontrado: 673,3525 (M+H).

Exemplo (Derivado Exemplo 11)	18a do		RT = 3,5 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{26}H_{37}BrN_3O_3Si$ 546,18; encontrado: 546,21 (M+H).
Exemplo (Derivado Exemplo 10a.3)	18b do		RT = 2,74 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{20}H_{23}BrN_3O_2$ 416,08; encontrado: 416,08 (M+H).
Exemplo (Derivado Exemplo 10a.4)	18b.1 do		RT = 2,62 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{20}H_{21}BrF_2N_3O_2$ 454,08 e 452,08; encontrado: 454,01 e 454,01 (M+H).

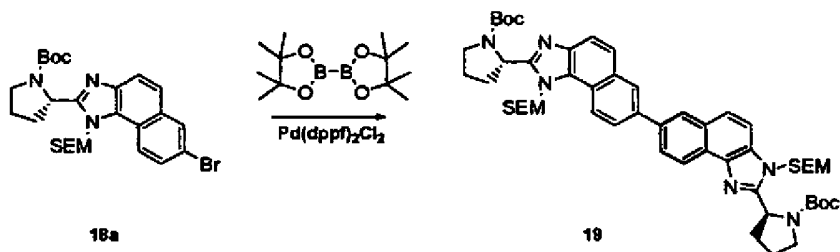
Exemplo 18b.2 (Derivado do Exemplo 17r.4)		RT = 2,28 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{45}N_6O_4$ 673,35; encontrado: 673,36 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{45}N_6O_4$ 673,3497; encontrado: 673,3498 (M+H).
Exemplo 18b.3 (Derivado do Exemplo 17r.6)		RT = 2,30 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{43}N_6O_4$ 707,34; encontrado: 707,52 (M+H).
Exemplo 18b.4 (Derivado do Exemplo 17r.5)		Exemplo não caracterizado.

Exemplo 18b.5 (Derivado do Exemplo 17r.5)		RT = 2,32 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{45}N_6O_4$ 697,35; encontrado: 697,36 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{45}N_6O_4$ 697,3497; encontrado: 697,3488 (M+H).
Exemplo 18b.6 (Derivado do Exemplo 17r.7)		RT = 2,13 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{43}N_6O_4$ 731,34; encontrado: 731,32 (M+H).
Exemplo 18c (Derivado do Exemplo 17s)		RT = 2,3 minutos (condição 2). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{44}FN_6O_4$ 667,3403; encontrado: 667,3419 (M+H).

Exemplo 18c.1 (Derivado do Exemplo 17s.1)		RT = 2,29 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{44}FN_6O_4$ 691,34; encontrado: 691,33 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{44}FN_6O_4$ 691,3403; encontrado: 691,3420 (M+H).
Exemplo 18c.2 (Derivado do Exemplo 17s.2)		RT = 2,05 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{42}FN_6O_4$ 725,32; encontrado: 725,25 (M+H).
Exemplo 18d (Derivado do Exemplo 17t)		RT = 2,87 minutos (condição 2); HRMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{57}F_2N_6O_4Si$ 815,4122; encontrado: 815,4149 (M+H).

Exemplo 18e (Derivado do Exemplo 17t.1)		RT = 2,34 minutos (condição 2); HRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{43}F_2N_6O_4$ 685,3308; encontrado: 685,3342 (M+H) .
Exemplo 18f (Derivado de Exemplos 16a e 18b.1 de acordo com o procedimento descrito por exemplo 17)		RT = 2,34 minutos (condição 2); HRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{41}F_4N_6O_4$ 721,3120; encontrado: 721,3128 (M+H) .

Via de síntese 11



Complexo de [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paládio(II) com diclorometano (11,2 mg, 0,014 mmol) foi adicionado a uma solução agitada do Exemplo 18a (150 mg, 0,274 mmol), bis-pinacol diborano (34,8 mg, 0,137 mmol), dppf (7,61 mg, 0,014 mmol), e K_2CO_3 (114 mg, 0,823 mmol) em DMSO (2,5 ml) sob atmosfera de argônio num recipiente a pressão de tampa de rosca. A solução foi borbulhada meticulosamente com argônio, vedada, e imersa num banho de

óleo pré-aquecido a 80 °C e agitada 18 horas.

A mistura foi arrefecida, diluída com EtOAc e lavadborbulhadaa com solução de NaHCO₃ sat'd, salmoura, e seca (Na₂SO₄) e filtrada. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi carregado (CH₂Cl₂) a uma coluna de sílica gel 25 (M) Biotage®: Segmento 1. 10 % B durante 75 ml; Segmento 2. Eluído por gradiente de 10-100 % B ao longo de 1,8 L; (A = Hexanos; B = EtOAc) deu o Exemplo 19, 88,7 mg (33 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,56-8,54 (m, 2H), 8,48 (s, 2H), 8,12-8,10 (m, 2H), 7,95-7,91 (m, 4H), 5,83-5,76 (m, 4H), 5,30-5,22 (m, 2H), 3,72-3,61 (m, 4H), 3,53 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,44-2,18 (m, 4H) 2,11-2,08 (m, 2H), 2,0-1,94 (m, 2H), 1,38/1,08 (s, 18H), 0,91-0,81 (m, 4H), -0,06 (s, 18H). RT = 3,2 minutos (condição 2); HRMS: Anal. Calcd. para C₅₂H₇₃N₆O₆Si₂ 933,5125; encontrado: 933,5132 (M+H).

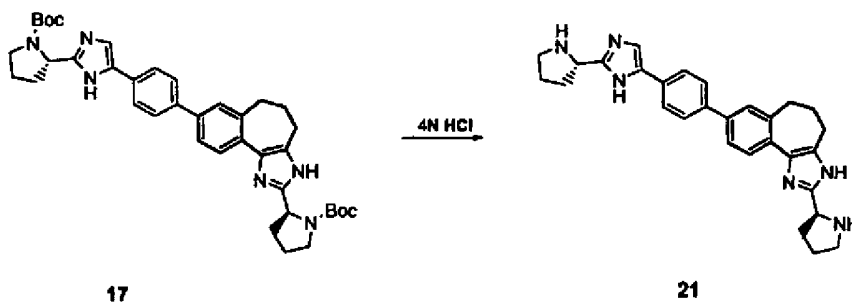
Via de síntese 12



Trietilfosfito (0,257 ml, 1,48 mmol) foi adicionado ao Exemplo 17q, (340 mg, 0,489 mmol) em DMF (5 ml) e agitado a 80°C durante 16 horas. Trietilfosfito adicional (0,3 ml e 0,6 ml) foi adicionado a intervalos de 8 horas até LCMS indicar que a reacção foi completada. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi carregado (CH₂Cl₂) a um coluna de sílica gel 25 (M) Biotage®. Segmento 1. 0 % B durante 300 ml; Segmento 2. Eluído por gradiente de 0-50 % B ao longo de 1440 ml; Segmento 3. Eluição de gradiente 50-100 % B ao longo de 600 ml (A = CH₂Cl₂; B = 20 % CH₃OH em CH₂Cl₂) deu o Exemplo 20, 286 mg (82 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84-7,80 (m, 8H), 4,87-4,68 (m, 2H), 3,55-3,54 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 6H), 2,82-2,76 (m, 2H), 2,25-1,82

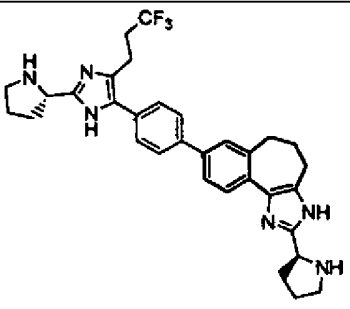
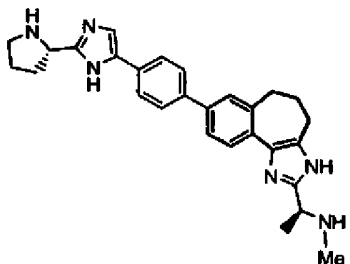
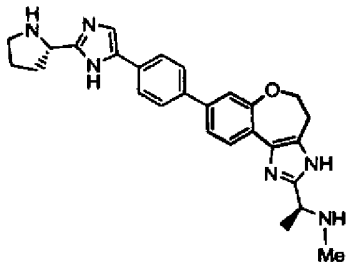
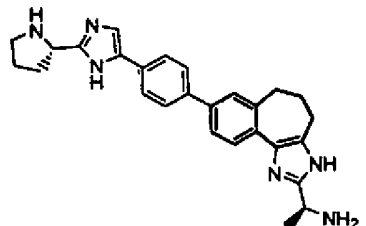
(m, 8H), 1,63-1,57 (m, 2H), 1,42/1,18 (s, 9H). RT = 2,32 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{51}N_6O_4$ 679,40; encontrado: 679,57 (M+H)+.

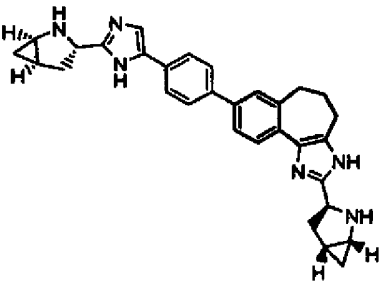
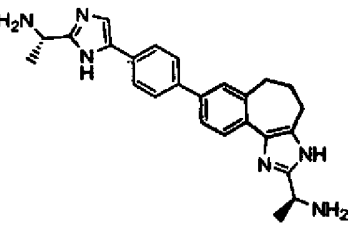
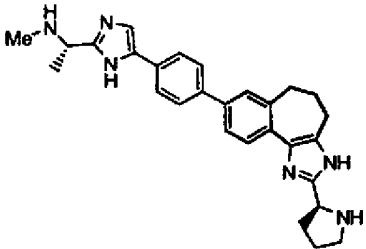
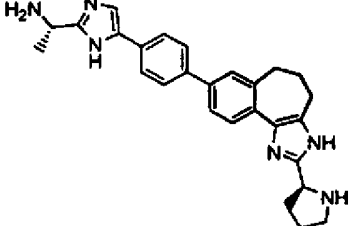
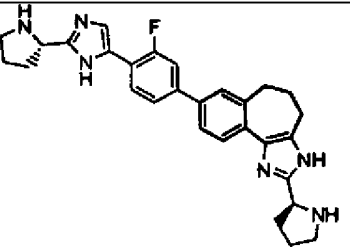
Via de síntese 13

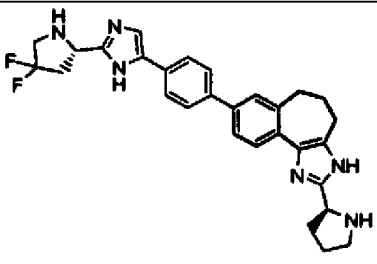
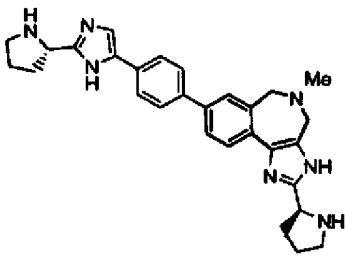
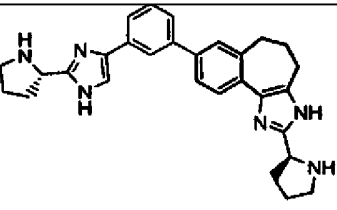
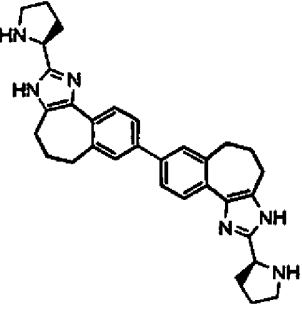
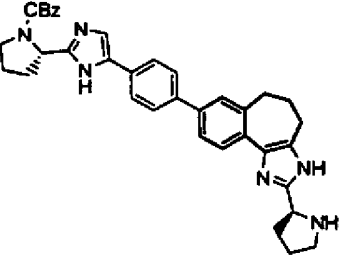


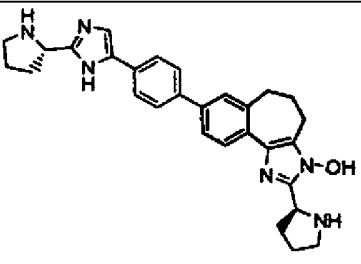
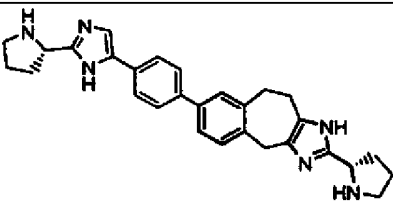
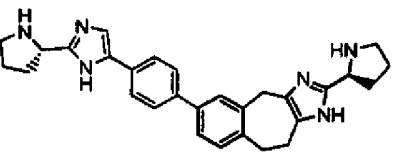
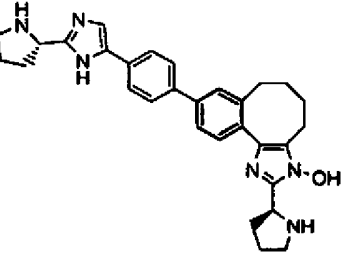
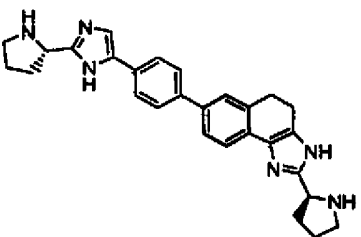
Exemplo 17, (411 mg, 0,62 mmol) foi dissolvido em CH_3OH (20 ml) e HCl/Dioxano (100 ml de 4N) foi adicionado e a reação foi agitada 4 hr. Os solventes foram removidos a vácuo, e o sal tetra-cloridrato foi exposto a alto vácuo durante 18 horas para dar o Exemplo 21, 350 mg (94 %) como um sal de HCl que foi usado sem purificação adicional. RT = 1,3 minutos (condição 1). LCMS: Anal. Calcd. para $C_{29}H_{33}N_6$: 465; encontrado: 465 (M+H).

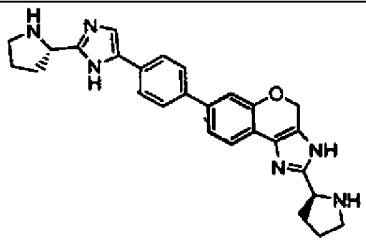
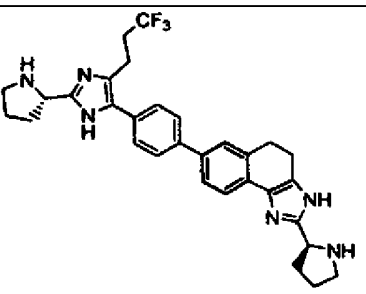
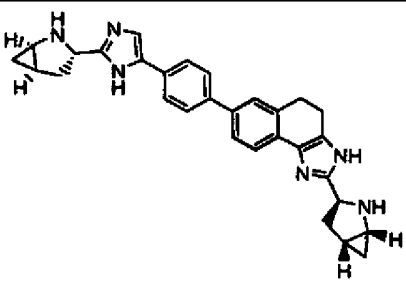
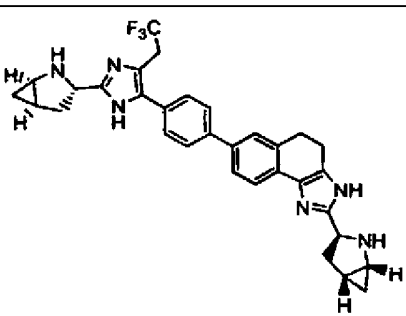
Exemplo 21a (Derivado do Exemplo 17a)		RT = 2,99 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{37}H_{46}N_6O_5$: 466,57; encontrado: 467,2.2 (M+H).
Exemplo 21a.1 (Derivado do Exemplo 17a.1)		RT = 1,4 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{31}H_{34}F_3N_6$ 547,28; encontrado: 547,19 (M+H).

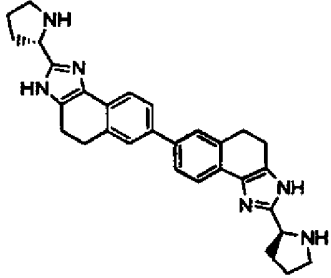
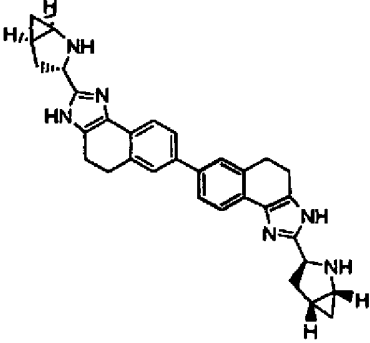
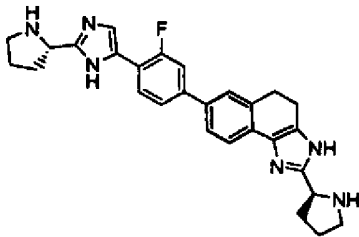
Exemplo 21a.2 (Derivado do Exemplo 17a.2)		RT = 1,4 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{32}H_{36}F_3N_6$: 561,29; encontrado: 561,36 (M+H).
Exemplo 21b (Derivado do Exemplo 17b)		RT = 1,3 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{28}H_{32}N_6$ 452; encontrado: 452 (M+H).
Exemplo 21b.1 (Derivado do Exemplo 17b.1)		RT = 1,2 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{37}H_{46}N_6O_5$: 454,25; encontrado: 455,2 (M+H).
Exemplo 21c (Derivado do Exemplo 17c)		RT = 1,3 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{27}H_{30}N_6$ 438; encontrado: 438 (M+H).

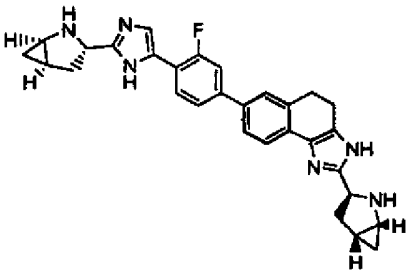
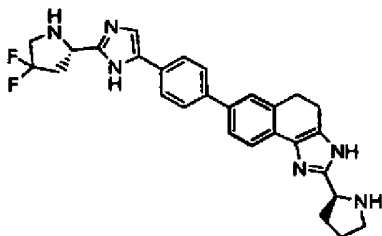
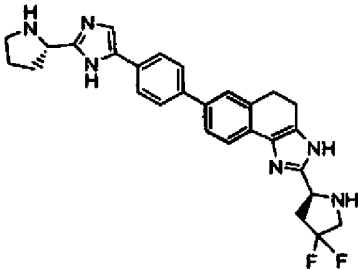
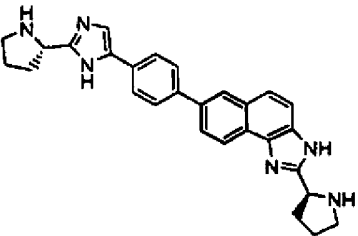
Exemplo 21c.1 (Derivado do Exemplo 17c.1)		RT = 1,2 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{31}H_{33}N_6$ 489,28; encontrado: 489,28 (M+H).
Exemplo 21d (Derivado do Exemplo 17d)		RT = 1,2 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{25}H_{28}N_6$ 412; encontrado: 412 (M+H).
Exemplo 21e (Derivado do Exemplo 17e)		RT = 1,4 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{28}H_{32}N_6$ 452; encontrado: 452 (M+H).
Exemplo 21f (Derivado do Exemplo 17f)		RT = 1,2 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{27}H_{30}N_6$ 438; encontrado: 438 (M+H).
Exemplo 21g (Derivado do Exemplo 17g)		RT = 1,3 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{29}H_{31}FN_6$ 483; encontrado: 483 (M+H).

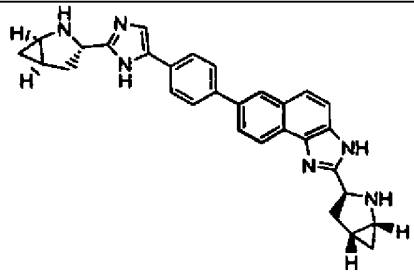
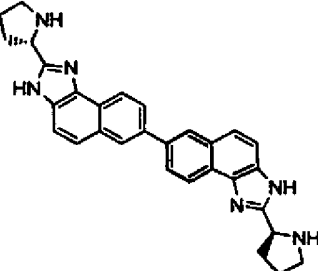
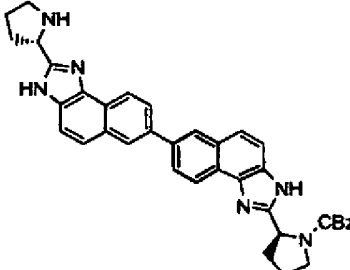
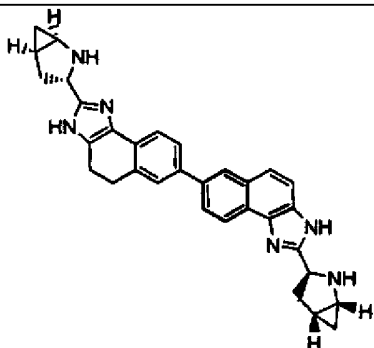
Exemplo (Derivado Exemplo 17h)	21h do		RT = 1,7 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{29}H_{31}F_2N_6$ 501,25; encontrado: 501,51 (M+H).
Exemplo 21 (Derivado Exemplo 17i)	21i do		RT = 1,5 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{29}H_{34}N_7$ 480,28; encontrado: 480,26 (M+H).
Exemplo (Derivado Exemplo 17j)	21j do		RT = 1,3 minutos (condição 1); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{29}H_{32}N_6$ 464; encontrado: 464 (M+H).
Exemplo (Derivado Exemplo 17k)	21k do		RT = 1,3 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{32}H_{36}N_6$ 505; encontrado: 505 (M+H).
Exemplo (Derivado Exemplo 17m)	21m do		RT = 1,5 minutos (condição 1); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{37}H_{38}N_6O_2$ 598; encontrado: 598 (M+H).

Exemplo (Derivado Exemplo 17n)	21n do		RT = 1,7 minutos (condição 2) LCMS: Anal. Calcd. para $C_{29}H_{33}N_6O$ 481,26; encontrado: 481,37 (M+H).
Exemplo (Derivado Exemplo 17o)	21o do		RT = 2,1 minutos (condição 1) LCMS: Anal. Calcd. para $C_{29}H_{32}N_6$ 464; encontrado: 464 (M+H).
Exemplo (Derivado Exemplo 17p)	21p do		RT = 2,0 minutos (condição 1) LCMS: Anal. Calcd. para $C_{29}H_{32}N_6$ 464; encontrado: 464 (M+H).
Exemplo (Derivado Exemplo 17q)	21q do		RT = 1,7 minutos (condição 2) LCMS: Anal. Calcd. para $C_{30}H_{35}N_6O$ 495,28; encontrado: 495,37 (M+H).
Exemplo (Derivado Exemplo 17r)	21r do		RT = 1,5 minutos (condição 2) LCMS: Anal. Calcd. para $C_{28}H_{30}N_6$ 451,26; encontrado: 451,33 (M+H)+.

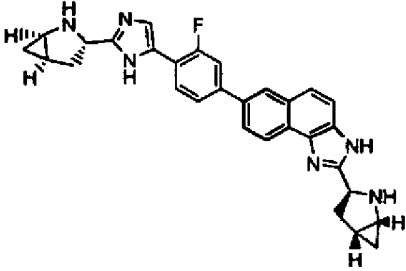
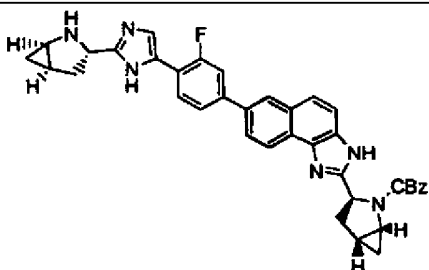
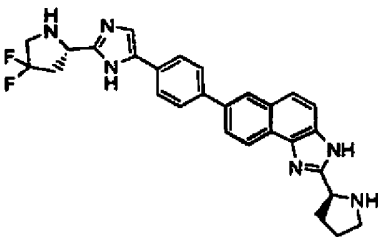
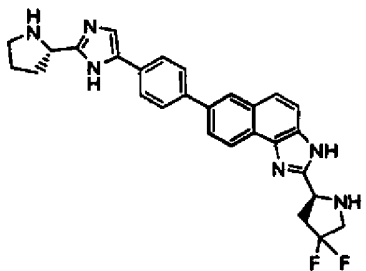
Exemplo 21r.a (Derivado do Exemplo 17r.a)		RT = 1,1 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{37}H_{44}N_6O_5$: 452,18; encontrado: 453,2 (M+H).
Exemplo 21r.1 (Derivado do Exemplo 17r.1)		RT = 1,4 minutos (condição 1) LCMS: Anal. Calcd. para $C_{31}H_{34}F_3N_6$ 547,28; encontrado: 547,26 (M+H) ⁺ .
Exemplo 21r.2 (Derivado do Exemplo 17r.2)		RT = 1,46 min, (condição 2), LCMS: Anal. Calcd para $C_{30}H_{31}N_6$ (M+H) 475,26; encontrado: 475,25. HRMS: Anal. Calcd para $C_{30}H_{31}N_6$ 475,2605; encontrado: 475,2616 (M+H).
Exemplo 21r.3 (Derivado do Exemplo 17r.3)		RT = 1,4 minutos (condição 1) LCMS: Anal. Calcd. para $C_{32}H_{32}F_3N_6$ 557,26; encontrado: 557,22 (M+H).

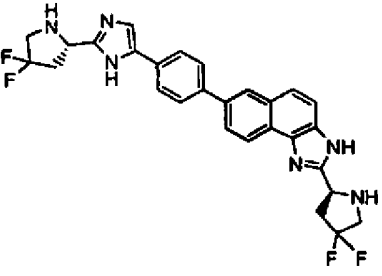
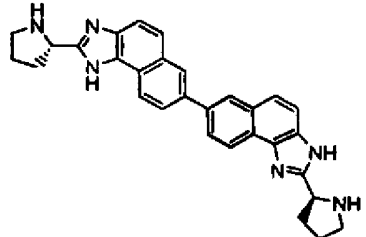
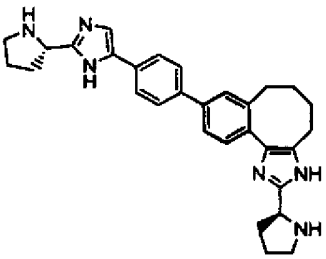
Exemplo 21 r.4 (Derivado do Exemplo 17r.4)		RT = 1,43 minutos (condição 2) LCMS: Anal. Calcd. para $C_{30}H_{33}N_6$ 477,28; encontrado: 477,22 (M+H). HRMS: Calcd para $C_{30}H_{33}N_6$ 477,2761; encontrado 477,2765 (M+H).
Exemplo 21r.5 (Derivado do Exemplo 17r.5)		RT = 1,56 minutos (condição 2) LCMS: Anal. Calcd. para $C_{32}H_{33}N_6$ 501,28; encontrado: 501,29 (M+H). HRMS: Calcd para $C_{32}H_{33}N_6$ 501,2761; encontrado 501,2761 (M+H).
Exemplo 21s (Derivado do Exemplo 17s)		RT = 1,7 minutos (condição 2) LCMS: Anal. Calcd. para $C_{28}H_{30}FN_6$ 469,25; encontrado: 469,47 (M+H)+.

Exemplo 21s.1 (Derivado do Exemplo 17s.1)		RT = 1,62 min, (condição 2), LCMS: Anal. Calcd para $C_{30}H_{30}FN_6$ 493,25; encontrado: 493,28 (M+H). HRMS: Calcd para $C_{30}H_{30}FN_6$ 493,2511; encontrado 493,2520 (M+H).
Exemplo 21t (Derivado do Exemplo 17t)		RT = 1,7 minutos (condição 2) LCMS: Anal. Calcd. para $C_{28}H_{29}F_2N_6$ 487,23; encontrado: 487,51 (M+H).
Exemplo 21t.1 (Derivado do Exemplo 17t.1)		RT = 1,7 minutos (condição 2) LCMS: Anal. Calcd. para $C_{28}H_{29}F_2N_6$ 487,24; encontrado: 487,51 (M+H).
Exemplo 21u (Derivado do Exemplo 18)		RT = 1,6 minutos (condição 2) LCMS: Anal. Calcd. para $C_{28}H_{29}N_6$ 449,25; encontrado: 449,46 (M+H).

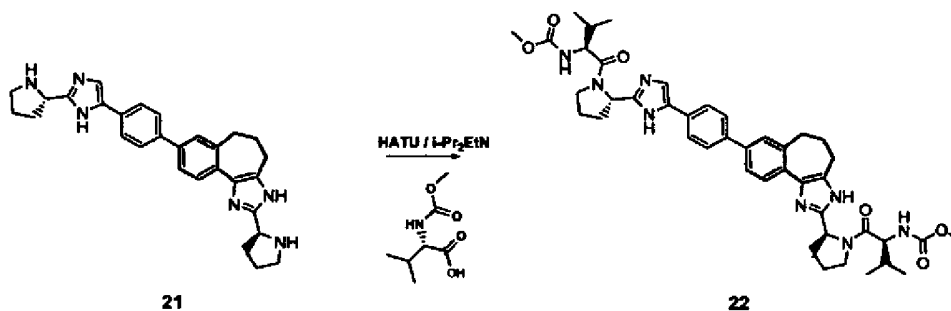
Exemplo 21u.1 (Derivado do Exemplo 18,1)		RT = 1,61 min, (condição 2), LCMS: Anal. Calcd para $C_{30}H_{29}N_6$ 473,36; encontrado: 473,28 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{30}H_{29}N_6$ 473,2448; encontrado: 473,2457 (M+H).
Exemplo 21u.2 (Derivado do Exemplo 18b.2)		Veja-se Exemplo 21 x a seguir para caracterização.
Exemplo 21u.3 (Derivado do Exemplo 18b.3)		RT = 2,10 min, (condição 2), LCMS: Anal. Calcd para $C_{38}H_{35}N_6O_2$ 607,46; encontrado: 607,46 (M+H).
Exemplo 21u.4 (Derivado do Exemplo 18b.4)		Exemplo não caracterizado.

Exemplo 21u.5 (Derivado do Exemplo 18b.5)		RT = 1,82 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{32}H_{29}N_6$ 497,25; encontrado: 497,29 (M+H). HRMS: Calcd para $C_{32}H_{29}N_6$ 497,2448; encontrado 497,2448 (M+H).
Exemplo 21u.6 (Derivado do Exemplo 18b.6)		RT = 1,91 min (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{35}N_6O_2$ 631,28; encontrado: 631,27 (M+H).
Exemplo 21v (Derivado do Exemplo 18c)		RT = 1,8 minutos (condição 2) LCMS: Anal. Calcd. para $C_{28}H_{28}FN_6$ 467,24; encontrado: 467,43 (M+H).

Exemplo 21v.1 (Derivado do Exemplo 18c.1)		RT = 1,7 minutos (condição 2) LCMS: Anal. Calcd. para $C_{30}H_{28}FN_6$ 491,24; encontrado: 491,25 (M+H). HRMS: Calcd. para $C_{30}H_{28}FN_6$ 491,2354; encontrado 491,2364 (M+H).
Exemplo 21v.2 (Derivado do Exemplo 18c.2)		RT = 1,76 minutos (condição 2) LCMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{34}FN_6O_2$ 625,27; encontrado: 625,19 (M+H).
Exemplo 21w (Derivado do Exemplo 18d)		RT = 1,9 minutos (condição 2) LCMS: Anal. Calcd. para $C_{28}H_{27}F_2N_6$ 485,23; encontrado: 485,46 (M+H).
Exemplo 21w.1 (Derivado do Exemplo 18e)		RT = 1,8 minutos (condição 2) LCMS: Anal. Calcd. para $C_{28}H_{27}F_2N_6$ 485,23; encontrado: 485,30 (M+H).

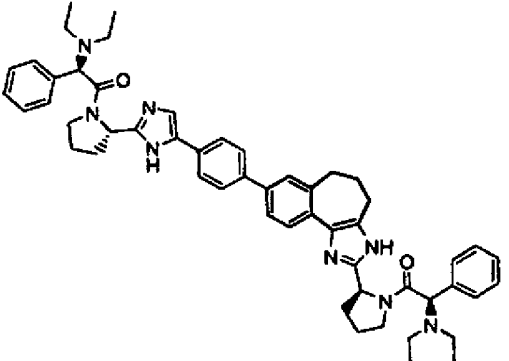
Exemplo 21w.2 (Derivado do Exemplo 18f)		RT = 2,3 minutos (condição 2) LCMS: Anal. Calcd. para $C_{28}H_{25}F_4N_6$ 521,21; encontrado: 521,28 (M+H).
Exemplo 21x (Derivado do Exemplo 19) NOTA: O mesmo que o Exemplo 21u.2		RT = 1,7 minutos (condição 2) LCMS: Anal. Calcd. para $C_{30}H_{29}N_6$ 473,24; encontrado: 473,27 (M+H).
Exemplo 21x.1 (Derivado do Exemplo 20)		RT = 1,6 minutos (condição 2) LCMS: Anal. Calcd. para $C_{30}H_{35}N$ 479,29; encontrado: 479,39 (M+H).

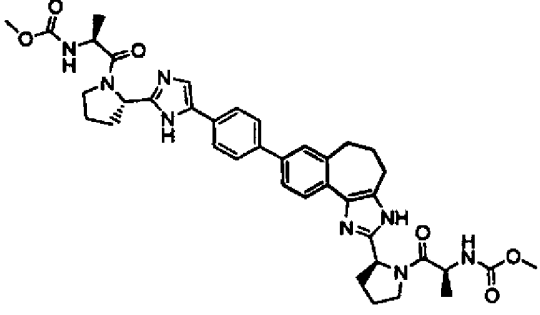
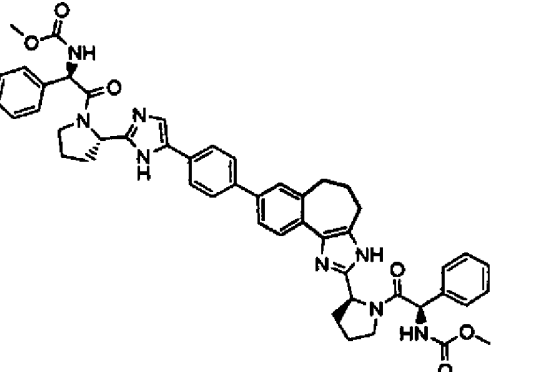
Via de síntese 14

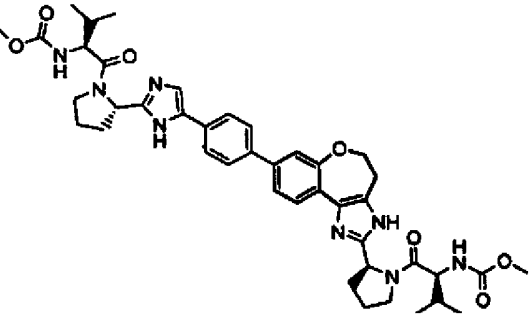
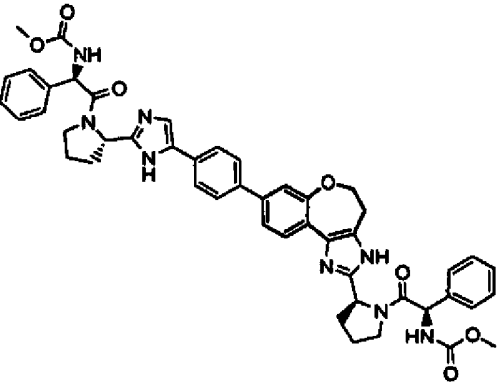
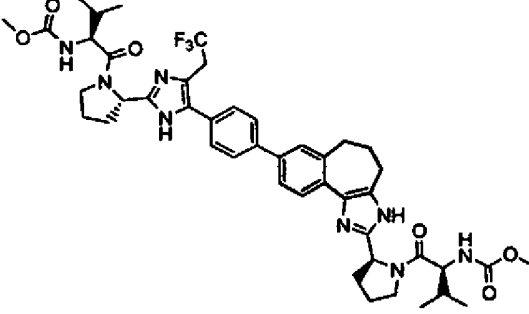


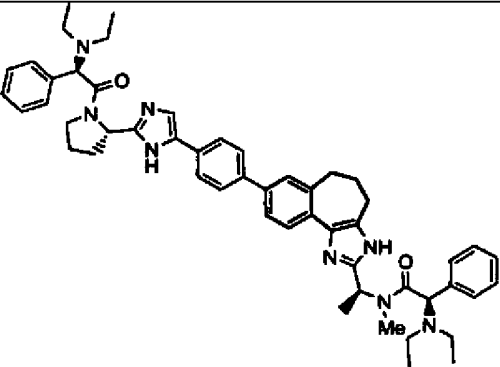
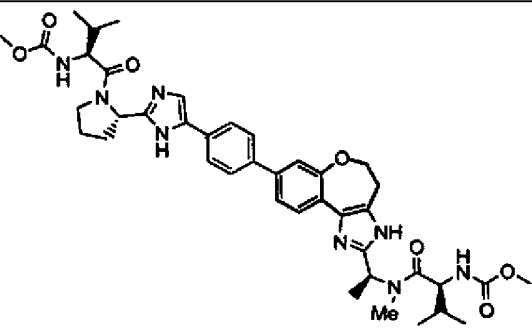
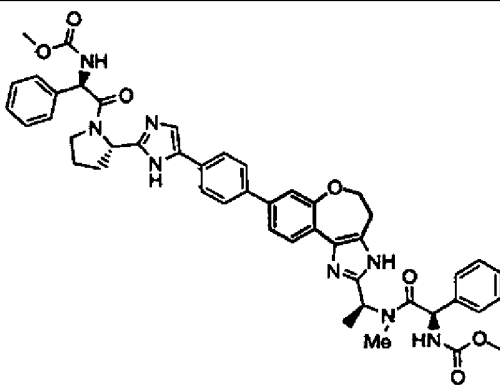
HATU (88 mg, 0,33 mmol) foi adicionado e a solução do Exemplo 21 rapidamente agitada, (87,5 mg, 0,145 mmol), Cap- 51: N-metoxicarbonil-L-valina (63,3 mg, 0,36 mmol), e base de Hunig (0,23 ml, 1,25 mmol) em DMF (3,5 ml). A mistura de reacção foi agitada 16 horas antes de ser diluída com CH_3OH (1 vol) e directamente submetida a HPLC

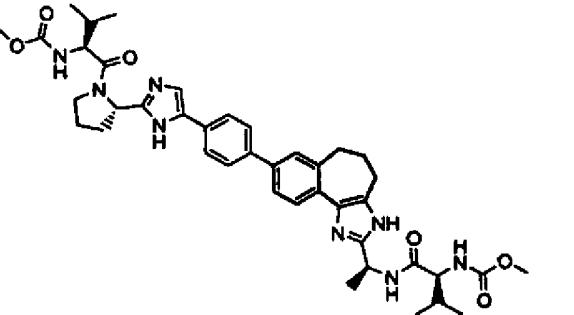
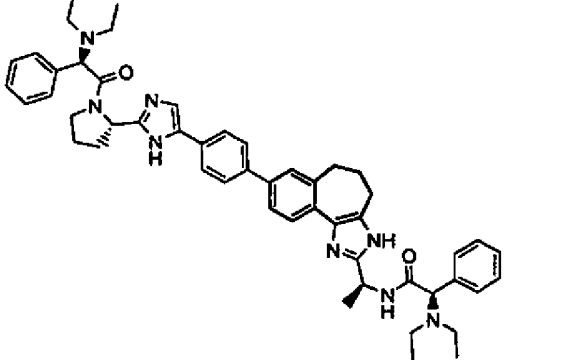
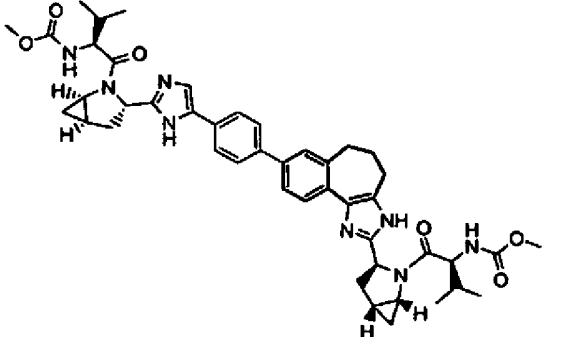
semi prep (4 injeções a 2 ml cada; Dynamax 60A prep C8 coluna; 25 %-100 % B ao longo de 30 min; Taxa de fluxo = 20 ml/min; Comprimento de onda = 220 nm; Solvente A = 0,1 % de TFA em 10 % de metanol/90 % de H₂O; Solvente B = 0,1 % de TFA em 90 % metanol/10 % de H₂O) para dar o Exemplo 22, (TFA sal). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,04-8,02 (m, 1H), 7,78-7,58 (m, 4H), 7,49-7,41 (m, 3H), 7,30-7,24 (m, 2H), 5,09-5,01 (m, 2H), 4,1-4,03 (m, 2H), 3,81-3,79 (m, 4H), 3,54 (s, 6H), 2,92-2,84 (m, 4H), 2,17-2,09 (m, 4H), 2,00-1,87 (m, 8H), 0,79-0,81 (m, 12H). RT = 1,57 minutos (condição 1). LRMS: Anal. Calcd. para C^HN[^]: 779,42; encontrado: 779,48 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para C₄₃H₅₅N₈O₆ 779,4245; encontrado: 779,4249 (M+H).

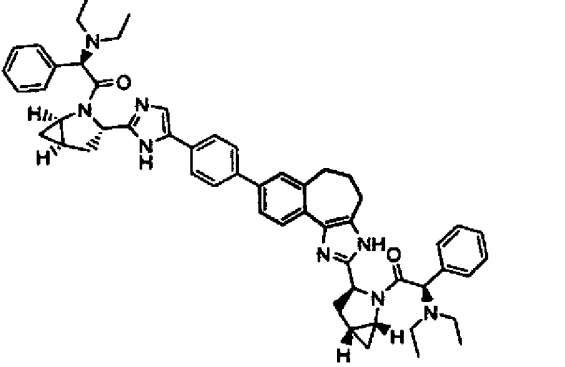
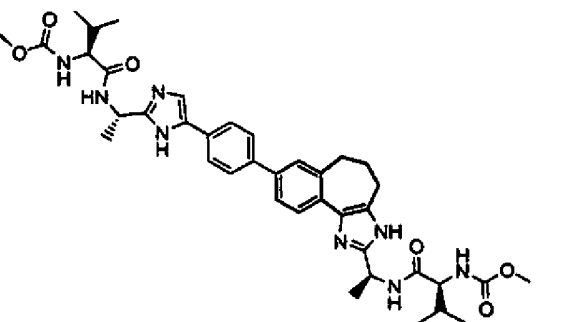
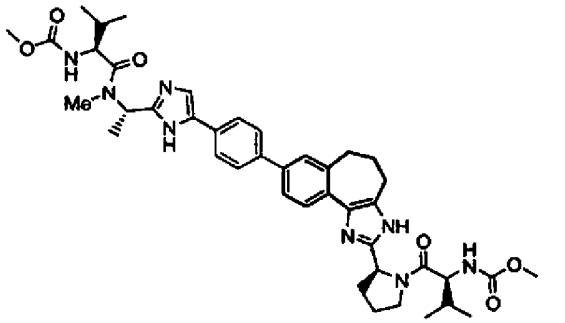
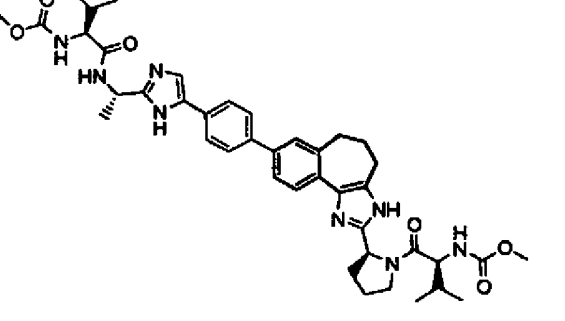
Exemplo 22.1 (Derivado do Exemplo 21 e Cap- 2)		RT = 1,4 minutos (condição 1); LRMS: Anal. Calcd. para C₅₃H₆₂N₈O₂ 843,51; encontrado: 843,89 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para C₅₃H₆₂N₈O₂ 843,5047; encontrado: 843,5099 (M+H).
---	---	---

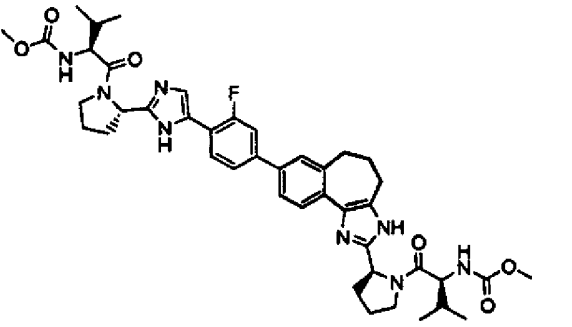
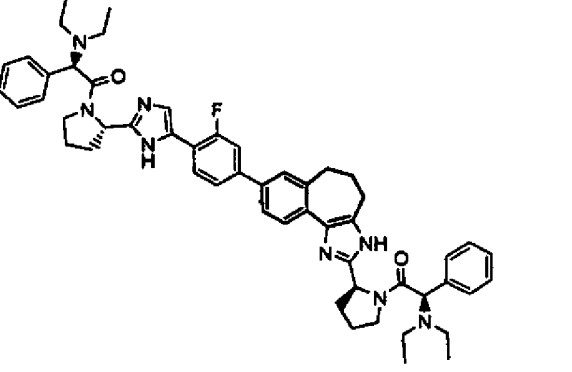
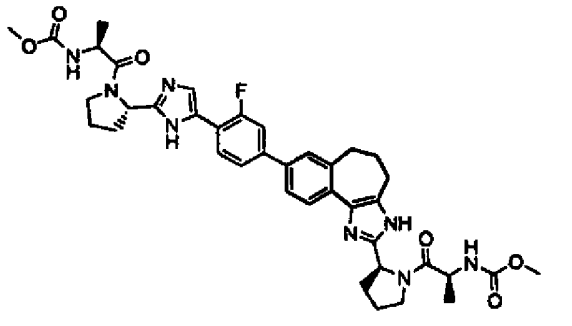
Exemplo 22.2 (Derivado do Exemplo 21 e Cap- 52)		RT = 1,4 minutos (condição 1); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{39}H_{46}N_8O_6$ 723,36; encontrado: 723,39 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{39}H_{46}N_8O_6$ 723,3619; encontrado: 723,3643 (M+H).
Exemplo 22,3 (Derivado do Exemplo 21 e Cap- 4)		RT = 1,7 minutos (condição 1); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{49}H_{50}N_8O_6$ 723,39; encontrado: 723,40 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{49}H_{50}N_8O_6$ 847,3932; encontrado: 847,3953 (M+H).

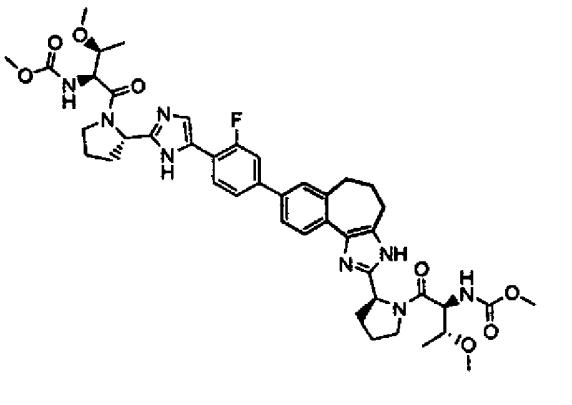
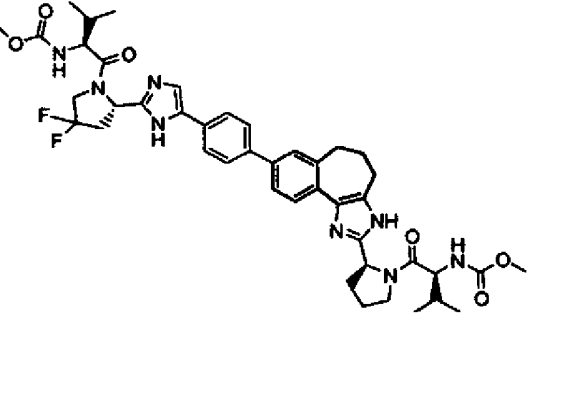
Exemplo 22a (Derivado do Exemplo 21a e Cap-51)		RT = 2,0 minutos (condição 4); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{53}N_8O_7$ 781,41; encontrado: 781,33 (M+H).
Exemplo 22a.1 (Derivado do Exemplo 21a e Cap-4)		RT = 2,2 minutos (condição 4); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{49}N_8O_7$ 849,37; encontrado: 849,25 (M+H).
Exemplo 22a.2 (Derivado do Exemplo 21a.1 e Cap-51)		RT = 1,6 minutos (condição 1); HRMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{56}F_3N_8O_6$ 861,4281; encontrado: 861,4269 (M+H).

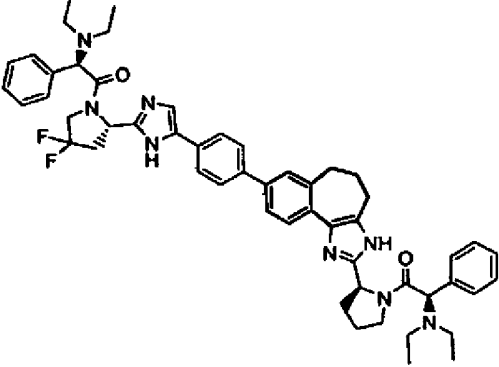
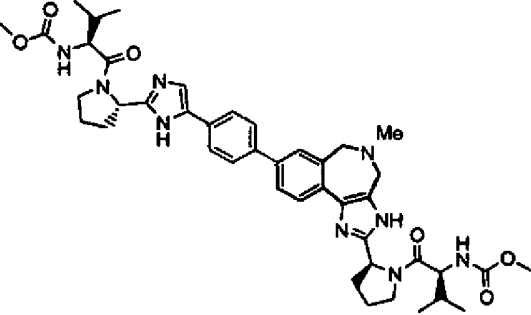
Exemplo 22b.1 (Derivado do Exemplo 21b e Cap-2)		RT = 1,4 minutos (condição 1); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{52}H_{62}N_8O_2$ 831,50; encontrado: 831,63 (M+H).
Exemplo 22b.2 (Derivado do Exemplo 21b.1 e Cap-51)		RT = 2,1 minutos (condição 4); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{53}N_8O_7$ 769,40; encontrado: 769,21 (M+H).
Exemplo 22b.3 (Derivado do Exemplo 21b.1 e Cap-4)		RT = 2,2 minutos (condição 4); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{49}N_8O_7$ 837,37; encontrado: 837,19 (M+H).

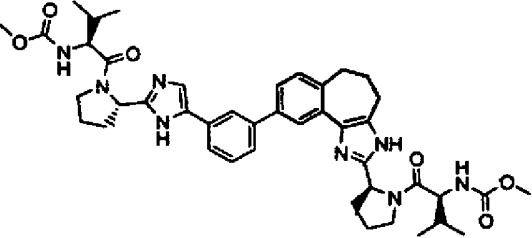
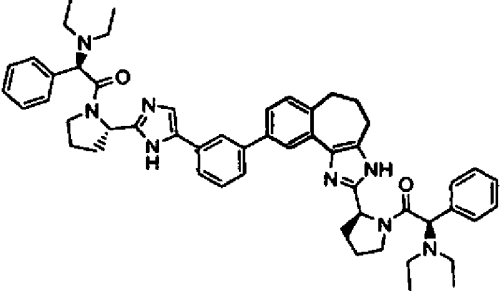
Exemplo 22c (Derivado do Exemplo 21c e Cap-51)		RT = 1,5 minutos (condição 1); HRMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{52}N_8O_6$ 753,4083; encontrado: 753,4085 (M+H).
Exemplo 22c.1 (Derivado do Exemplo 21c e Cap-2)		RT = 1,4 minutos (condição 1); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{51}H_{60}N_8O_2$ 817,49; encontrado: 817,62 (M+H).
Exemplo 22c.2 (Derivado do Exemplo 21c.1 e Cap-51)		RT = 1,5 minutos (condição 1); HRMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{55}N_8O_6$ 803,4239; encontrado: 803,4236 (M+H).

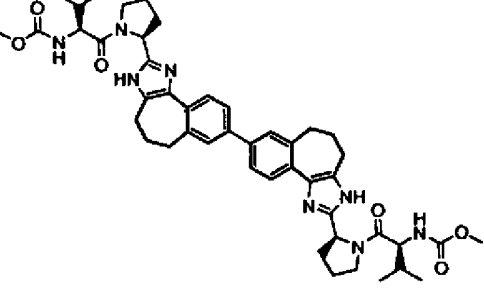
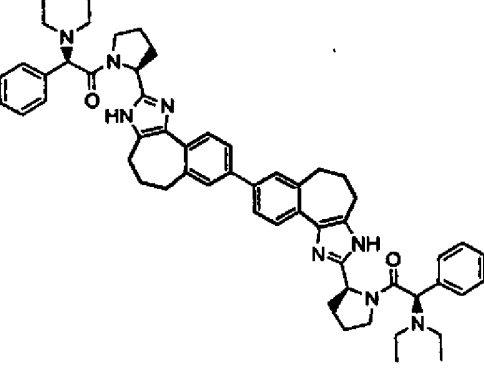
Exemplo 22c.3 (Derivado do Exemplo 21c.1 e Cap-2)		RT = 1,3 minutos (condição 1); HRMS: Anal. Calcd. para $C_{55}H_{63}N_8O_2$ 867,5068; encontrado: 867,5058 (M+H).
Exemplo 22d (Derivado do Exemplo 21d e Cap-51)		RT = minutos (condição 1); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{39}H_{50}N_8O_6$ 727,39; encontrado: 727,32 (M+H).
Exemplo 22e (Derivado do Exemplo 21e e Cap-51)		RT = 1,6 minutos (condição 1); HRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{54}N_8O_6$ 767,4239; encontrado: 767,4240 (M+H).
Exemplo 22f (Derivado do Exemplo 21f e Cap-51)		RT = 1,6 minutos (condição 1); HRMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{52}N_8O_6$ 753,41; encontrado: 753,54 (M+H).

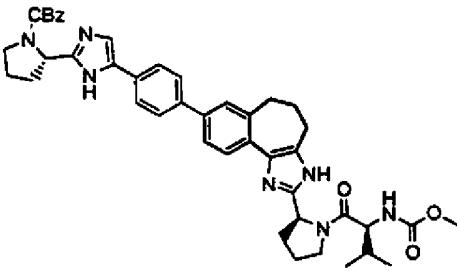
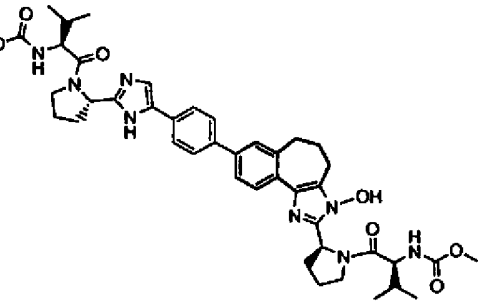
Exemplo 22 g (Derivado do Exemplo 21 g e Cap-51)		RT = 1,5 minutos (condição 1); HRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{53}FN_8O_6$ 797,41; encontrado: 797,21 (M+H).
Exemplo 22 g.1 (Derivado do Exemplo 21 g e Cap-2)		RT = 1,4 minutos (condição 1); HRMS: Anal. Calcd. para $C_{53}H_{61}FN_8O_2$ 861,50; encontrado: 861,31 (M+H).
Exemplo 22 g.2 (Derivado do Exemplo 21 g e Cap-52)		RT = 1,4 minutos (condição 1); HRMS: Anal. Calcd. para $C_{39}H_{45}FN_8O_6$ 741,35; encontrado: 741,19 (M+H).

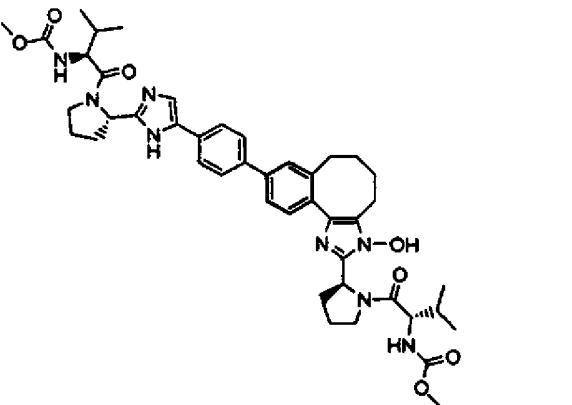
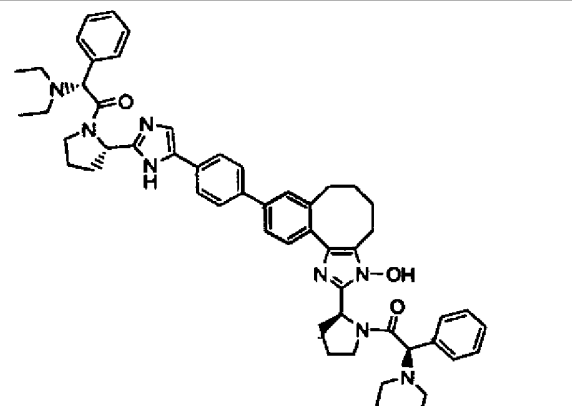
Exemplo 22g.3 (Derivado do Exemplo 21 g e Cap-86)		RT = 1,5 minutos (condição 1); HRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{53}FN_8O_6$ 829,41; encontrado: 829,25 (M+H).
Exemplo 22h (Derivado do Exemplo 21h e Cap-51)		RT = 2,05 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{52}F_2N_8O_6$ 815,41; encontrado: 815,79 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{52}F_2N_8O_6$ 815,4056; encontrado: 815,4032 (M+H).

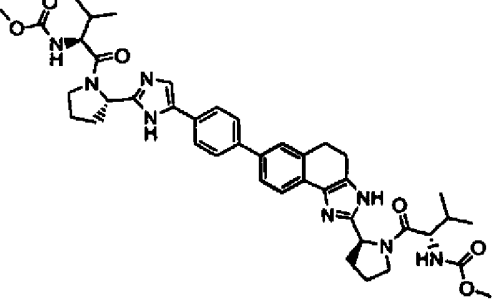
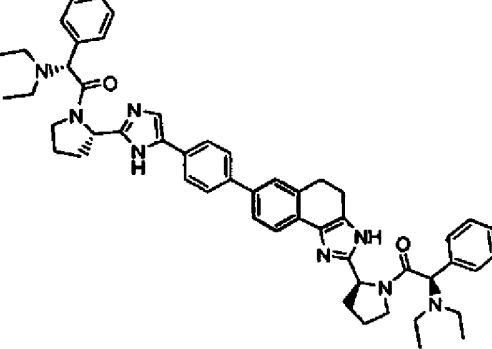
Exemplo 22h.1 (Derivado do Exemplo 21h e Cap-2)		RT = 1,8 minutos (condição 2); LCMS.: Anal. Calcd. para $C_{53}H_{60}F_2N_8O_2$ 879,49; encontrado: 879,86 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{53}H_{60}F_2N_8O_2$ 879,4886; encontrado: 879,4855 (M+H).
Exemplo 22i (Derivado do Exemplo 21i e Cap-51)		RT = 1,8 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{56}N_9O$ 794,44; encontrado: 794,41 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{56}N_9O$ 794,4354; encontrado: 794,4365 (M+H).

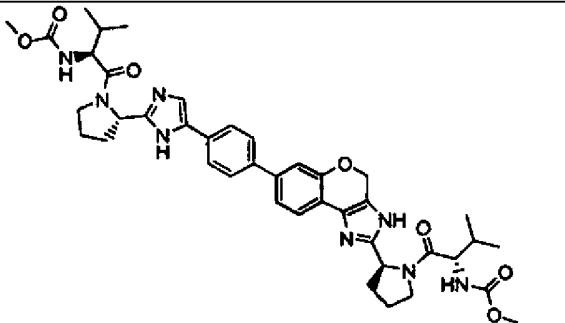
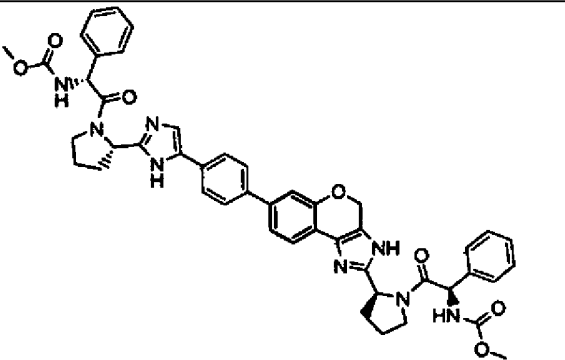
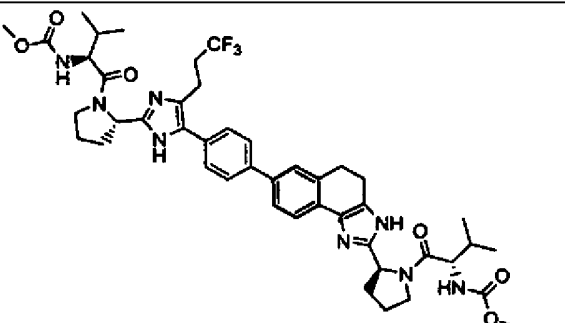
Exemplo 22j (Derivado do Exemplo 21j e Cap-51)		RT = 1,6 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{54}N_8O_6$ 779,42; encontrado: 779,39 (M+H).
Exemplo 22j.1 (Derivado do Exemplo 21j e Cap- 2)		RT = 1,4 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{53}H_{62}N_8O_2$ 843,51; encontrado: 843,48 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{53}H_{62}N_8O_43$ 843,5074; encontrado: 843,5079 (M+H)

Exemplo 22k (Derivado do Exemplo 21k e Cap-51)		RT = 1,7 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{58}N_8O_6$ 819,46; encontrado: 819,50 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{58}N_8O_6$ 819,4558; encontrado: 819,4547 (M+H).
Exemplo 22k.1 (Derivado do Exemplo 21k e Cap-2)		RT = 1,4 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{56}H_{66}N_8O_2$ 883,54; encontrado: 883,56 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{56}H_{66}N_8O_2$ 883,5387; encontrado: 883,5353 (M+H).

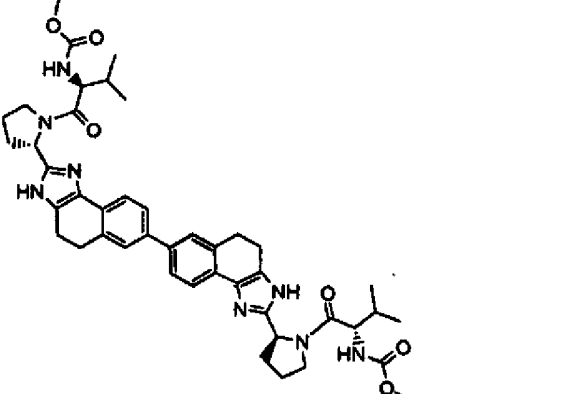
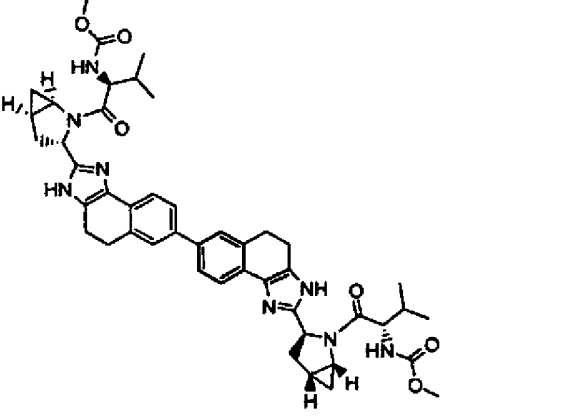
Exemplo 22m (Derivado do Exemplo 21m e Cap-51)		RT = 1,6 minutos (condição 1); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{49}N_7O_5$ 756,39; encontrado: 756,55 (M+H).
Exemplo 22n (Derivado do Exemplo 21n e Cap-51)		RT = 2,1 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{55}N_8O_7$ 795,41; encontrado: 795,53 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{55}N_8O_7$ 795,4188; encontrado: 795,4188 (M+H).

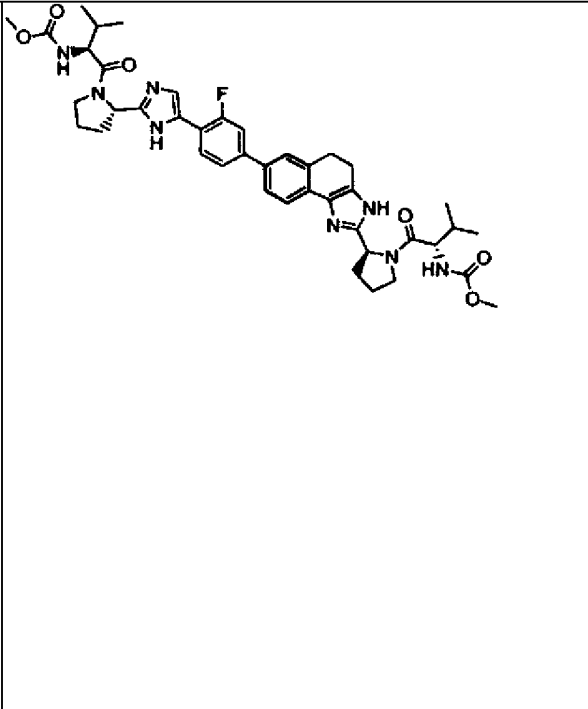
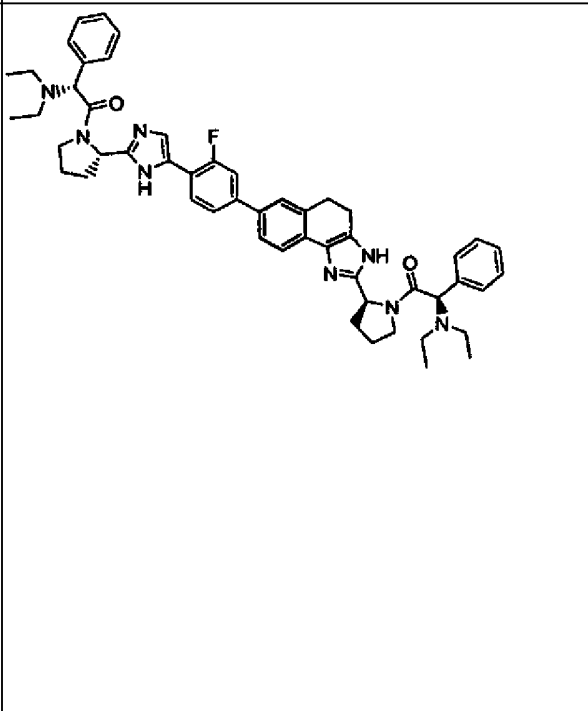
Exemplo 22q (Derivado do Exemplo 21q e Cap-51)		RT = 2,2 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{57}N_8O_7$ 809,43; encontrado: 809,53 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{57}N_8O_7$ 809,4345; encontrado: 809,4345 (M+H)⁺.
Exemplo 22q.1 (Derivado do Exemplo 21q e Cap-2)		RT = 1,9 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{54}H_{65}N_8O_3$ 873,51; encontrado: 873,60 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{54}H_{65}N_8O_3$ 873,5174; encontrado: 873,5171 (M+H).

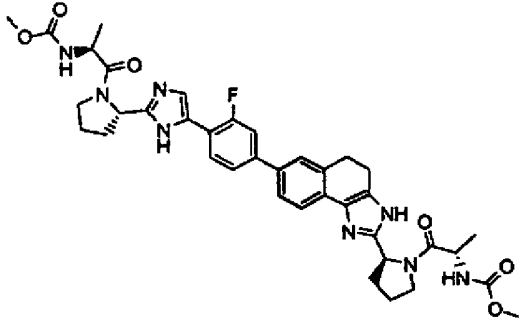
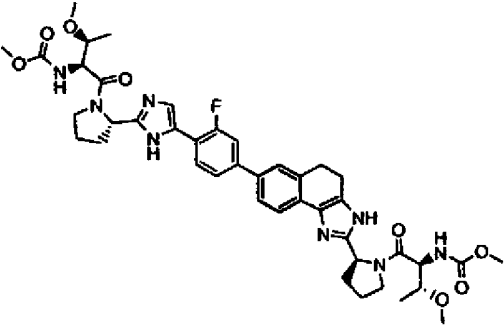
Exemplo 22r (Derivado do Exemplo 21r e Cap-51)		RT = 2,1 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{53}N_8O_6$ 765,41; encontrado: 765,51 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{53}N_8O_6$ 765,4083; encontrado: 765,4088 (M+H).
Exemplo 22r.a (Derivado do Exemplo 21r e Cap- 2)		RT = 1,8 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{52}H_{61}N_8O_2$ 829,49; encontrado: 829,65 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{52}H_{61}N_8O_2$ 829,4912; encontrado: 829,4917 (M+H).

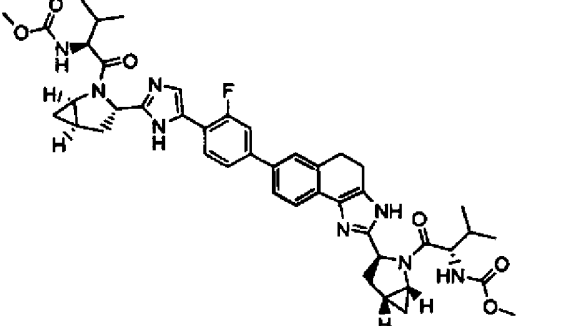
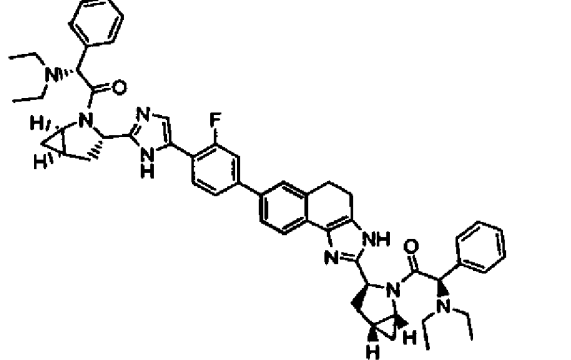
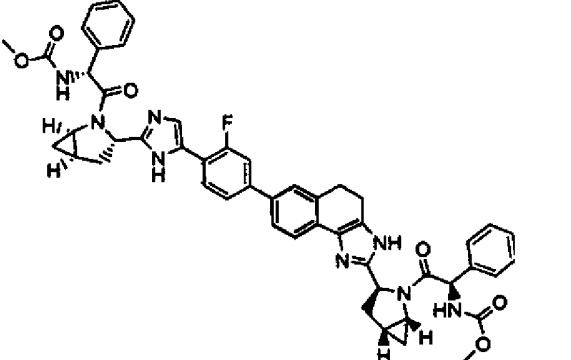
Exemplo 22r.b (Derivado do Exemplo 21r.a e Cap- 51)		RT = 2,1 minutos (condição 4); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{51}N_8O_7$ 767,67; encontrado: 767,17 (M+H).
Exemplo 22r.c (Derivado do Exemplo 21r.a e Cap- 4)		RT = 2,2 minutos (condição 4); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{47}N_8O_7$ 835,35; encontrado: parental não obs. (M+H).
Exemplo 22r.1 (Derivado do Exemplo 21r.1 e Cap- 51)		RT = 1,4 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{56}N_8O_6$ 861,43; encontrado: 861,61 (M+H).

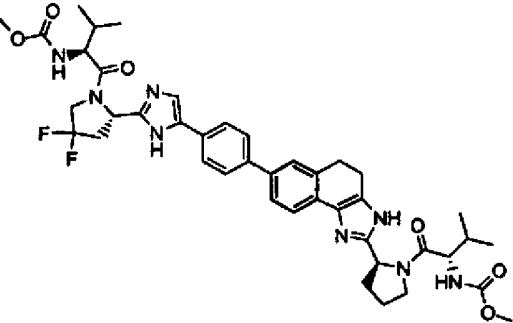
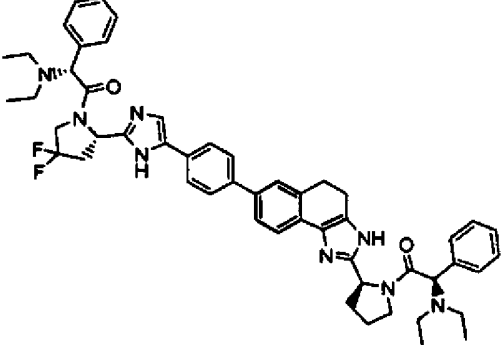
Exemplo 22r.2 (Derivado do Exemplo 21r.2 e Cap-51)		RT = 1,95 min (condição 2). HRMS: Calcd para $C_{44}H_{53}N_8O_6$ 789,4083; encontrado: 789,4098 (M+H).
Exemplo 22r.2a (Derivado do Exemplo 21r.2 e Cap-2)		RT = 1,70 min (condição 2). HRMS: Calcd para $C_{54}H_{61}N_8O_2$ 853,4912; encontrado: 853,4925 (M+H).
Exemplo 22r.2b (Derivado do Exemplo 21r.2 e Cap-4)		RT = 1,85 min (condição 2); LCMS: Anal. Calcd para $C_{50}H_{49}N_8O_6$ 857,38; encontrado: 857,41 (M+H).
Exemplo 22r.3 (Derivado do Exemplo 21r.3 e Cap-51)		RT = 1,6 minutos (condição 1). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{54}F_3N_8O_6$ 871,4113; encontrado: 871,4114 (M+H).

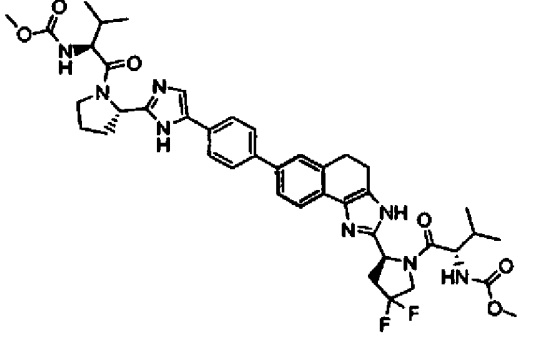
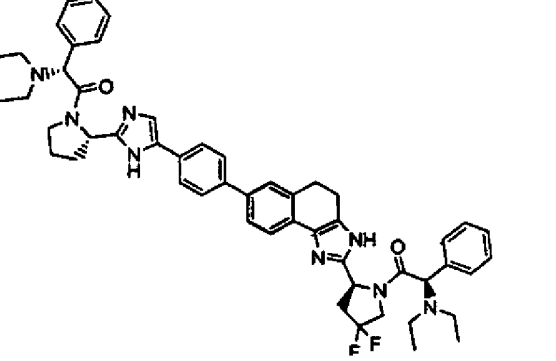
Exemplo 22r.4 (Derivado do Exemplo 21r.4 e Cap- 51)		RT = 1,97 min (condição 2). HRMS: Calcd para $C_{44}H_{55}N_8O_6$ 791,4239; encontrado: 791,4329 (M+H).
Exemplo 22r.5 (Derivado do Exemplo 21r.5 e Cap- 51)		RT = 2,02 min (condição 2); LCMS: Anal. Calcd para $C_{45}H_{55}N_8D_6$ 815,42; encontrado: 815,52 (M+H). HRMS: Calcd para $C_{46}H_{55}N_8O_6$ 815,4239; encontrado: 813,4239 (M+H).

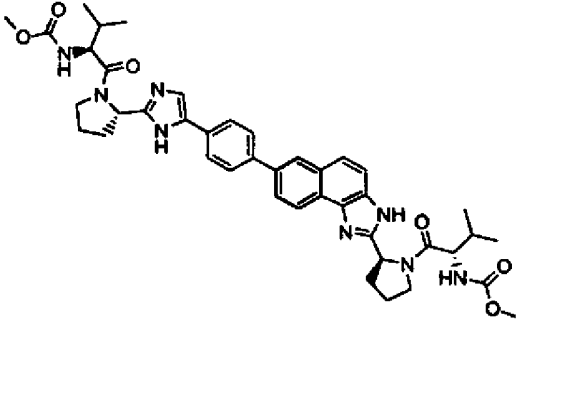
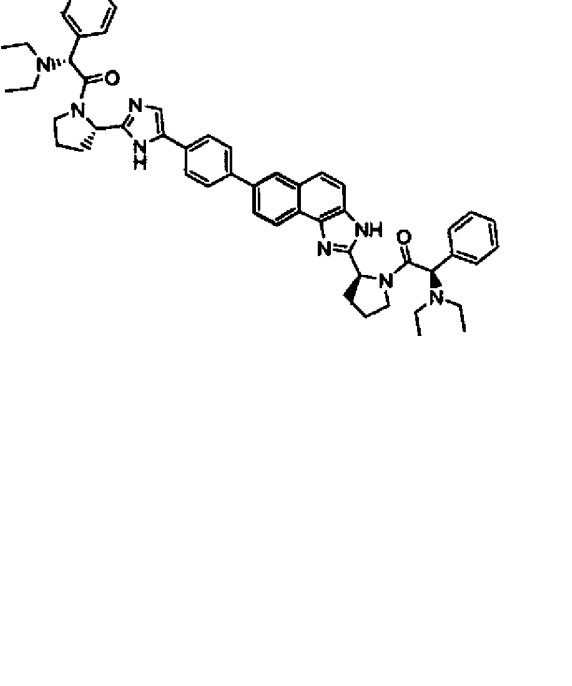
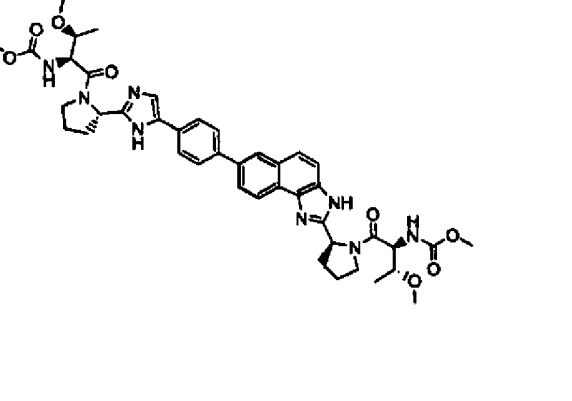
Exemplo 22s (Derivado do Exemplo 21s e Cap-51)		RT = 2,1 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{52}FN_8O_6$ 783,39; encontrado: 783,64 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{52}FN_8O_6$ 783,3988; encontrado: 783,3972 (M+H).
Exemplo 22s.um (Derivado do Exemplo 21s e Cap-2)		RT = 1,8 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{52}H_{60}FN_8O_2$ 847,47; encontrado: 847,76 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{52}H_{60}FN_8O_2$ 847,4818; encontrado: 847,4804 (M+H).

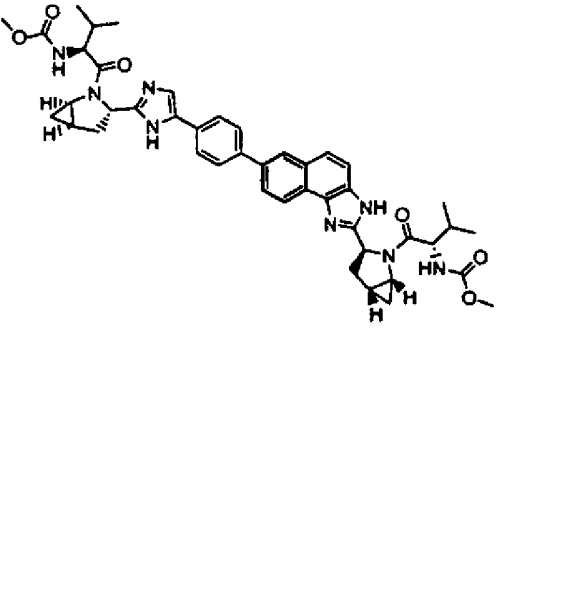
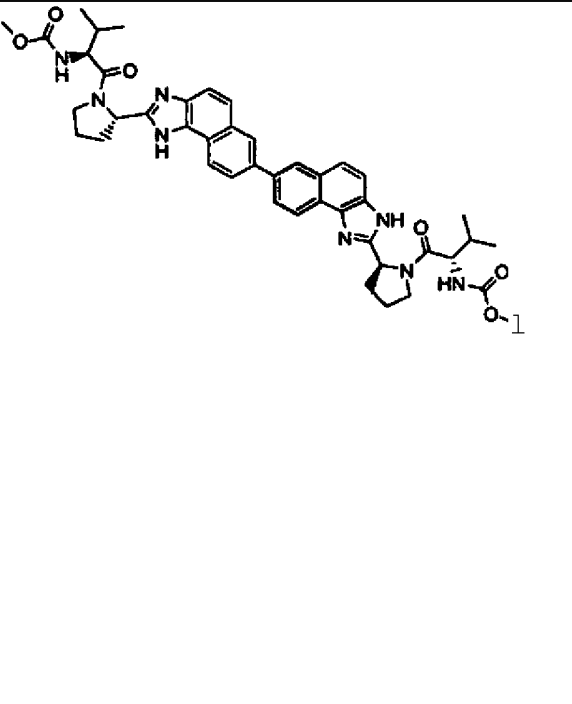
Exemplo 22s.b (Derivado do Exemplo 21s e Cap-52)		RT = 1,8 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{43}FN_8O_6$ 727,34; encontrado: 727,70 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{43}FN_8O_6$ 727,3362; encontrado: 727,3378 (M+H).
Exemplo 22s.c (Derivado do Exemplo 21s e Cap-86)		RT = 1,9 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{51}FN_8O_8$ 815,39; encontrado: 815,73 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{51}FN_8O_8$ 815,3887; encontrado: 815,3916 (M+H).

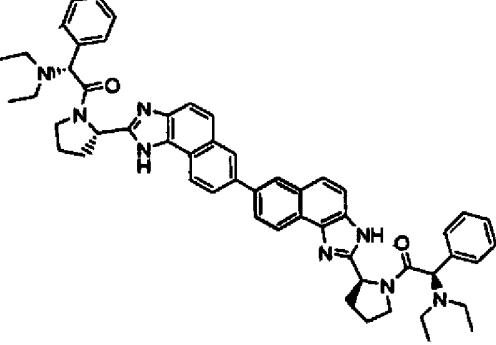
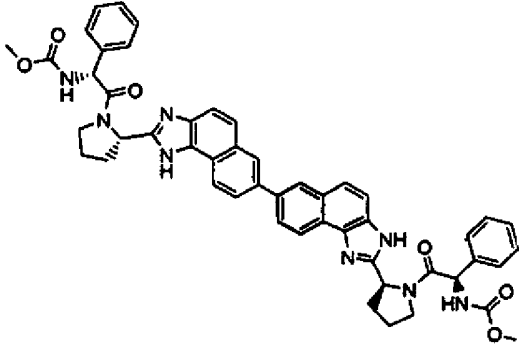
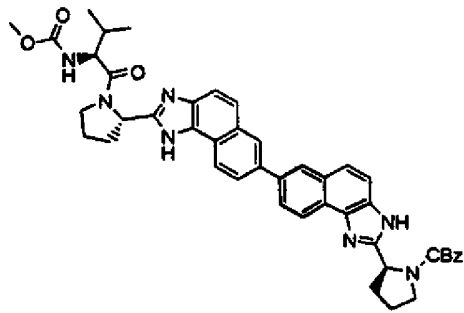
Exemplo 22s.1 (Derivado do Exemplo 21s.1 e Cap-51)		RT = 2,00 min, (condição 2). HRMS: Calcd para $C_{44}H_{52}FN_8O_6$ 807,3988; encontrado: 807,4008 (M+H).
Exemplo 22s.1a (Derivado do Exemplo 21s.1 e Cap-2)		RT = 1,74 min, (condição 2). HRMS: Calcd para $C_{54}H_{60}FN_8O_2$ 871,4818; encontrado: 871,4830 (M+H) ..
Exemplo 22s.1b (Derivado do Exemplo 21s.1 e Cap-4)		RT = 2,02 min (condição 2); LCMS: Anal. Calcd para $C_{50}H_{48}FN_6O_6$ 875,37; encontrado: 875,53 (M+H).

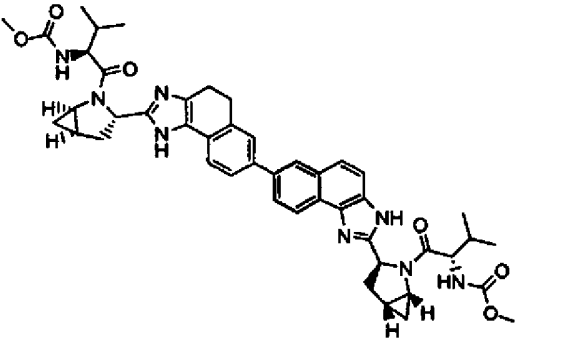
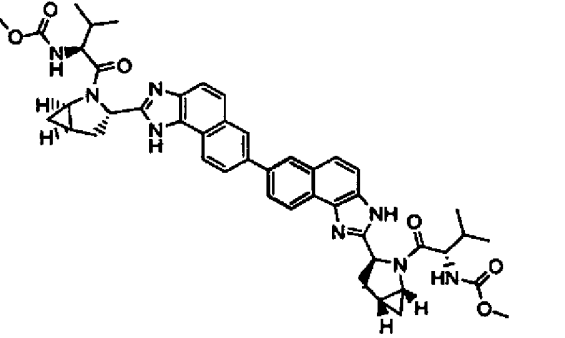
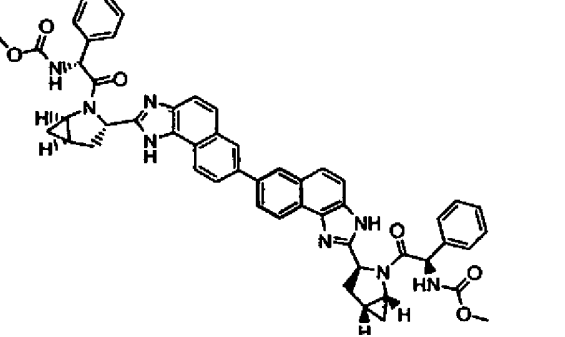
Exemplo 22t (Derivado do Exemplo 21t e Cap-51)		RT = 2,0 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{51}F_2N_8O_6$ 801,39; encontrado: 801,73 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{51}F_2N_8O_6$ 801,3900; encontrado: 801,3874 (M+H).
Exemplo 22t.um (Derivado do Exemplo 21t e Cap- 2)		RT = 1,8 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{52}H_{59}F_2N_8O_2$ 865,47; encontrado: 865,86 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{52}H_{59}F_2N_8O_2$ 865,4729; encontrado: 865,4706 (M+H).

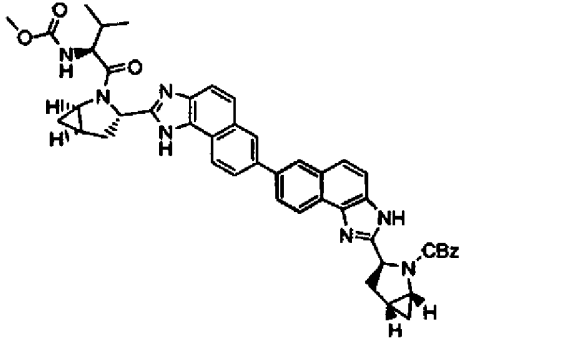
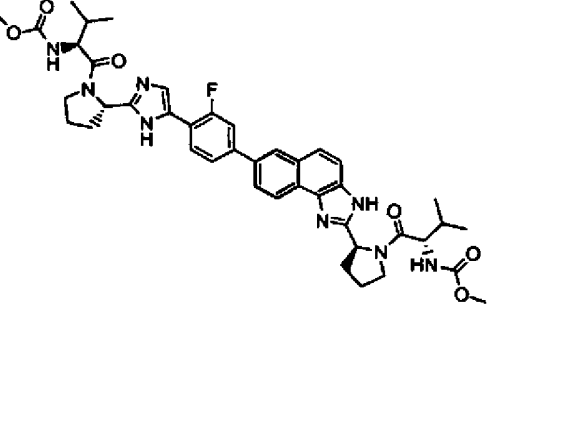
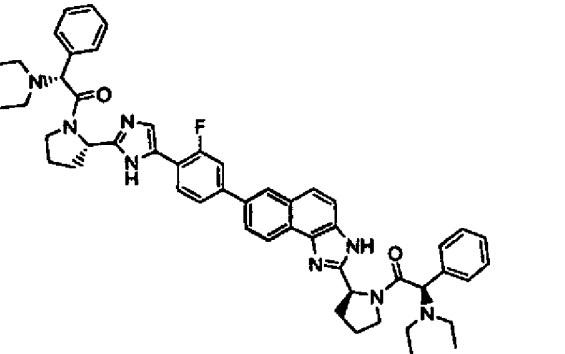
Exemplo 22t.1 (Derivado do Exemplo 21t.1 e Cap- 51)		RT = 2,0 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{50}F_2N_8O_6$ 801,39; encontrado: 801,45 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{50}F_2N_8O_6$ 801,3894; encontrado: 801,3923 (M+H).
Exemplo 22t.1a (Derivado do Exemplo 21t.1 e Cap- 2)		RT = 1,8 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{52}H_{59}F_2N_8O_2$ 865,47; encontrado: 865,54 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{52}H_{59}F_2N_8O_2$ 865,4724; encontrado: 865,4735 (M+H).

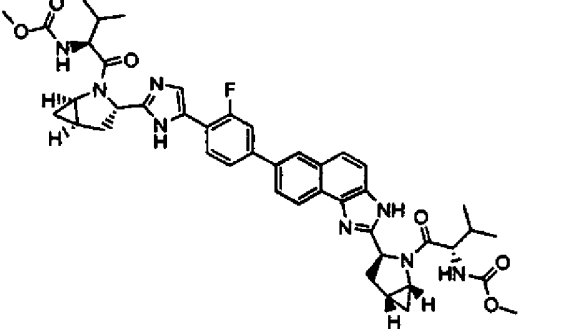
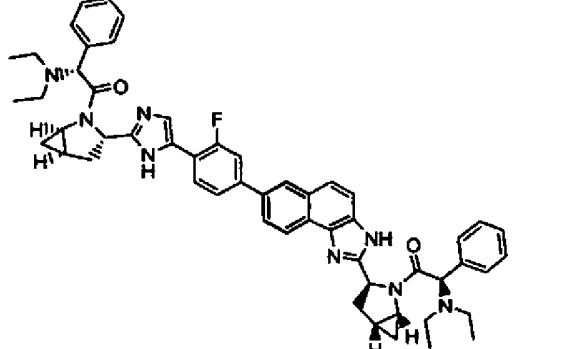
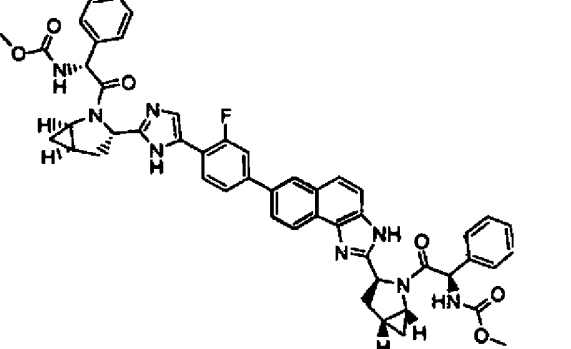
Exemplo 22u (Derivado do Exemplo 21u e Cap-51)		RT = 2,0 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{51}N_8O_6$ 763,39; encontrado: 763,75 (M+H).
Exemplo 22u.a (Derivado do Exemplo 21u e Cap-2)		RT = 1,8 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{52}H_{59}N_8O_2$ 827,48; encontrado: 827,75 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{52}H_{59}N_8O_2$ 827,4756; encontrado: 827,4762 (M+H).
Exemplo 22u.b (Derivado do Exemplo 21u e Cap-86)		RT = 1,9 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{51}N_8O_8$ 795,38; encontrado: 795,72 (M+H).

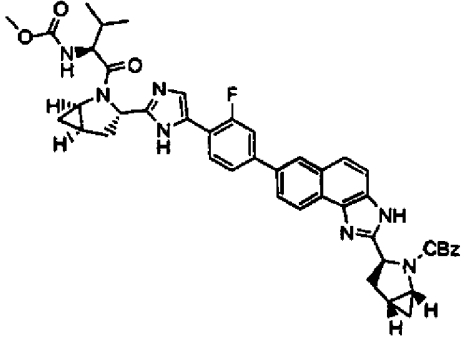
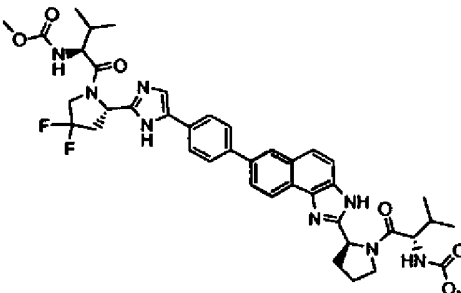
Exemplo 22u.1 (Derivado do Exemplo 21u.1 e Cap-51)		RT = 2,00 min, (condição 2), LCMS: Anal. Calcd para $C_{44}H_{51}N_8O_6$ 787,39; encontrado: 787,39 (M+H) . HRMS: Calcd para $C_{44}H_{51}N_8O_6$ 787,3926; encontrado: 787,3944 (M+H) .
Exemplo 22u.2 (Derivado do Exemplo 21 x e Cap-51)		RT = 2,0 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{51}N_8O_6$ 787,39; encontrado: 787,58 (M+H) . HRMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{51}N_8O_6$ 787,3926; encontrado: 787,3921 (M+H) .

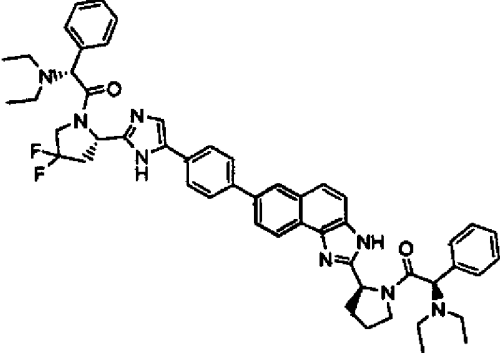
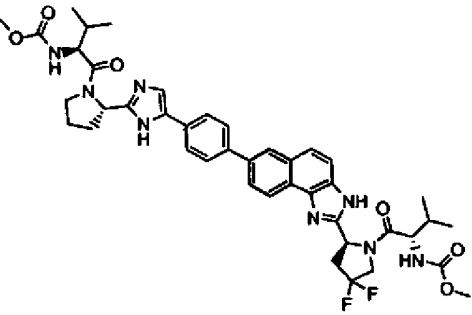
Exemplo 22u.2a (Derivado do Exemplo 21x e Cap-2)		RT = 1,86 min, (condição 2), LCMS: Anal. Calcd para $C_{54}H_{59}N_8O_2$ 851,48; encontrado: 851,44 (M+H). HRMS: Calcd para $C_{54}H_{59}N_8O_2$ 851,4755; encontrado: 851,4756 (M+H).
Exemplo 22u.2b (Derivado do Exemplo 21x e Cap-4)		RT = 2,14 min, (condição 2), LCMS: Anal. Calcd para $C_{50}H_{47}N_8O_6$ 855,36; encontrado: 855,58 (M+H). HRMS: Calcd para $C_{50}H_{47}N_8O_6$ 855,3613; encontrado: 855,3611 (M+H).
Exemplo 22u.3 (Derivado do Exemplo 21u.3 e Cap-51)		RT = 2,18 min, (condição 2), LCMS: Anal. Calcd para $C_{45}H_{46}N_7O_5$ 764,36; encontrado: 764,57 (M+H).

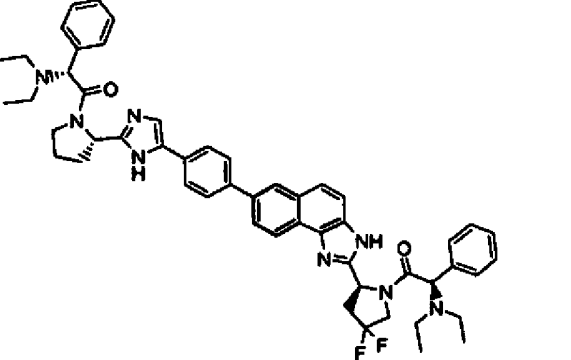
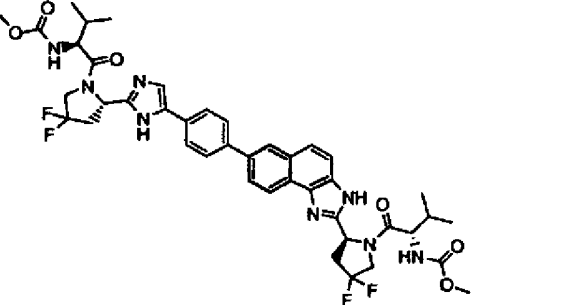
Exemplo 22u.4 (Derivado do Exemplo 21u.4 e Cap-51)		RT = 2,08 min (condição 2); LCMS: Anal. Calcd para $C_{46}H_{53}N_8O_6$ 813,41; encontrado: 813,35 (M+H). HRMS: Calcd para $C_{46}H_{53}N_8O_6$ 813,4083; encontrado: 813,4087 (M+H).
Exemplo 22u.5 (Derivado do Exemplo 21u.5 e Cap-51)		RT = 2,14 min, (condição 2), LCMS: Anal. Calcd para $C_{46}H_{51}N_8O_6$ 811,39; encontrado: 811,39 (M+H). HRMS: Calcd para $C_{46}H_{51}N_8O_6$ 811,3926; encontrado: 811,3945 (M+H).
Exemplo 22u.5a (Derivado do Exemplo 21u.5 e Cap-4)		RT = 2,02 min (condição 2); LCMS: Anal. Calcd para $C_{52}H_{47}N_8O_6$ 879,36; encontrado: 879,53 (M+H).

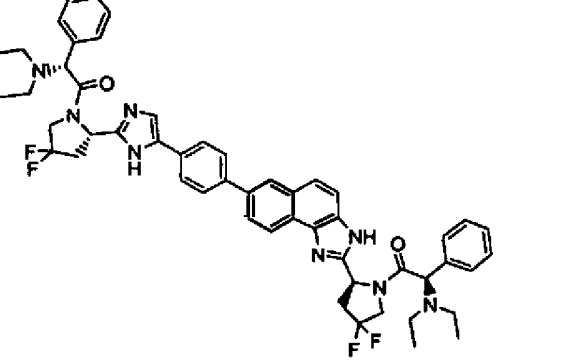
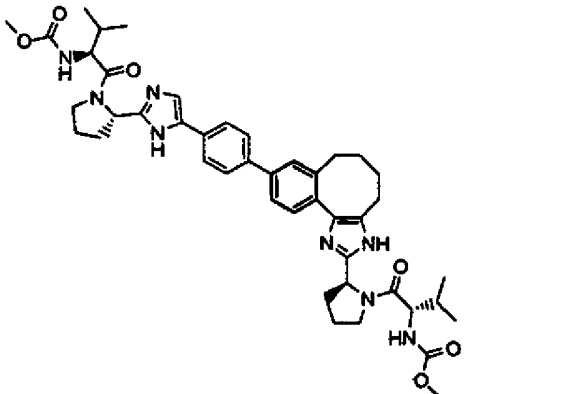
Exemplo 22u.6 (Derivado do Exemplo 21u.6 e Cap-51)		RT = 2,02 min; (condição 2); LCMS: Anal. Calcd para $C_{47}H_{46}N_7O_5$ 788,41; encontrado: 788,36 (M+H).
Exemplo 22v (Derivado do Exemplo 21v e Cap-51)		RT = 2,1 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{50}FN_8O_6$ 781,38; encontrado: 781,85 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{50}FN_8O_6$ 781,3832; encontrado: 781,3850 (M+H).
Exemplo 22v.a (Derivado do Exemplo 21v e Cap-2)		RT = 1,7 minutos (condição 2). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{52}H_{58}FN_8O_2$ 845,4661; encontrado: 845,4655 (M+H).

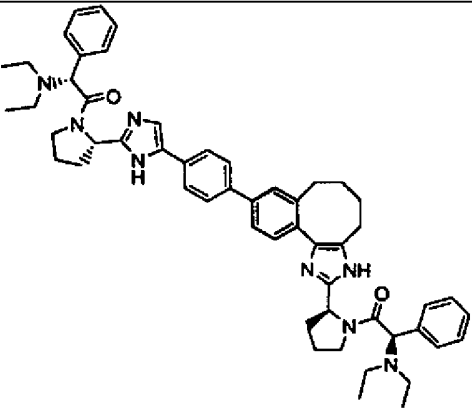
Exemplo 22v.1 (Derivado do Exemplo 21v.1 e Cap-51)		RT = 2,05 min, (condição 2), Calcd para $C_{44}H_{50}FN_8O_6$ 805,38; encontrado: 805,35 (M+H). HRMS: Calcd para $C_{44}H_{50}FN_8O_6$ 805,3832; encontrado: 805,3850 (M+H).
Exemplo 22v.1a (Derivado do Exemplo 21v.1 e Cap-2)		RT = 1,38 min, (condição 2). HRMS: Calcd para $C_{54}H_{58}FN_8O_6$ 869,4678 encontrado: 869,4661 (M+H).
Exemplo 22v.1b (Derivado do Exemplo 21v.1 e Cap-4)		RT = 1,94 min (condição 2); Anal. Calcd para $C_{50}H_{47}FN_8O_6$ 873,35; encontrado: 873,33 (M+H).

Exemplo 22v.1c (Derivado do Exemplo 21v.2 e Cap-51)		RT = 1,88 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{45}FN_7O_5$ 782,35; encontrado: 782,22 (M+H).
Exemplo 22w (Derivado do Exemplo 21w e Cap-51)		RT = 2,1 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{49}F_2N_8O_6$ 799,37; encontrado: 799,81 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{49}F_2N_8O_6$ 799,3738; encontrado: 799,3759 (M+H).

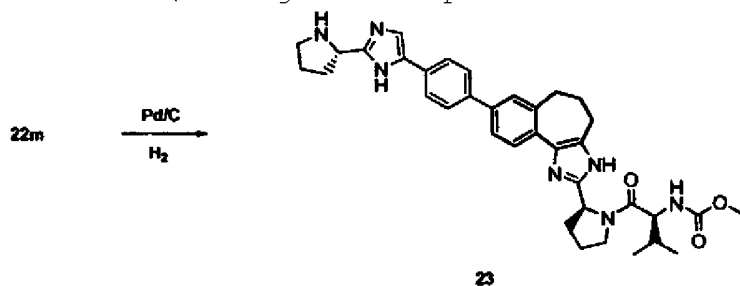
Exemplo 22w.a (Derivado do Exemplo 21w e Cap-2)		RT = 1,7 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{52}H_{57}F_2N_8O_2$ 863,47; encontrado: 863,64 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{52}H_{57}F_2N_8O_2$ 863,4567; encontrado: 863,4561 (M+H).
Exemplo 22w.1 (Derivado do Exemplo 21w.1 e Cap-51)		RT = 2,1 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{49}F_2N_8O_6$ 799,37; encontrado: 799,41 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{49}F_2N_8O_6$ 799,3738; encontrado: 799,3761 (M+H).

Exemplo 22w.1a (Derivado do Exemplo 21w.1 e Cap- 2)		RT = 2,0 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{52}H_{57}F_2N_8O_2$ 863,46; encontrado: 863,50 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{52}H_{57}F_2N_8O_2$ 863,4567; encontrado: 863,4575 (M+H).
Exemplo 22w.2 (Derivado do Exemplo 21w.2 e Cap- 51)		RT = 2,1 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{47}F_4N_8O_6$ 835,36; encontrado: 835,61 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{47}F_4N_8O_6$ 835,3549; encontrado: 835,3547 (M+H).

Exemplo 22w.2a (Derivado do Exemplo 21w.2 e Cap- 2)		RT = 2,0 minutos (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{52}H_{55}F_4N_8O_2$ 899,44; encontrado: 899,66 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{52}H_{55}F_4N_8O_2$ 899,4379; encontrado: 899,4375 (M+H).
Exemplo 22x.1 (Derivado do Exemplo 21x.1 e Cap- 51)		RT = 2,1 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{57}N_8O_6$ 793,43; encontrado: 793,48 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{57}N_8O_6$ 793,4396; encontrado: 793,4396 (M+H).

Exemplo 22x.1a (Derivado do Exemplo 21x.1 e Cap- 2)		RT = 1,8 minutos (condição 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{54}H_{65}N_8O_2$ 857,52; encontrado: 857,61 (M+H). HRMS: Anal. Calcd. para $C_{54}H_{65}N_8O_2$ 857,5225; encontrado: 857,5219 (M+H).
--	---	--

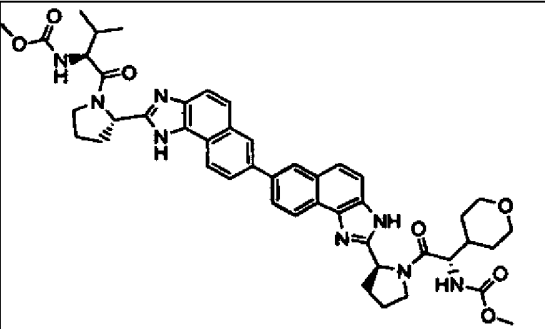
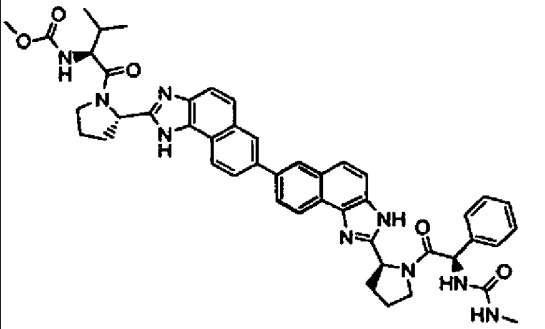
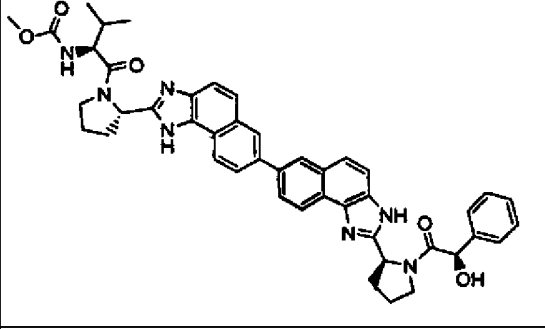
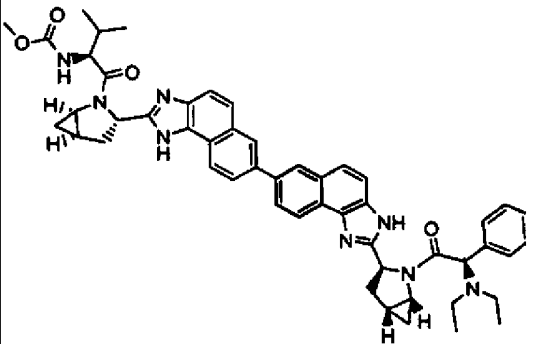
Via de síntese 15 (Análogos de Cap não simétricos)

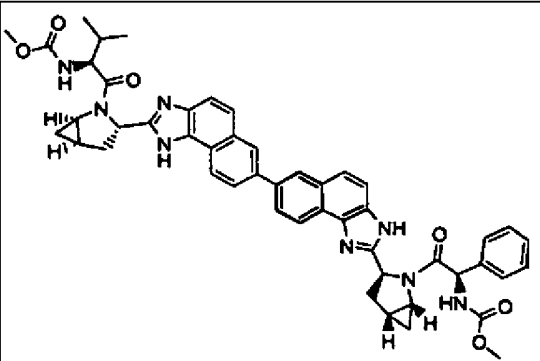
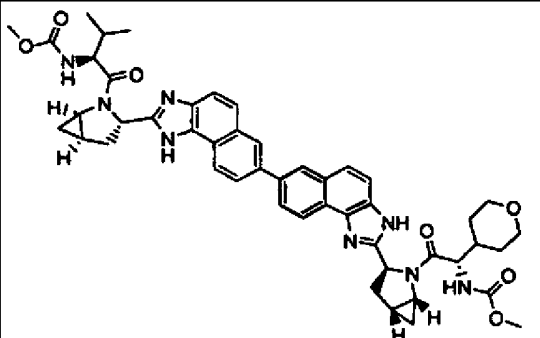
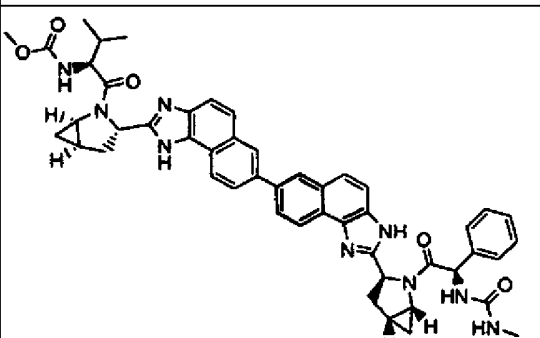
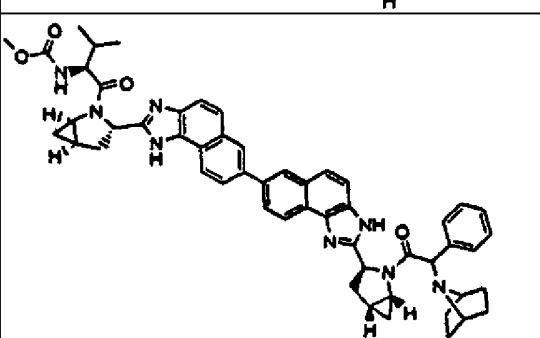


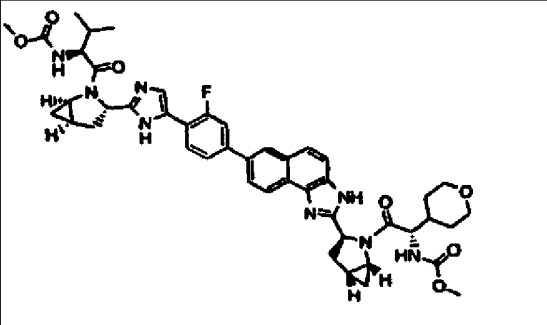
Uma solução do Exemplo 22m, (149 mg, 0,197 mmol) e K_2CO_3 (27 mg) em CH_3OH (5 ml) e água (0,3 ml) foi borbulhada com azoto e 10 % paládio/carbono (30 mg) adicionado. A reacção foi borbulhada com hidrogénio e agitada 6 h, filtrada através de terra diatomácea (Celite®), e o filtrado concentrado e seco sob alto vácuo para dar o Exemplo 23, 122 mg (100 %) RT = 1,5 minutos (condição 1). 1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,50–7,40 (m, 3H), 7,28 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,04 (l. s, 1H), 4,18 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,09 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,82 (l. s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,01–2,85 (m, 6H), 2,16–1,71 (m, 10H), 0,9–

1,5 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{45}N_7O_4$ 664,36; encontrado: 664,48 (M+H).

Exemplo 24.a (Derivado de Exemplo 23 e N,N-dimetil glicina)		RT = 1,4 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{50}N_8O_4$ 707,40; encontrado: 707,53 (M+H).
Exemplo 24.b (Derivado do Exemplo 23 e Cap-52)		RT = 1,5 minutos (condição 1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{50}N_8O_6$ 751,39; encontrado: 751,33 (M+H).
Exemplo 24.1 (Derivado do Exemplo 23.1 e Cap-2)		RT = 1,95 min, (condição 2), LCMS: Calcd para $C_{49}H_{55}N_8O_4$ 819,43; encontrado: 819,65 (M+H).
Exemplo 24.1a (Derivado do Exemplo 23.1 e Cap-4)		RT = 2,10 (condição 2), LCMS: Calcd para $C_{47}H_{49}N_8O_8$ 821,38; encontrado: 821,61 (M+H).

Exemplo 24.1b (Derivado do Exemplo 23.1 e Cap-170)		RT = 1,98 min (condição 2), LCMS: Calcd para $C_{46}H_{53}N_8O_7$ 829,40; encontrado: 829,61 (M+H).
Exemplo 24.1c (Derivado do Exemplo 23.1 e Cap-45a)		RT = 2,14 min (condição 2), LCMS: Calcd para $C_{48}H_{52}N_9O_5$ 834,41; encontrado: 834,60 (M+H).
Exemplo 24.1d (Derivado de Exemplo 23.1 e R-Mandelic ácido)		RT = 2,02 min, (condição 2), LCMS: Calcd para $C_{45}H_{46}N_7O_5$ 764,36; encontrado: 764,57 (M+H).
Exemplo 24.2 (Derivado do Exemplo 23.2 e Cap-2)		RT = 1,80 min; (condição 2); LCMS: Calcd para $C_{51}H_{55}N_8O_4$ 843,43; encontrado: 843,48 (M+H).

Exemplo 24.2a (Derivado do Exemplo 23.2 e Cap-4)		RT = 1,99 min; (condição 2); LCMS: Calcd para C ₄₉ H ₄₉ N ₈ O ₆ 845,38; encontrado: 845,32 (M+H).
Exemplo 24.2b (Derivado do Exemplo 23.2 e Cap-170)		RT = 1,85 min (condição 2); LCMS: Calcd para C ₄₈ H ₅₃ N ₈ O ₇ 853,40; encontrado: 853,51 (M+H).
Exemplo 24.2c (Derivado do Exemplo 23.2 e Cap-45a)		RT = 2,02 min, (condição 2), LCMS: Calcd para C ₅₀ H ₅₂ N ₉ O ₅ 858,41; encontrado: 858,36 (M+H).
Exemplo 24.2d (Derivado do Exemplo 23.2 e Cap-77)		RT = 1,81 min; (condição 2); LCMS: Calcd para C ₅₃ H ₅₅ N ₈ O ₄ 867,43; encontrado: 867,47 (M+H).

Exemplo 24,3 (Derivado do Exemplo 23,3 e Cap-170)		RT = 1,68 min; (condição 2); LCMS: Calcd para C ₄₆ H ₅₂ FN ₈ O ₇ 847,40; encontrado: 847,32 (M+H).
--	--	--

Actividade biológica

Um ensaio de Replicação de VHC foi utilizado na presente descrição, e foi preparado, conduzido e validado como é descrito no documento WO 2006/133326 de propriedade comum e em O'Boile *et al.* Antimicrob Agents Chemother. 2005 Apr;49(4): 346-53.

As células de replicação de VHC 1b-377-neo foram usadas para testar as séries de compostos actualmente descritos bem como células resistentes ao composto A contendo uma mutação Y2065H em NS5A (descrito no pedido WO 2006/133326). Os compostos testados foram determinados como tendo mais de 10 vezes menos actividade inibidora sobre células contendo a mutação do que sobre as células do tipo selvagem, o que indica um mecanismo de acção relacionado entre as duas séries de compostos. Assim, os compostos da presente invenção podem ser eficazes para inibir a função da proteína NS5A de VHC e são entendidos como sendo tão eficazes em combinações como foi descrito anteriormente no pedido WO 2006/133326 e no documento WO 2004/014852 de propriedade comum. Além disso, os compostos da presente invenção podem ser eficazes contra o genótipo VHC 1b. Deve também ser entendido que os compostos da presente invenção podem inibir múltiplos genótipos de VHC. O Quadro 2 mostra os valores de EC₅₀ de compostos representativos da presente invenção contra o genótipo VHC 1b. Numa forma de realização, os compostos da presente invenção são activos contra os genótipos 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, e 5a. Os intervalos de EC₅₀ contra VHC 1b são como se segue: A =

>100 nM; B = 1-99 nM; C = 101-999 pM; e D = 1-100 pM.

Os compostos da presente invenção podem inibir VHC por meio de mecanismos adicionais ou diferentes de inibição de NS5A. Numa forma de realização, os compostos da presente invenção inibem o replicação de VHC e noutra forma de realização os compostos da presente invenção inibem NS5A.

Quadro 2

Exemplo	Actividade ou Intervalo
22	5 pM
22.1	D
22.2	D
22.3	D
22a.1	D
22a.2	D
22a.3	10 pM
22a.4	D
22b	D
22b.1	D
22b.2	D
22b.3	D
22c	D
22c.1	D
22c.3	D
22d	D
22e	3 pM
22f	D
22 g	1 pM
22 g.1	D
22 g.2	20 pM
22 g.3	D
22h	D
22h.1	D
22i	130 pM
22j	14 nM

Exemplo	Actividade ou Intervalo
22j.1	B
22k	D
22k.1	D
22m	D
22n	D
22n.1	D
22o	C
22p	160 pM
22q	D
22q.1	D
22r	D
22r.a	D
22r.b	D
22r.1	D
22r.2	D
22r.2a	D
22r.2b	D
22r.3	3 pM
22r.4	D
22r.5	D
22s	D
22s.a	D
22s.c	20 pM
22s.1	D
22s.1a	D
22s.1b	D
22t	1 pM
22t.a	D
22t.1	D
22t.1a	D
22u	D
22u.a	10 pM
22u.b	D

Exemplo	Actividade ou Intervalo
22u.1	D
22u.2	D
22u.2a	D
22u.2b	20 pM
22u.4	D
22u.5	D
22u.5a	D
22v	D
22v.a	C
22v.1	D
22v.1a	D
22v.1b	D
22w	D
22w.a	120 pM
22w.1	D
22w.1a	D
22w.2	D
22w.2a	D
22x.1	D
22x.1a	D
24	320 pM
24.a	D
24.b	D
24.1	D
24.1a	D
24.1b	D
24.1c	D
24.1d	D
24.2	D
24.2a	D
24.2b	D
24.2c	D
24.2d	D

Exemplo	Actividade ou Intervalo
24.3	

Será evidente a um perito na especialidade que a presente invenção não é limitada aos exemplos ilustrativos precedentes, e que pode ser incorporada em outras formas específicas sem se afastar dos atributos essenciais da mesma. É portanto desejado que os exemplos sejam considerados em todos os aspectos como ilustrativos e não restritivos, sendo feita referência às reivindicações anexas, ao invés dos exemplos precedentes, e todas as mudanças que estão dentro do significado e alcance de equivalência das reivindicações são portanto destinadas a serem abrangidas na mesma.

Os compostos da presente invenção podem inibir VHC por meio de mecanismos adicionais ou diferentes de inibição de NS5A. Numa forma de realização, os compostos da presente invenção inibem o replicação de VHC e em outra forma de realização os compostos da presente invenção inibem NSSA. Os compostos da presente invenção podem inibir múltiplos genótipos de VHC.

DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

Documentos de patente referidos na descrição

- US 61028277 A [0001]
- WO 2006133326 A [0008] [0384] [0385]
- WO 2006020082 A [0008]
- WO 2005047288 A [0138]
- WO 2003099274 A [0266] [0269] [0274] [0290]
- WO 2005051410 A [0276] [0290]
- WO 2003062241 A [0290]
- WO 2004014852 A [0385]

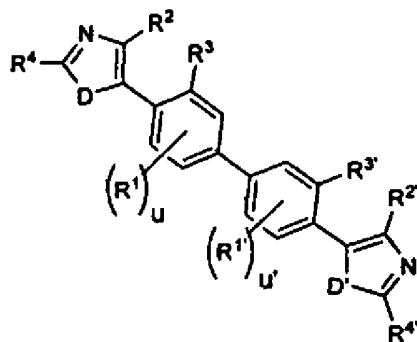
Literatura não relacionada com patentes referida na descrição

- Tan, S.-L. ; Katzel, M.G. *Virology*, 2001, vol. 284, 1-12 [0009]
- Park, K.-J. ; Choi, S.-H. *J. Biological Chemistry*, 2003 [0009]
- *Pharmaceutical Research*, 1986, vol. 3 (6), 318 [0127]
- Falbetal. *Synthetic Communications*, 1993, vol. 23, 2839 [0231]
- Vederas et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, vol. 107, 7105 [0255]
- Calmes, M. ; Daunis, J. ; Jacquier, R ; Verducci, J. *Tetrahedron*, 1987, vol. 43 (10), 2285 [0258]
- *J. Med Chem.*, 1970, vol. 13, 613 [0278]
- *J. Hetero. Chem.*, 1993, 17 [0290]
- *Heterocycles*, 2003, vol. 60, 953 [0290]
- *Il Farmaco*, 2001, vol. 56, 609-613 [0299]

- *J. Org. Chem.*, 1978, vol. 43, 2923 [0302]
- *J. Med. Chem.*, 2005, vol. 48, 7351-7362 [0303]
- *J. Am. Chem. Soc.*, 1946, vol. 68, 1468-1470 [0306]
- *J. Med. Chem.*, 2000, vol. 43, 2049 [0307] [0308]
- *JACS*, 1962, vol. 27, 70-76 [0310]
- *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)*, 1985, 2201-2205 [0311]
- *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2002, 1009-1011 [0314]
- *JACS*, 1952, vol. 74, 6263 [0326]
- *J. Med. Chem.*, 2001, vol. 44, 2990 [0327]
- *J. Chem. Soc. Perkin Trans*, 1993, vol. 2, 1305 [0337]
- **O'Boyle**. *Antimicrob Agents Chemother.*, April 2005, vol. 49 (4), 346-53 [0384]

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto de Fórmula (I)



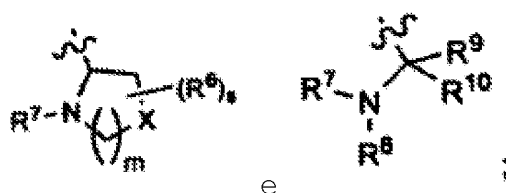
(I),

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que u e u' são independentemente 0, 1, 2, ou 3; D e D' são, cada um, independentemente seleccionados a partir de NR⁵, O, e S; em que cada R⁵ é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alcóxicarbonilo, alquilo, arilalcóxicarbonilo, carboxi, haloalquilo, hidroxí, (NR^aR^b)carbonilo, e trialquilsililalcóxialquilo; cada R¹ e R^{1'} é independentemente seleccionado a partir de alcoxi, alcóxialquilo, alcóxicarbonilo, alquilo, arilalcóxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxí, hidroxialquilo, -NR^aR^b, (NR^aR^b)alquilo, e (NR^aR^b)carbonilo; R² é seleccionado a partir de hidrogénio, alcóxicarbonilo, alquilo, arilalcóxicarbonilo, carboxi, haloalquilo, e (NR^aR^b)carbonilo; e R³ é seleccionado a partir de hidrogénio, alcoxi, alcóxialquilo, alcóxicarbonilo, alquilo, arilalcóxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxí, hidroxialquilo, -NR^aR^b, (NR^aR^b)alquilo, e (NR^aR^b)carbonilo; ou R² e R³, juntamente com os átomos de carbono aos quais são unidos, formam um anel aromático ou não aromático de 5 a 8 membros contendo opcionalmente um ou dois heteroátomos

independentemente seleccionados a partir de azoto, oxigénio, e enxofre; em que o anel de 5 a 8 membros é opcionalmente substituído com um, dois, ou três substituintes independentemente seleccionados a partir de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, formilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxí, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) alquilo, (NR^aR^b) carbonilo, oxo, e espirociclo;

$R^{2'}$ e $R^{3'}$, juntamente com os átomos de carbono aos quais são unidos, formam um anel aromático ou não aromático de 5 a 8 membros contendo opcionalmente um ou dois heteroátomos independentemente seleccionados a partir de azoto, oxigénio, e enxofre; em que o anel de 5 a 8 membros é opcionalmente substituído com um, dois, ou três substituintes independentemente seleccionados a partir de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, formilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxí, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) alquilo, (NR^aR^b) carbonilo, oxo, e espirociclo;

R^4 e $R^{4'}$ são, cada um, independentemente seleccionados a partir de



em que cada m é independentemente 0, 1, ou 2;

cada s é independentemente 0, 1, 2, 3, ou 4;

cada X é independentemente seleccionado a partir de O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR⁶, e C(R⁶)₂; com a condição de que quando m for 0, X é seleccionado a partir de CH₂, CHR⁶, e C(R⁶)₂;

cada R^6 é independentemente seleccionado a partir de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxí, e -

NR^aR^b , em que o alquilo pode opcionalmente formar um anel condensado de três a seis membros com um átomo de carbono adjacente, em que o anel de três a seis membros é opcionalmente substituído com um ou dois grupos alquilo; cada R^7 é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e $\text{R}^{11}\text{-C(O)-}$, e $\text{R}^{11}\text{-C(S)-}$;

R^8 é seleccionado a partir de hidrogénio e alquilo;

R^9 e R^{10} são, cada um, independentemente seleccionados a partir de hidrogénio, alcenilo, alcoxialquilo, alquilo, haloalquilo, e $(\text{NR}^a\text{R}^b)\text{alquilo}$; ou,

R^9 e R^{10} , juntamente com o átomo de carbono ao qual são unidos, formam um anel saturado de cinco ou seis membros contendo opcionalmente um ou dois heteroátomos seleccionados a partir de NR^z , O, e S; em que R^z é seleccionado a partir de hidrogénio e alquilo; e

cada R^{11} é independentemente seleccionado a partir de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilalquilo, arilo, arilalcenilo, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxialquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alcenilo, (cicloalquil)alquilo, cicloalquiloxialquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalcenilo, heterociclilalcoxi, heterociclilalquilo, heterocicliloxialquilo, hidroxialquilo, $\text{-NR}^c\text{R}^d$, $(\text{NR}^c\text{R}^d)\text{alcenilo}$, $(\text{NR}^c\text{R}^d)\text{alquilo}$, e $(\text{NR}^c\text{R}^d)\text{carbonilo}$;

R^a e R^b são independentemente seleccionados a partir de hidrogénio, alcenilo, e alquilo;

R^c e R^d são independentemente seleccionados a partir de hidrogénio, alceniloxicarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxicarbonilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquilsulfonilo, formilo, haloalcoxicarbonilo, heterociclilo, heterociclilalcoxicarbonilo, heterociclilalquilo,

heterocicliclilalquilcarbonilo, heterocicliclilcarbonilo,
heterociclicliloxicarbonilo, hidroxialquilcarbonilo,
 (NR^eR^f) alquilo, (NR^eR^f) alquilcarbonilo, (NR^eR^f) carbonilo,
 (NR^eR^f) sulfonilo, $-C(NCN)OR'$, e $-C(NCN)NR^xR^y$, em que R' é
seleccionado a partir de alquilo e fenilo não substituído,
e em que a parte alquilo do arilalquilo, do
arilalquilcarbonilo, do heterocicliclilalquilo, e do
heterocicliclilalquilcarbonilo são substituídos opcionalmente
ainda com um grupo $-NR^eR^f$; e em que o arilo, a parte arilo
do arilalcoxicarbonilo, do arilalquilo, do
arilalquilcarbonilo, do arilcarbonilo, do ariloxicarbonilo,
e do arilsulfonilo, do heterocicliclilo, e a parte
heterocicliclilo do heterocicliclilalcoxicarbonilo, do
heterocicliclilalquilo, do heterocicliclilalquilcarbonilo, do
heterocicliclilcarbonilo, e do heterociclicliloxicarbonilo são
substituídos opcionalmente ainda com um, dois, ou três
substituintes independentemente seleccionados a partir de
alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, e
nitro;

R^e e R^f são independentemente seleccionados a partir de
hidrogénio, alquilo, arilo não substituído, arilalquilo não
substituído, cicloalquilo não substituído,
(ciclolalquil)alquilo não substituído, heterocicliclilo não
substituído, heterocicliclilalquilo não substituído,
 (NR^xR^y) alquilo, e (NR^xR^y) carbonilo; e

R^x e R^y são independentemente seleccionados a partir de
hidrogénio, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo,
arilo não substituído, arilalcoxicarbonilo não substituído,
arilalquilo não substituído, cicloalquilo não substituído,
heterocicliclilo não substituído, e $(NR^{x'}R^{y'})$ carbonilo, em que
 $R^{x'}$ e $R^{y'}$ são independentemente seleccionados a partir de
hidrogénio e alquilo.

2. Um composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal
farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que D e D' são

cada um NR^5 .

3. Um composto de acordo com a reivindicação 2, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que cada R^5 é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e hidroxí.

4. Um composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que u e u' são cada um 0.

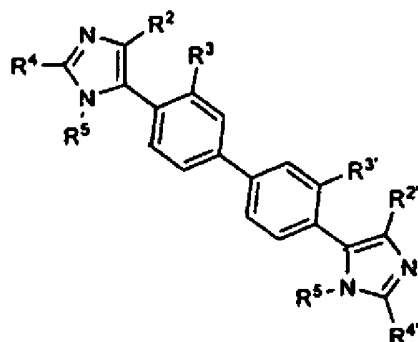
5. Um composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que R^2 é seleccionado a partir de hidrogénio e haloalquilo.

6. Um composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que R^3 é seleccionado a partir de hidrogénio e halo.

7. Um composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que R^2 e R^3 , juntamente com os átomos de carbono aos quais são unidos, formam um anel carbocíclico de seis ou sete membros.

8. Um composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que $\text{R}^{2'}$ e $\text{R}^{3'}$, juntamente com os átomos de carbono aos quais são unidos, formam um anel de seis a oito membros contendo opcionalmente um heteroátomo seleccionado a partir de oxigénio, azoto, e enxofre; em que o anel é opcionalmente substituído com um ou dois grupos alquilo.

9. Um composto de acordo com a reivindicação 1 que tem Fórmula (II)

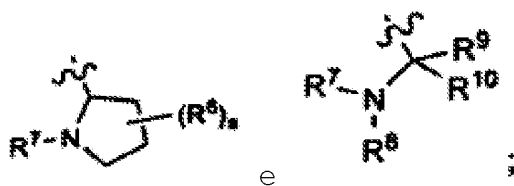


(II),

ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que R^2 é seleccionado a partir de hidrogénio e haloalquilo; e R^3 é seleccionado a partir de hidrogénio e halo; ou R^2 e R^3 , juntamente com os átomos de carbono aos quais são unidos, formam um anel carbocíclico aromático ou não aromático de cinco ou seis membros;

$R^{2'}$ e $R^{3'}$, juntamente com os átomos de carbono aos quais são unidos, formam um anel aromático ou não aromático de seis a oito membros contendo opcionalmente um heteroátomo seleccionado a partir de oxigénio, azoto, e enxofre; em que o anel é opcionalmente substituído com um ou dois grupos alquilo;

R^4 e $R^{4'}$ são, cada um, independentemente seleccionados a partir de



e

;

em que cada s é 0 ou 2;

cada R^6 é independentemente seleccionado a partir de alquilo e halo, em que o alquilo forma um anel condensado de três membros com um átomo de carbono adjacente;

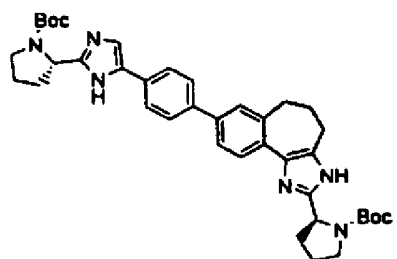
cada R^7 é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e $R^{11}-C(O)-$;

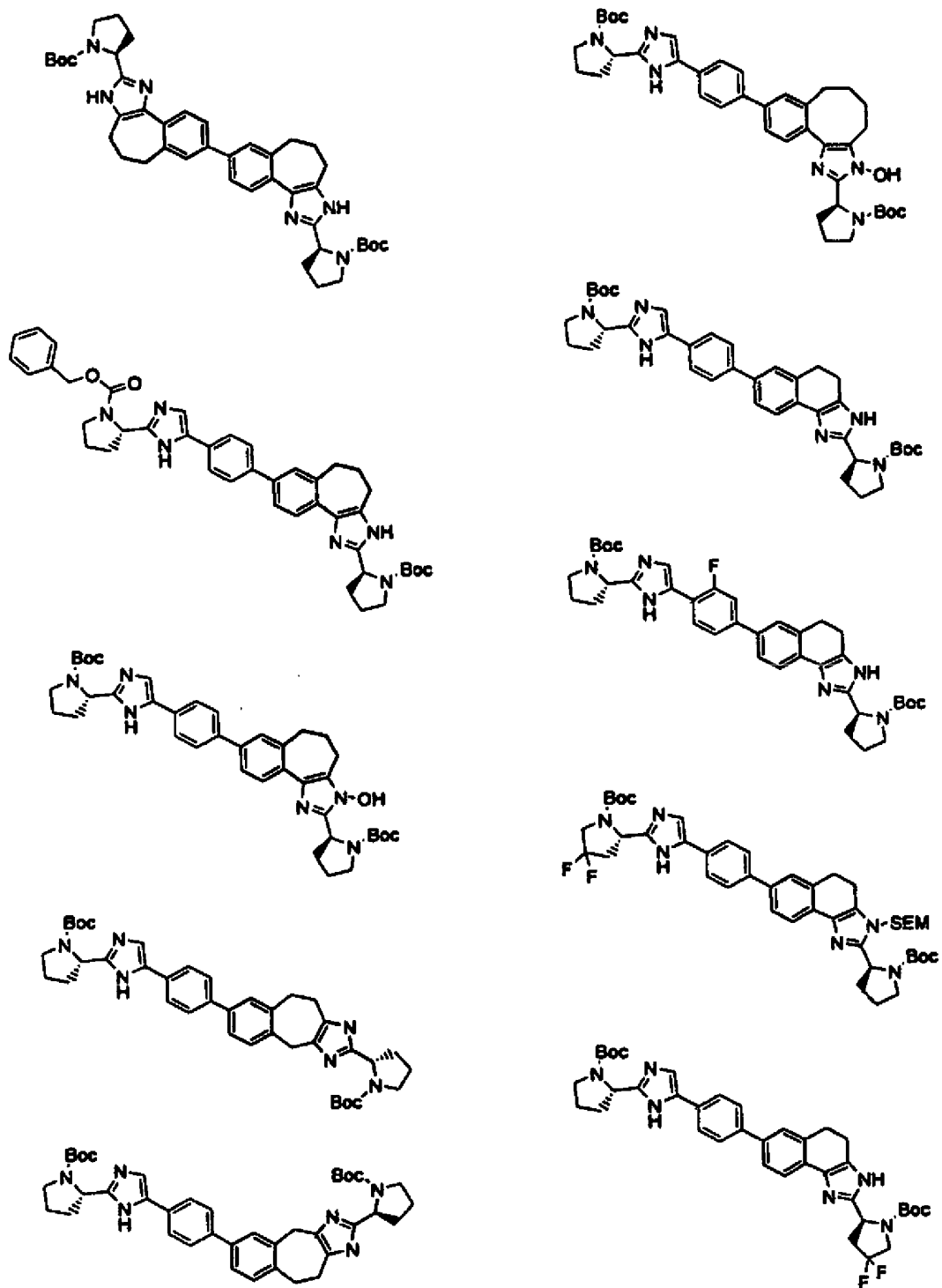
R^8 é seleccionado a partir de hidrogénio e alquilo;

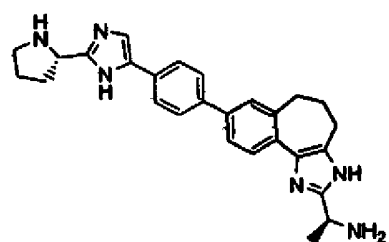
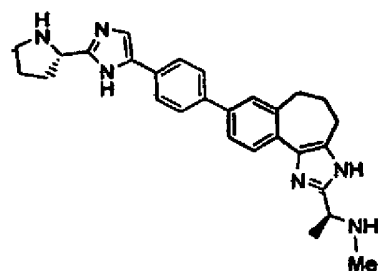
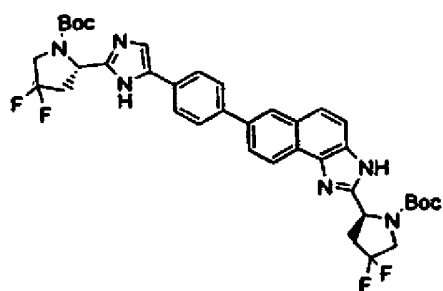
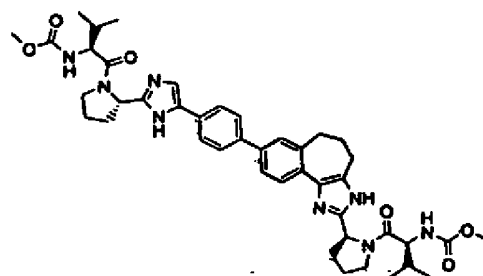
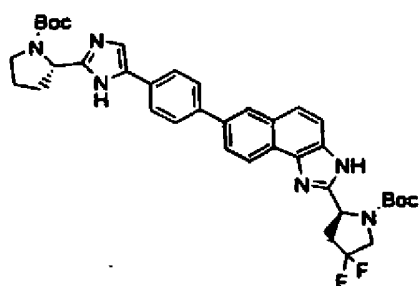
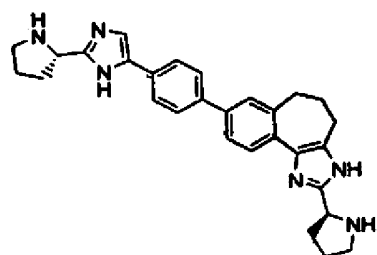
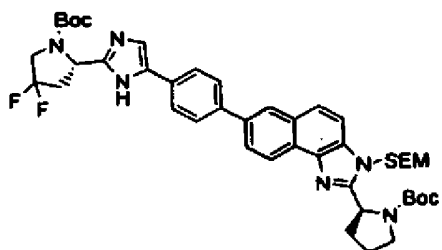
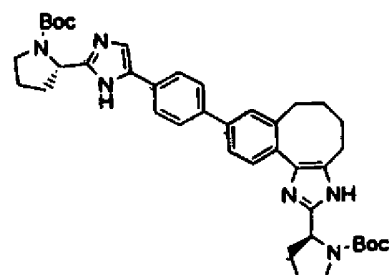
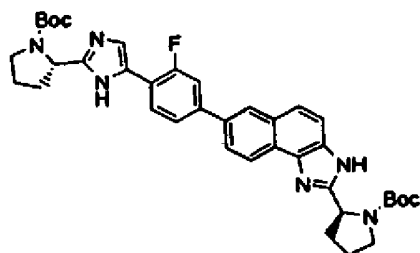
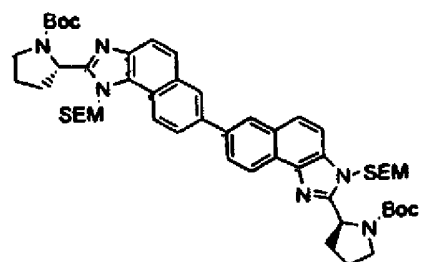
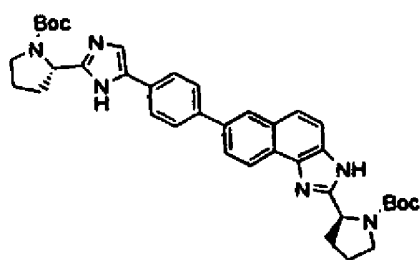
R^9 e R^{10} são, cada um, independentemente seleccionados a

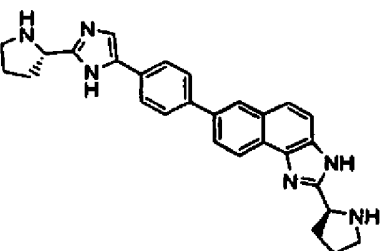
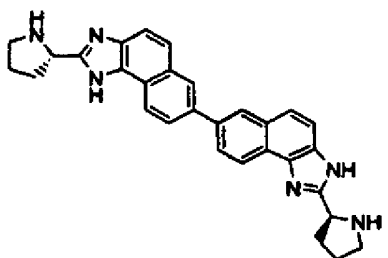
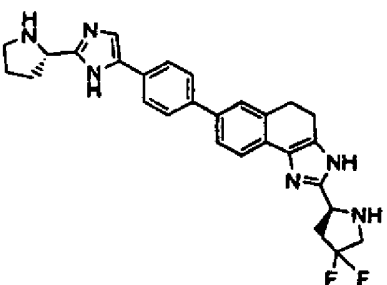
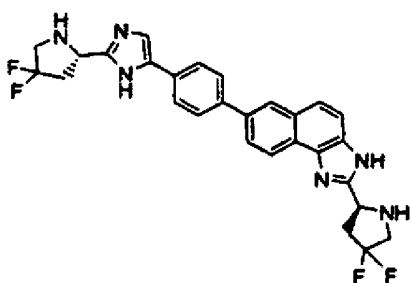
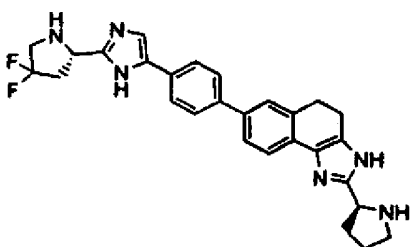
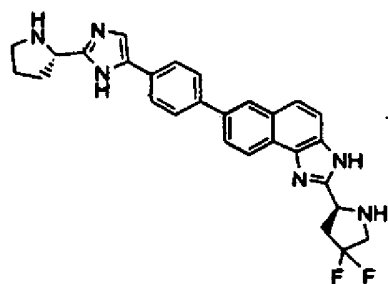
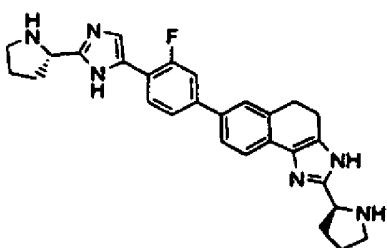
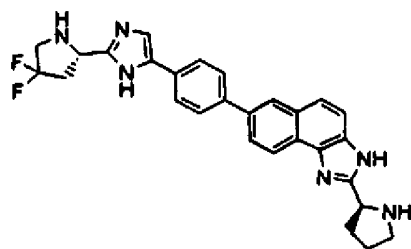
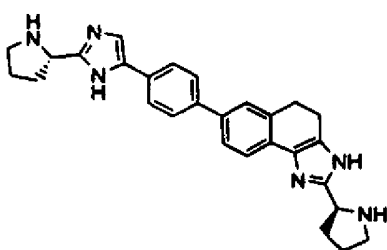
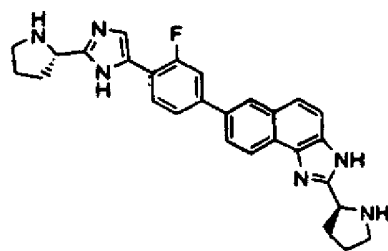
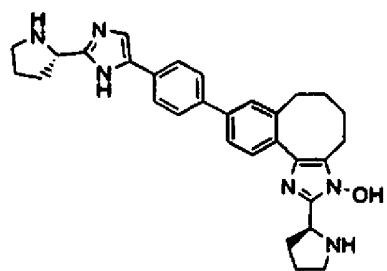
partir de hidrogénio e alquilo; e cada R^{11} é independentemente seleccionado a partir de alquilo, arilalcoxi, arilalquilo, e (NR^cR^d) alquilo.

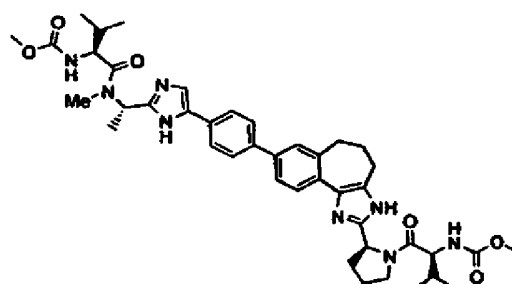
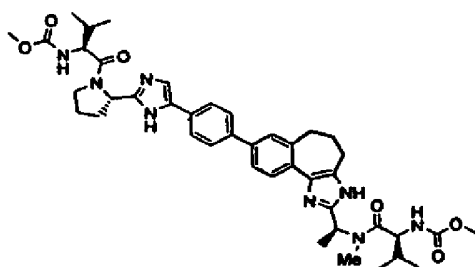
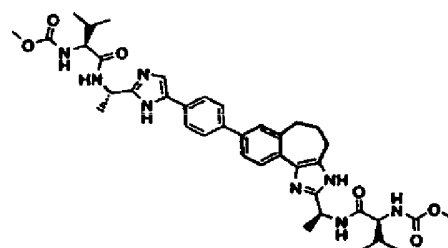
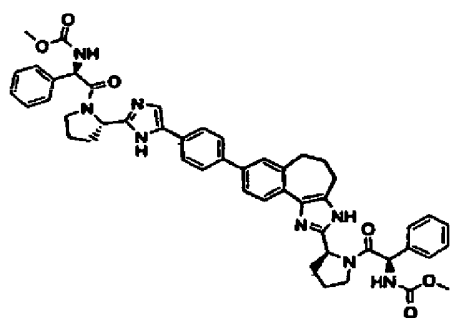
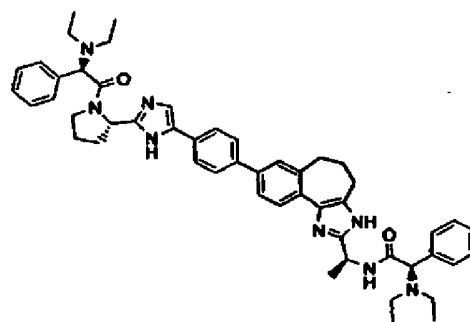
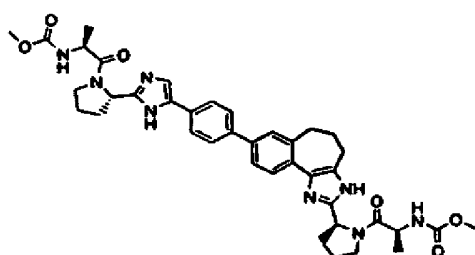
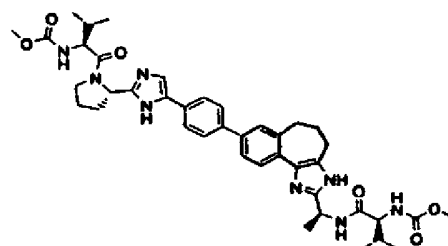
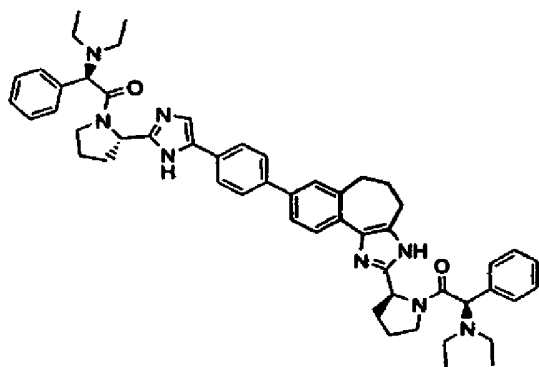
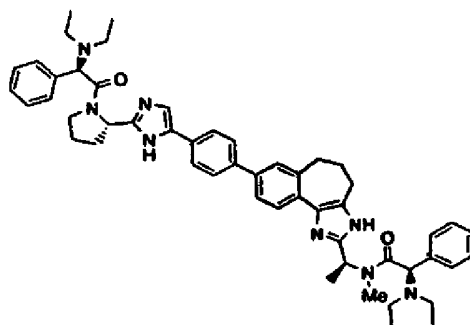
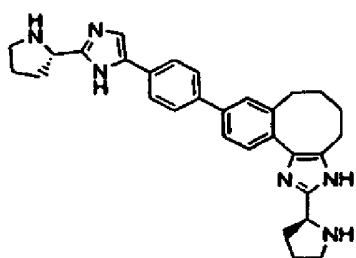
10. Um composto de acordo com a reivindicação 1 seleccionado a partir de:

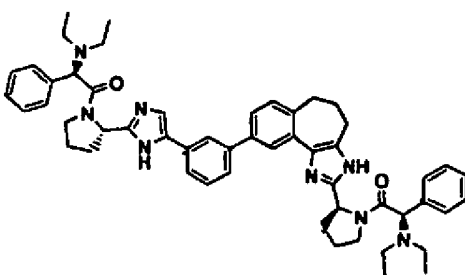
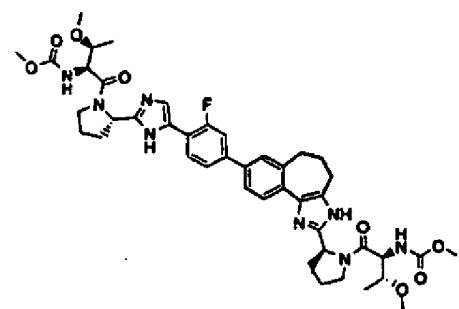
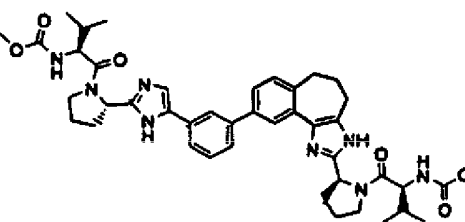
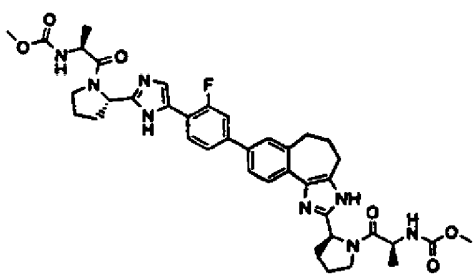
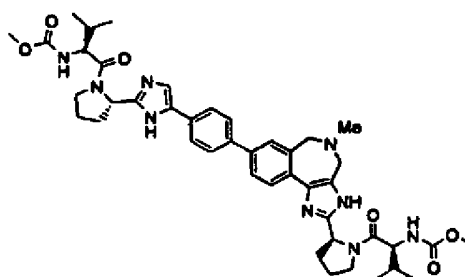
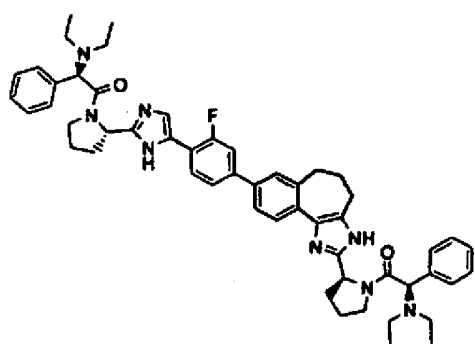
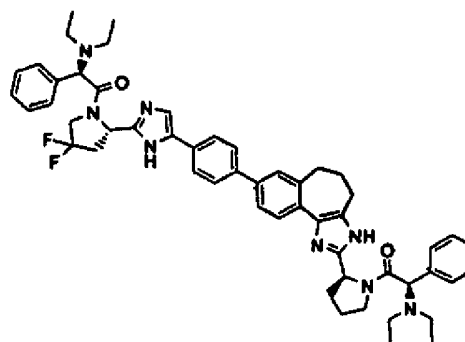
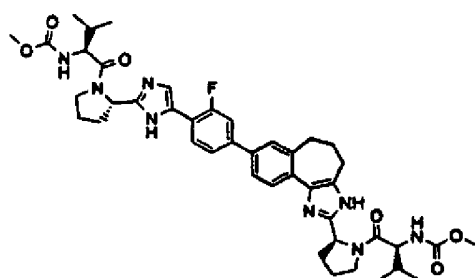
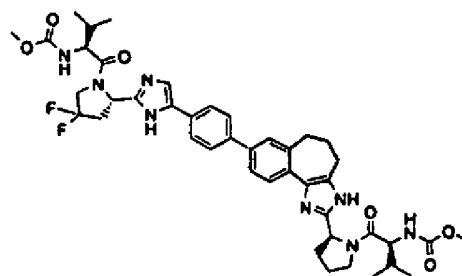
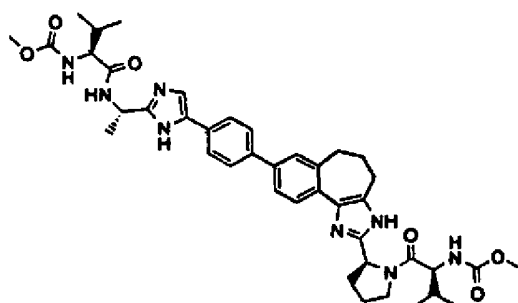


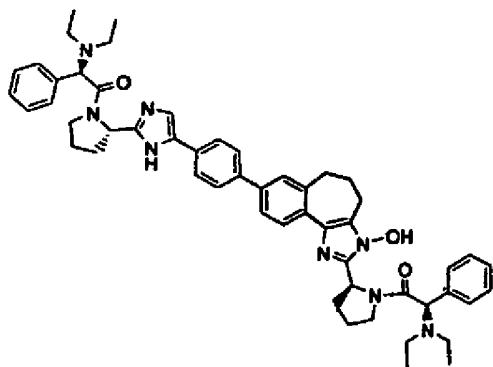
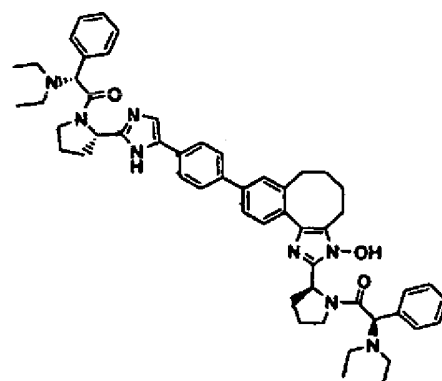
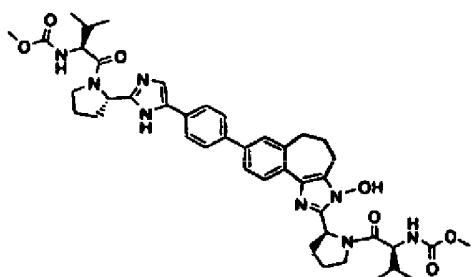
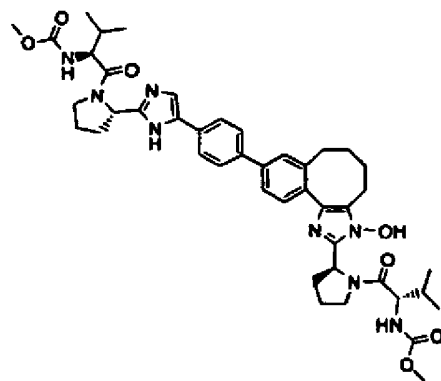
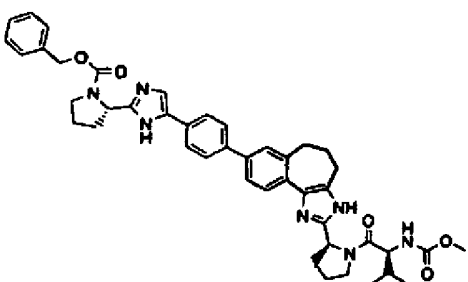
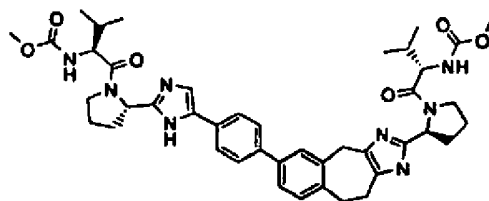
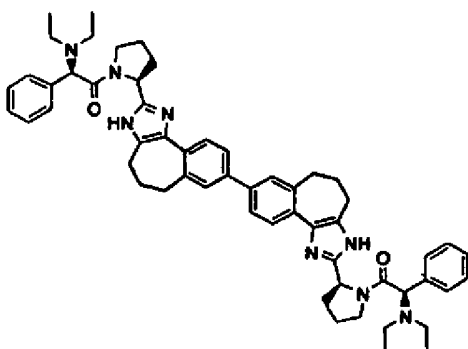
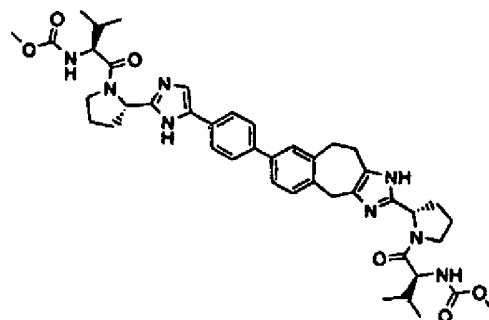
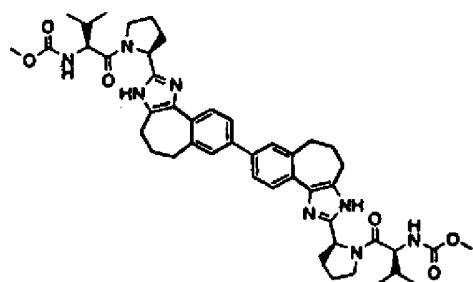


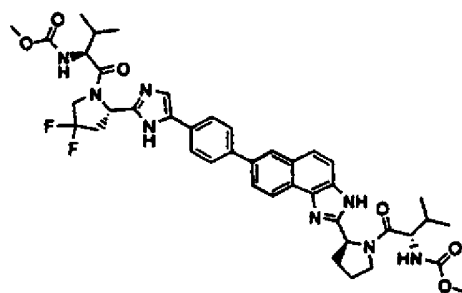
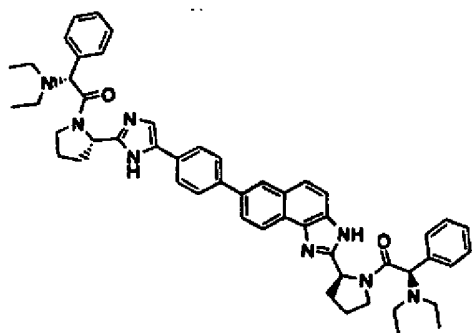
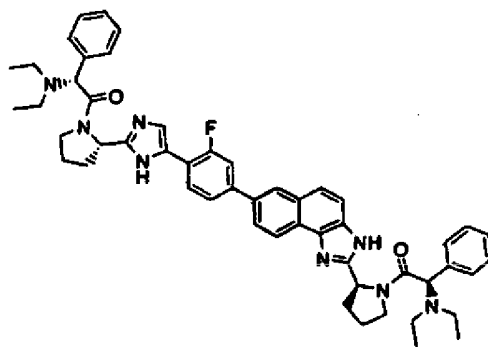
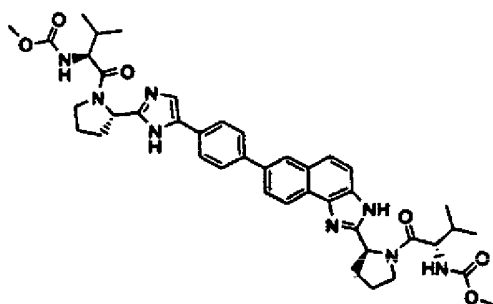
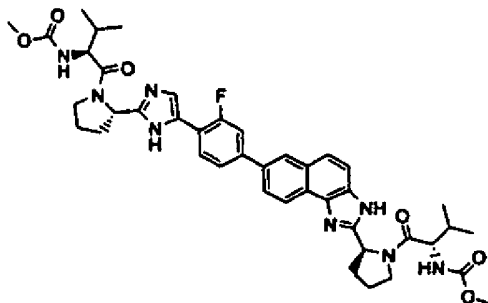
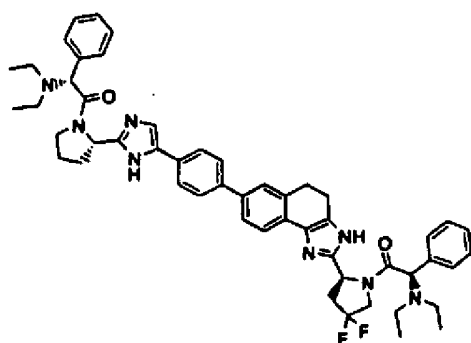
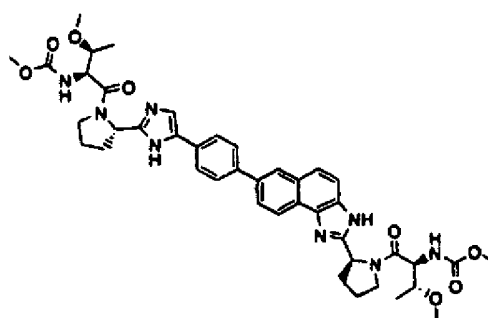
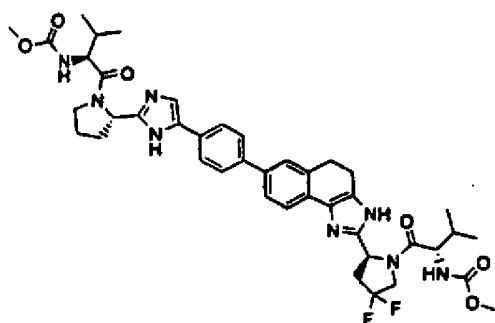


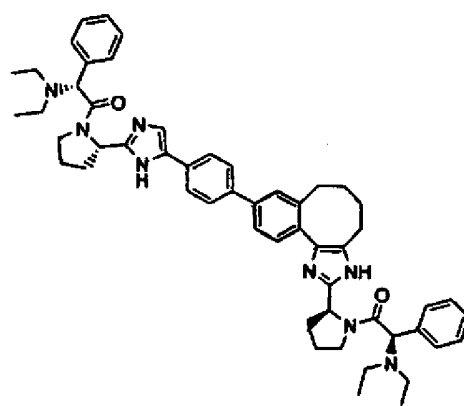
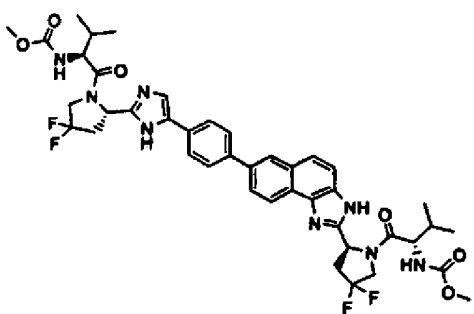
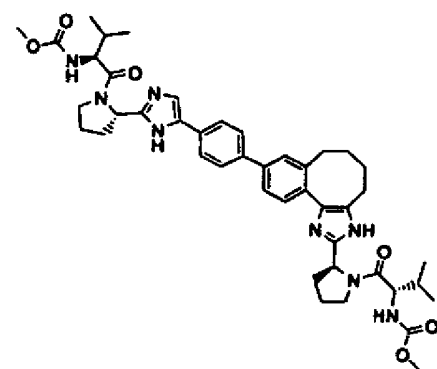
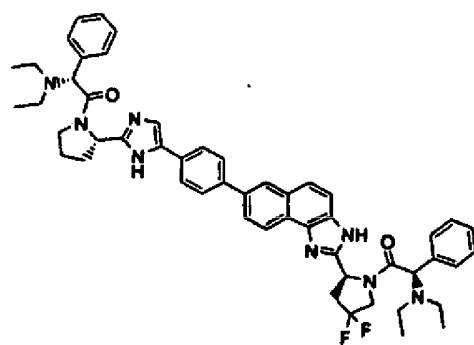
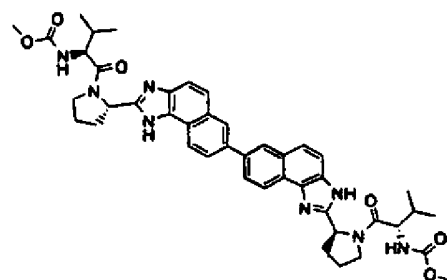
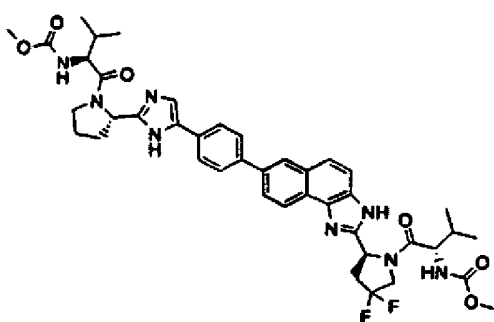
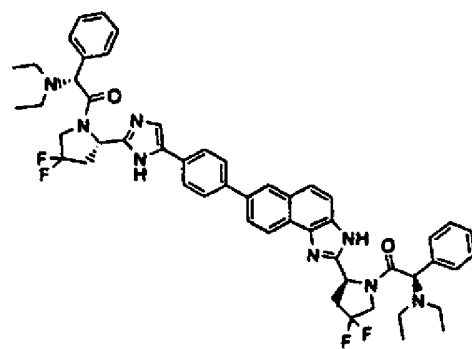
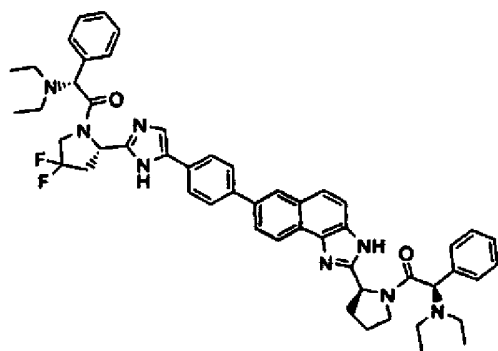


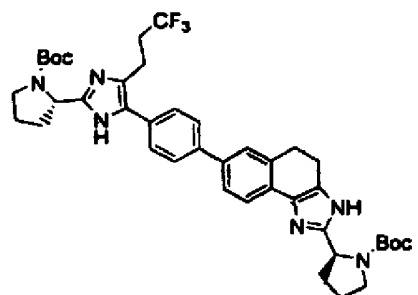
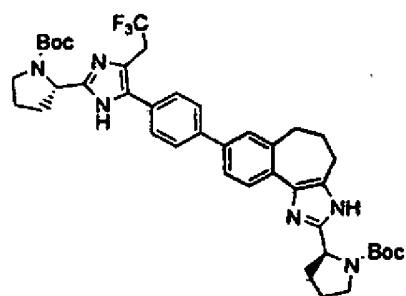
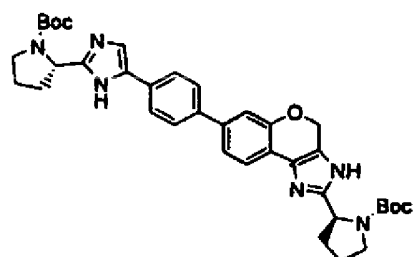
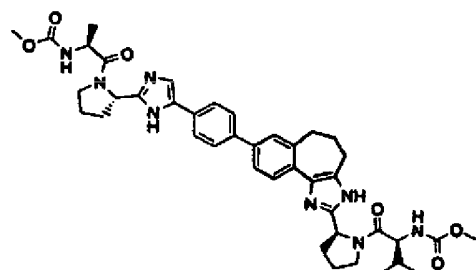
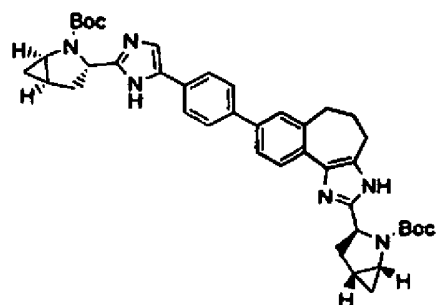
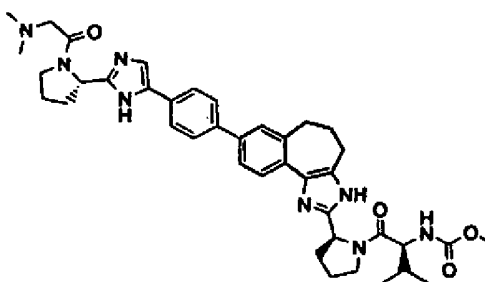
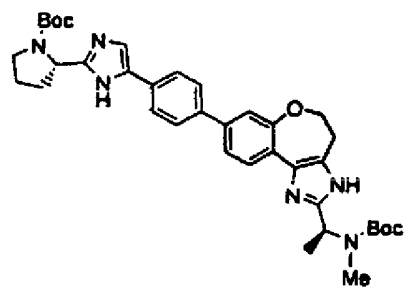
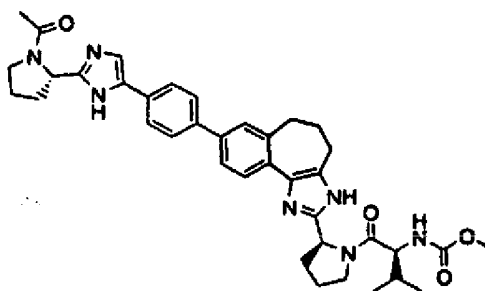
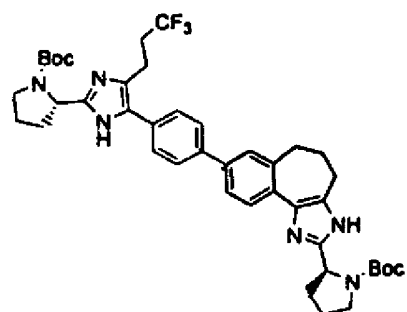
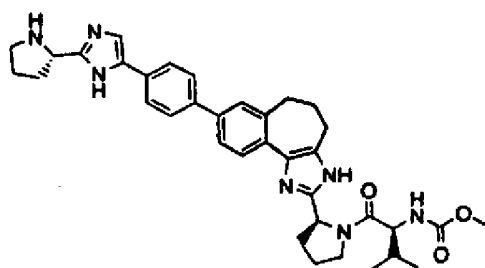


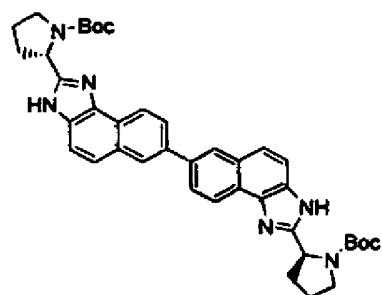
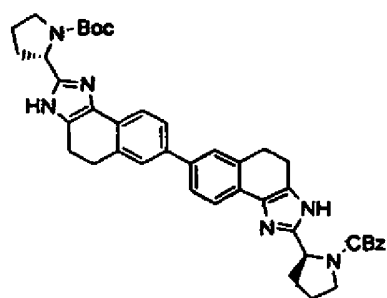
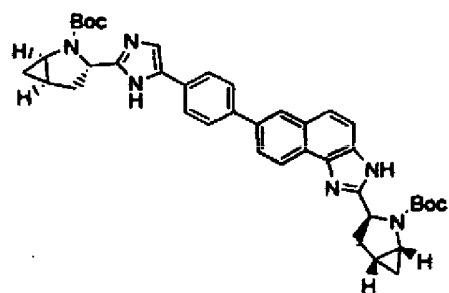
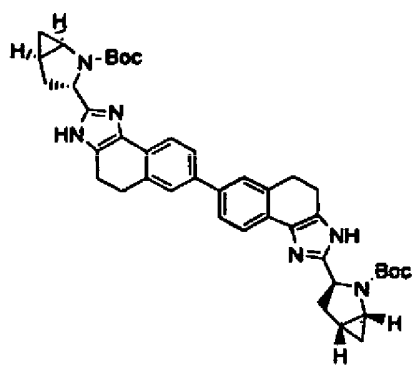
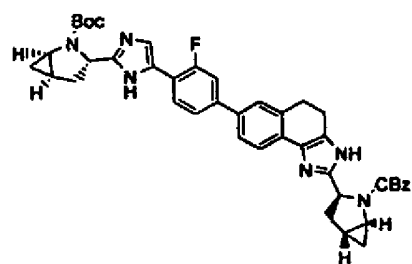
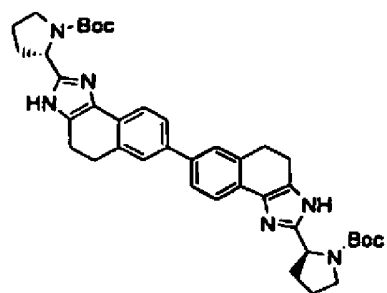
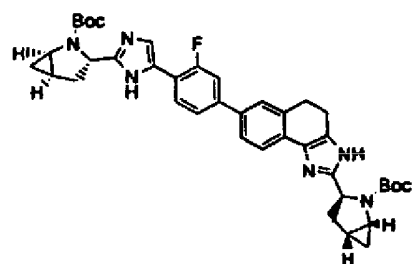
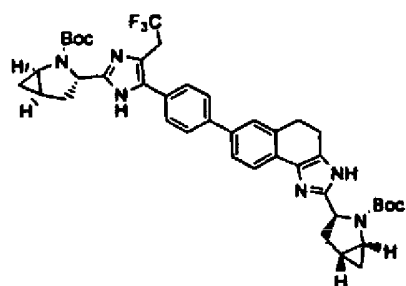
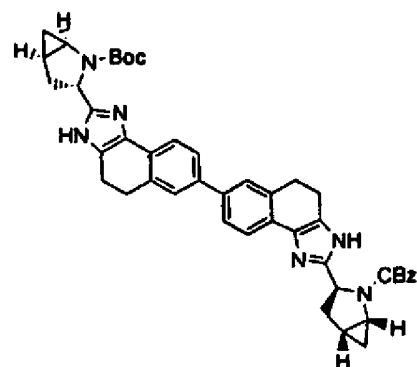
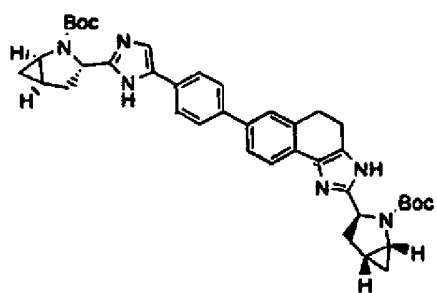


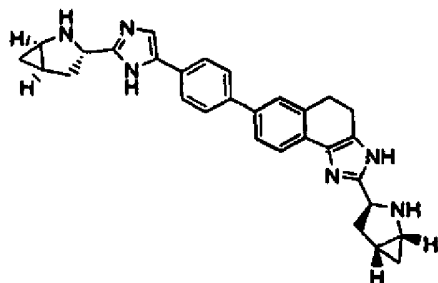
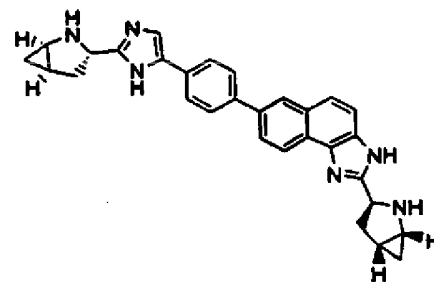
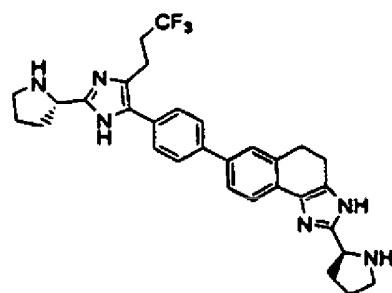
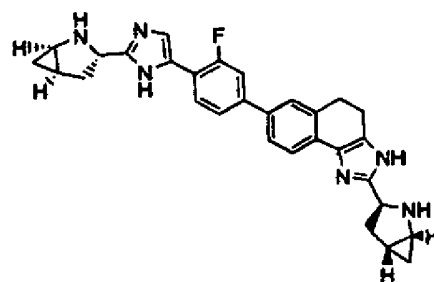
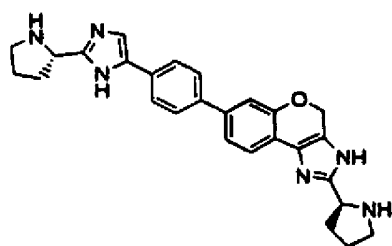
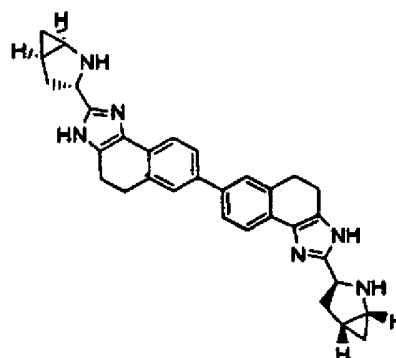
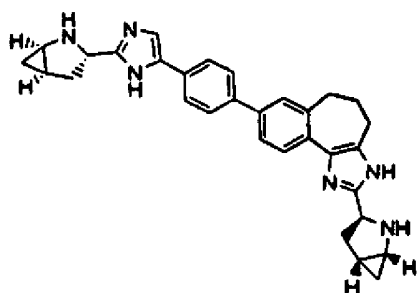
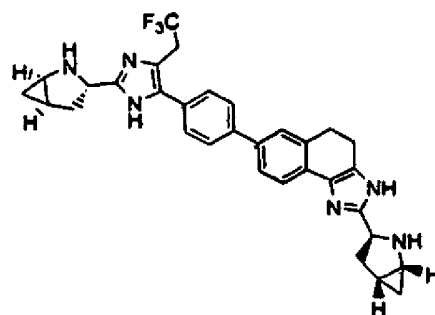
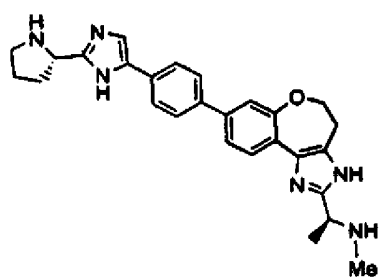


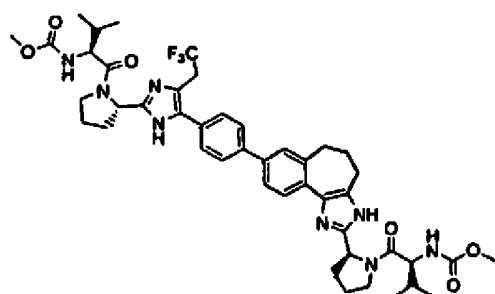
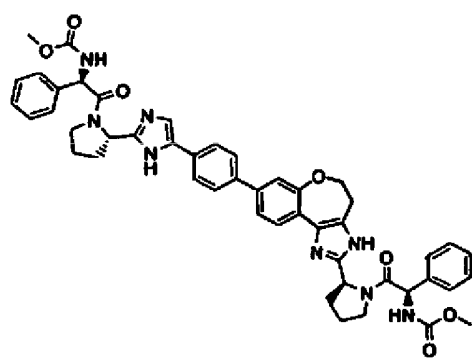
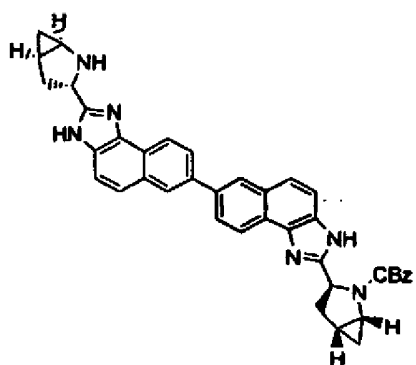
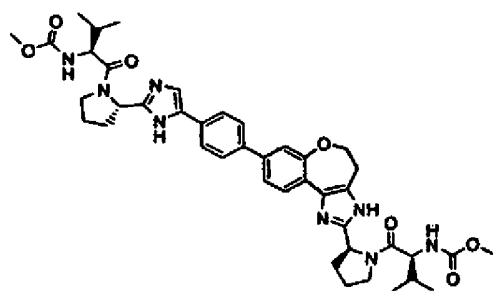
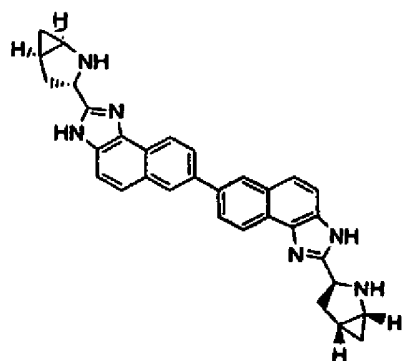
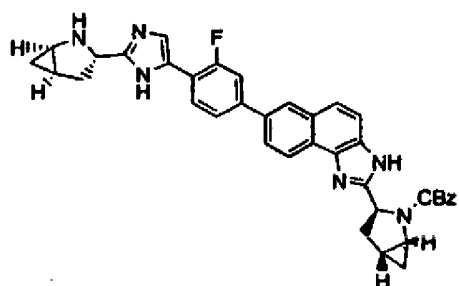
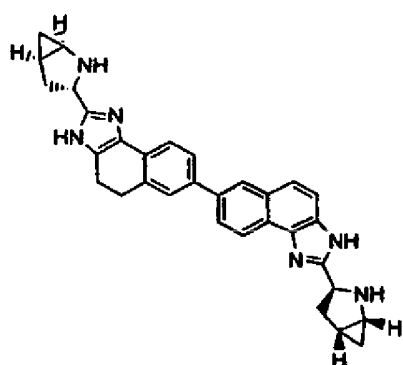
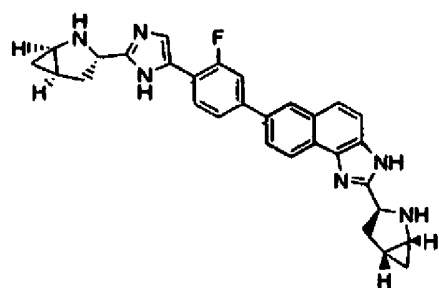
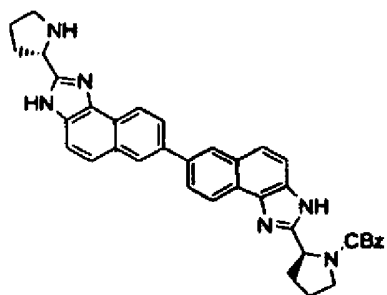


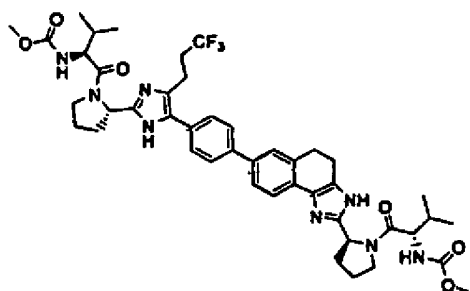
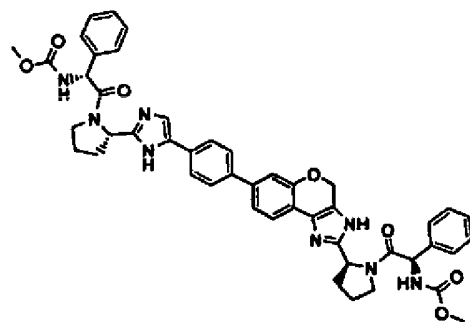
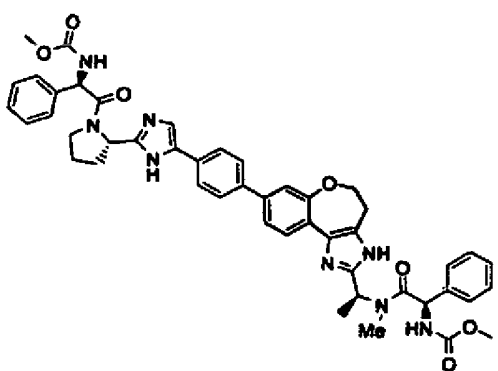
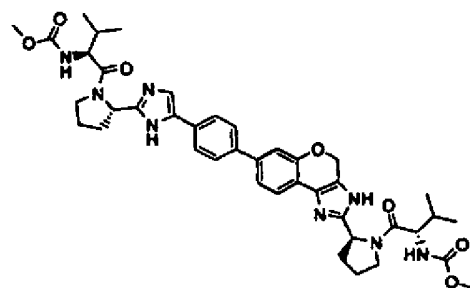
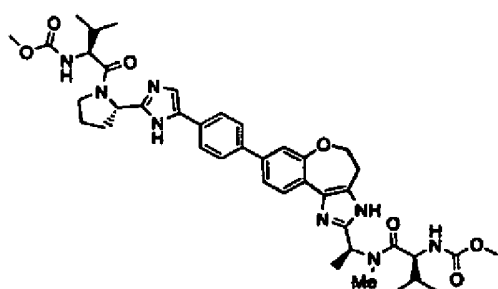
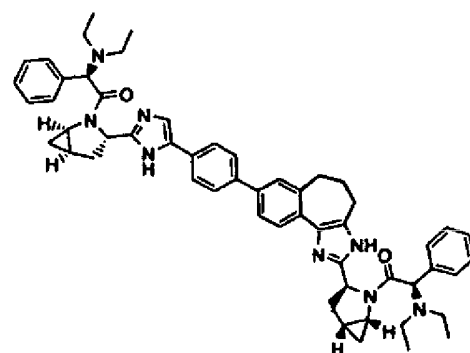
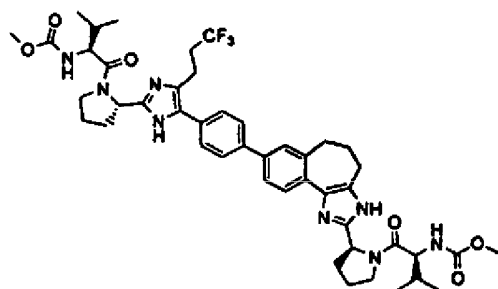
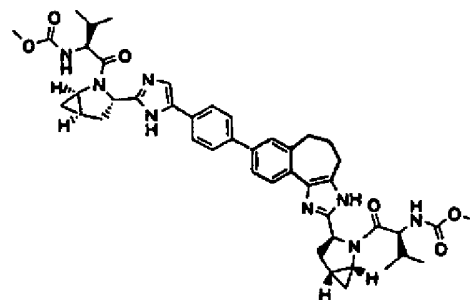
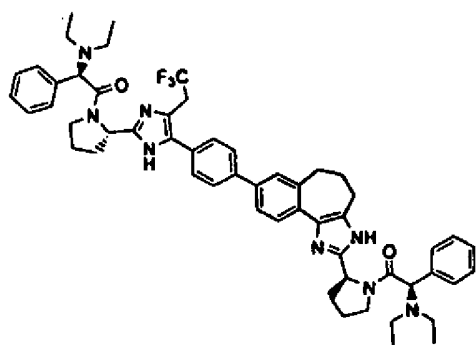


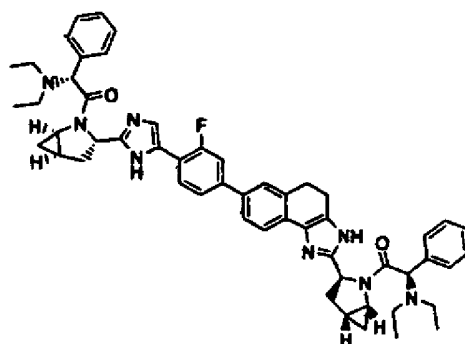
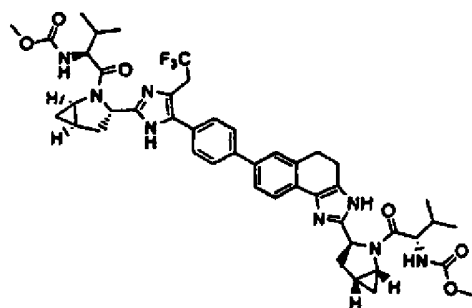
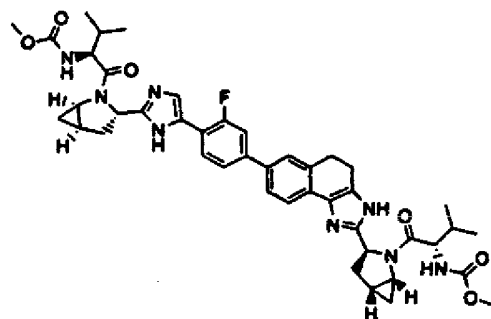
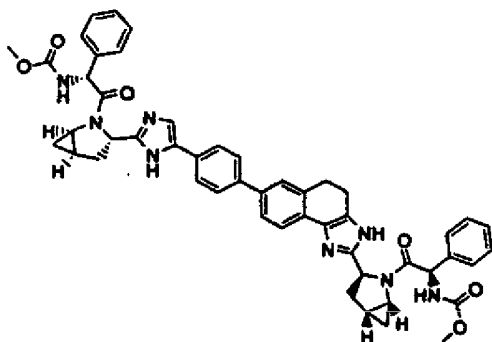
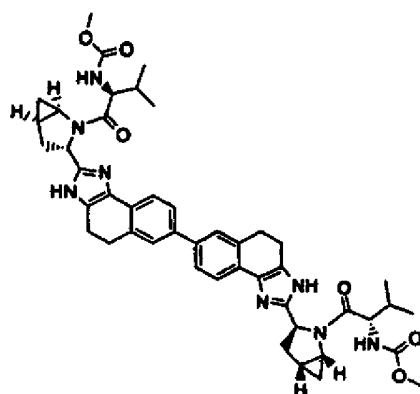
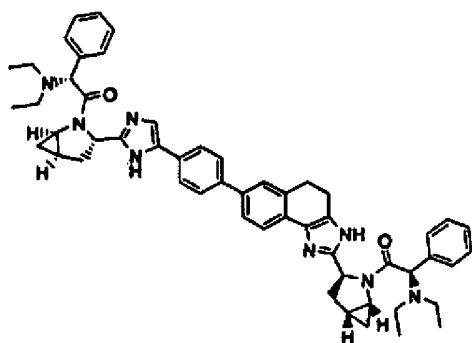
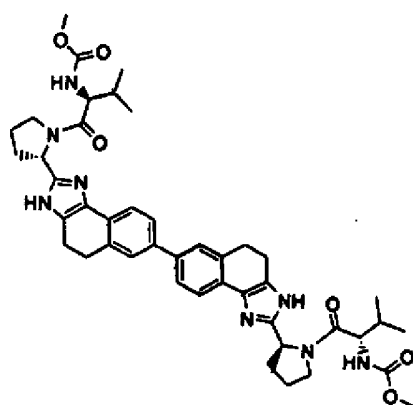
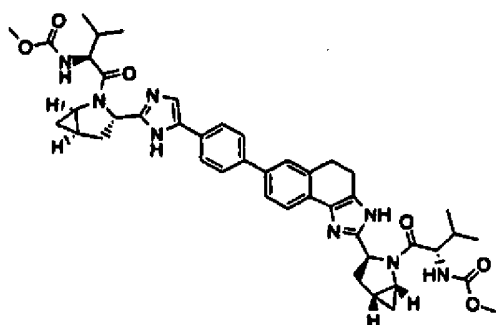


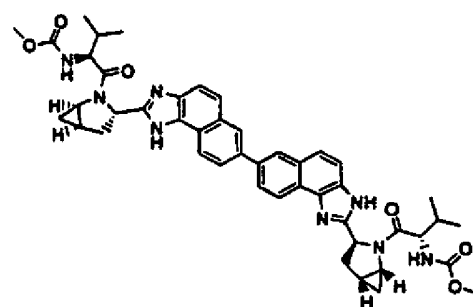
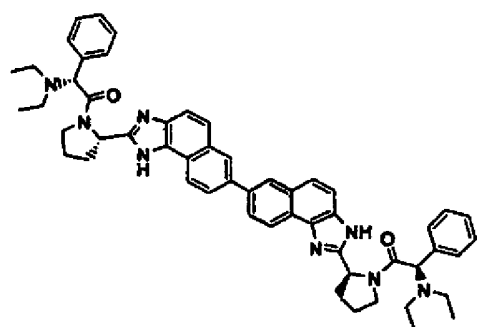
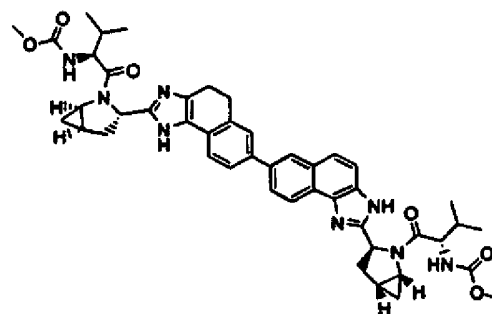
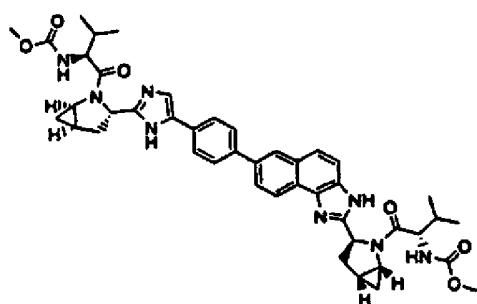
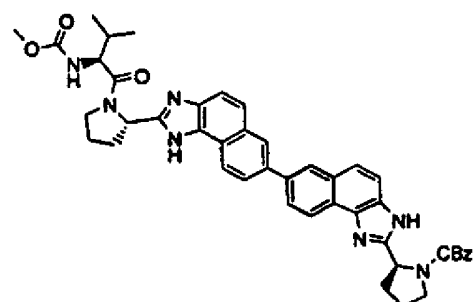
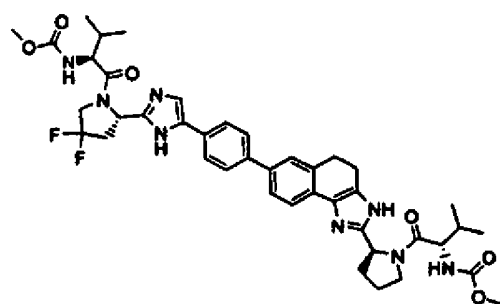
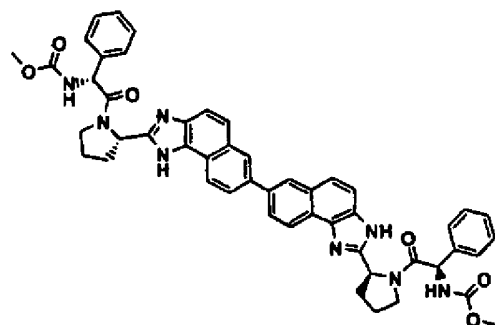
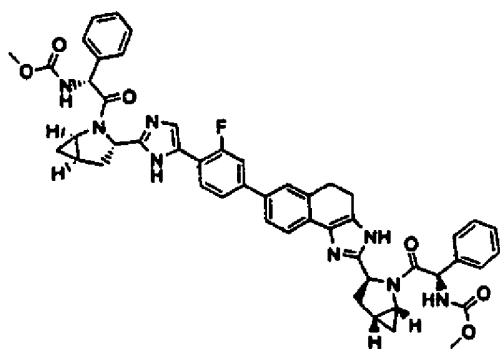


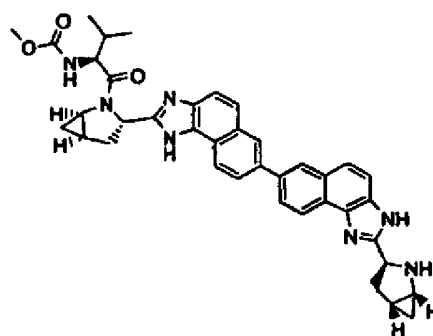
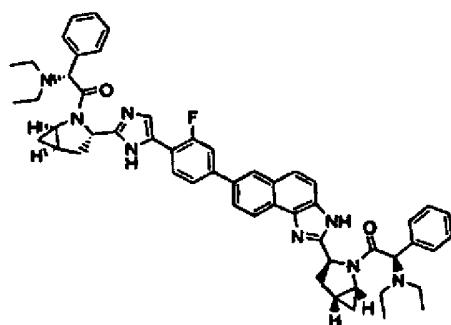
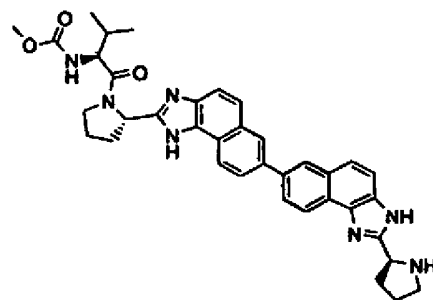
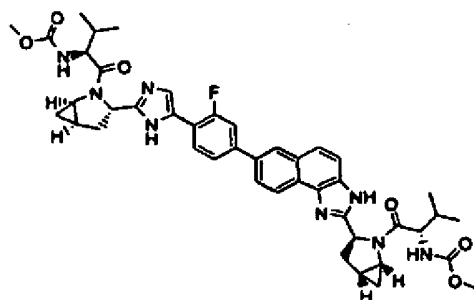
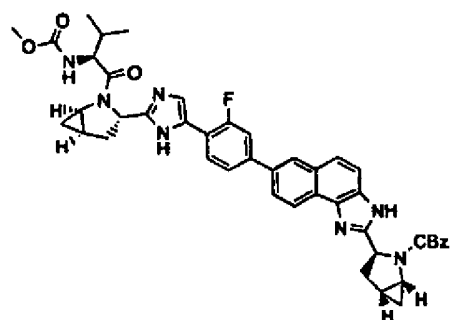
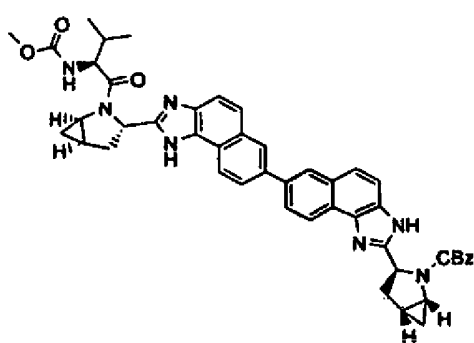
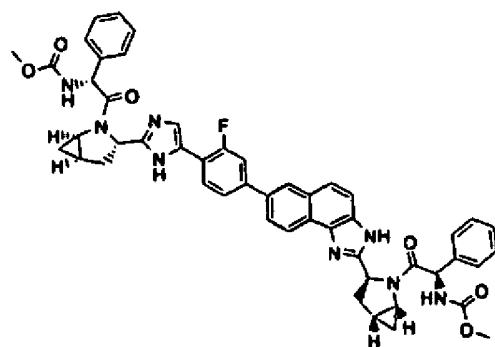
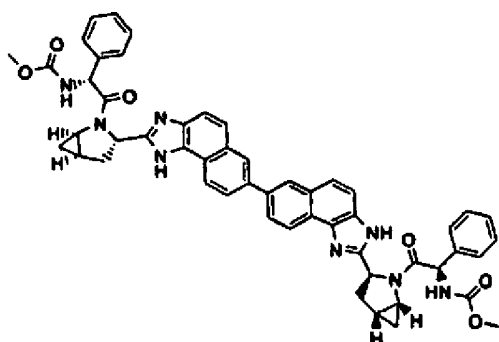


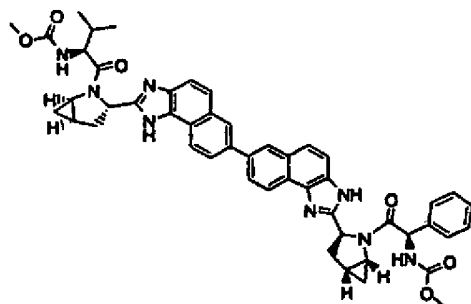
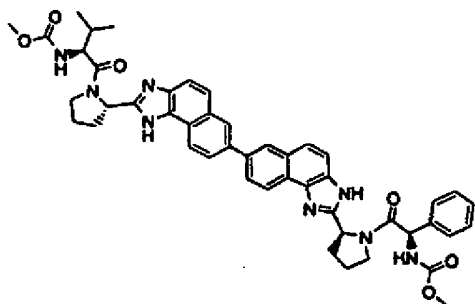
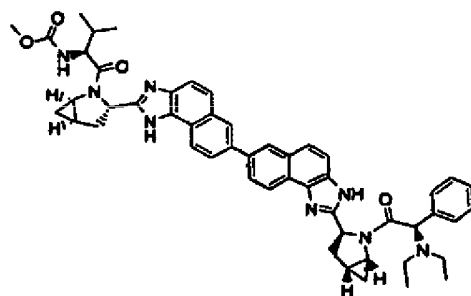
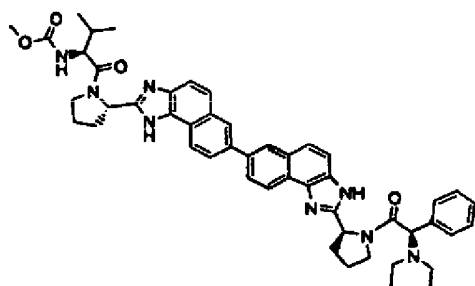
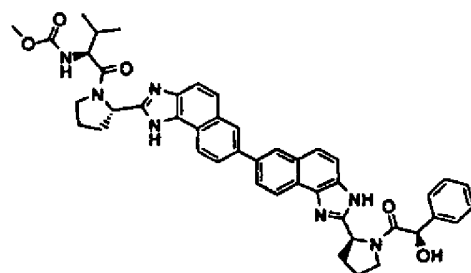
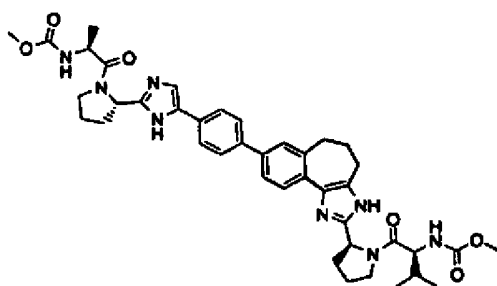
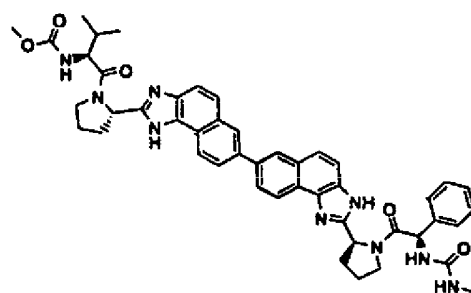
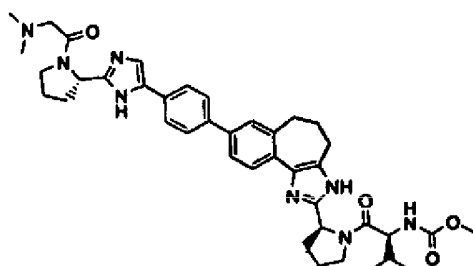
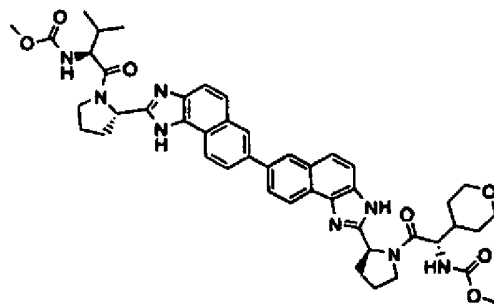
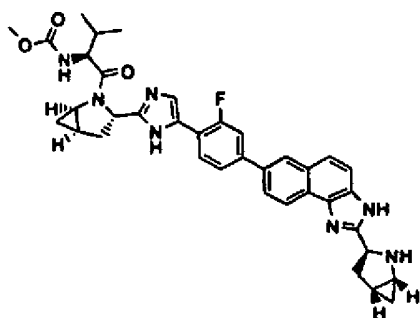


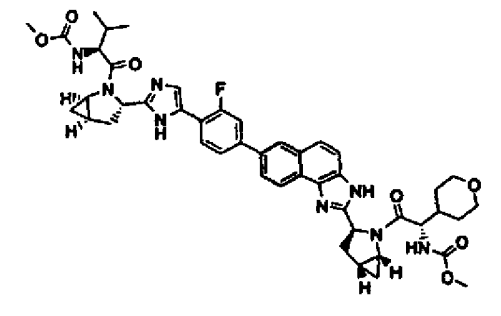
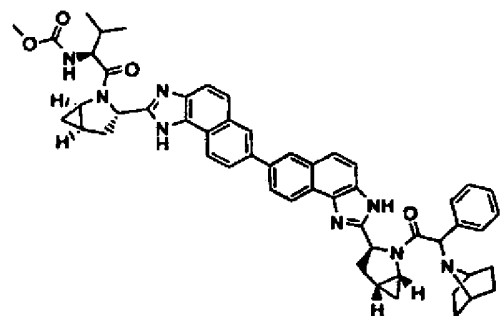
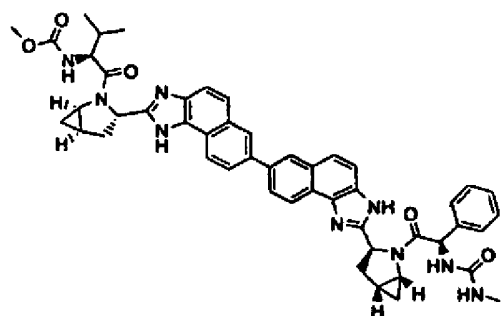
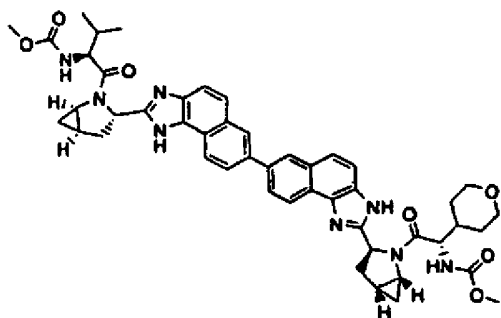












e

ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

11. Uma composição que compreende um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável e opcionalmente um ou dois compostos adicionais que têm actividade anti-VHC.

12. A composição de acordo com a reivindicação 11, em que pelo menos um dos compostos adicionais é um interferão que é preferentemente seleccionado a partir de interferão alfa 2B, interferão alfa pegilado, interferão consenso, interferão alfa 2A, e interferão tau linfoblastóide ou uma ribavirina.

13. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para utilização no tratamento de uma infecção por VHC num paciente,

14. O composto para utilização de acordo com a reivindicação 13 que compreende ainda utilizar um ou dois compostos adicionais que têm actividade anti-VHC antes de, após ou simultaneamente com o composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

15. O composto para utilização de acordo com a reivindicação 14 em que pelo menos um dos compostos adicionais é um interferão que é preferentemente seleccionado a partir de interferão alfa 2B, interferão alfa pegilado, interferão consenso, interferão alfa 2A, e interferão tau linfoblastóide ou uma ribavirina.