



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 360 394**

(51) Int. Cl.:

C07F 9/09 (2006.01)	C07F 9/38 (2006.01)
C07F 9/40 (2006.01)	A61K 31/661 (2006.01)
A61K 31/662 (2006.01)	A61P 1/04 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)	A61P 9/10 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)	A61P 11/06 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)	A61P 17/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)	A61P 37/02 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)	A61P 37/08 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)	

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04712184 .3**

(96) Fecha de presentación : **18.02.2004**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1602660**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **07.12.2005**

(54) Título: **Derivados de ácido aminofosfónico, sales de adición de los mismos y moduladores del receptor S1P.**

(30) Prioridad: **18.02.2003 JP 2003-39269**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.06.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.06.2011

(73) Titular/es: **KYORIN PHARMACEUTICAL Co., Ltd.**
5, Kandasurugadai 2-chome
Chiyoda-ku, Tokyo 101-8311, JP

(72) Inventor/es: **Kohno, Yasushi;**
Tanaka, Kiyooki;
Kuriyama, Kazuhiko y
Hori, Wataru

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de ácido aminofosfónico, sales de adición de los mismos y moduladores del receptor S1P.

La presente invención se refiere a derivados de ácido aminofosfónico, sus sales y sus hidratos que son de utilidad como moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P).

5 Arte previo

Artículo de patente 1	WO panfleto 0198301
Artículo de patente 2	WO panfleto 03020313
Artículo de patente 3	WO panfleto 02092068
Artículo de patente 4	WO panfleto 0218395
Artículo de patente 5	WO panfleto 02076995
Artículo de patente 6	Publicación de patente japonesa pendiente N.º Hei 2003-137894
Artículo de patente 7	WO panfleto 03040097
Artículo de patente 8	WO panfleto 02064616
Artículo de patente 9	WO panfleto 02062389
Artículo de patente 10	WO panfleto 03051876
Artículo de patente 11	WO panfleto 03063,567
Artículo de patente 12	WO panfleto 03062248
Artículo de patente 13	WO panfleto 43062252
Artículo de patente 14	WO panfleto 03073986
Artículo no patente 1	Y. Takuma et al., Mol. Cell. Endocrinol., 177, 3(2001)
Artículo no patente 2	Igarashi, Ann, N. Y. Acad. Sci., 5 845, 19(1998)
Artículo no patente 3	N. Okazaki et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 190, 1104(1993)
Artículo no patente 4	S. Mandala et al., Science, 296, 346 (2002)
Artículo no patente 5	V. Brinkmann et al., J. Biol. Chem., 277, 21453(2002)

10 Se probó que el esfingosina-1-fosfato (mencionado de ahora en adelante simplemente como S1P), que previamente fue considerado un producto meramente intermediario en el metabolismo de la esfingosina, tiene una capacidad para facilitar el crecimiento celular y regular la motilidad celular. Algunos estudios mostraron ahora que S1P, un mediador lipídico previamente desconocido, está implicado en un amplio rango de acciones fisiológicas, incluyendo apoptosis, modificación de la morfología celular y contracción vascular (artículo no patente 1 y artículo no

15 Edg (que representa el gene diferencial endotelial) (Artículo no patente 1 y Artículo no patente 3). Los subtipos actualmente conocidos de los receptores de S1P son Edg1, Edg-3, Edg-5, Edg-b y Edg-8, que también se mencionan como S1P₁, S1P₃, S1P₂, S1P₄ y S1P₅, respectivamente.

20 Muchos estudios de estos receptores de S1P sugieren que los moduladores del receptor de S1P, que se unen con estos receptores y actúan como agonistas o antagonistas de los receptores de S1P, son efectivos contra un amplio espectro de enfermedades. Por ejemplo, se mostró que los compuestos que actúan sobre Edg-5 son efectivos contra arteriosclerosis, fibrosis renal, fibrosis pulmonar y fibrosis hepática (Artículo de patente 1). Se mostró que los compuestos que actúan sobre Edg-1, Edg-3 o Edg-5 son efectivos agentes terapéuticos o preventivos contra diversas enfermedades respiratorias, incluso asma bronquial crónica, hamartoangiomiomatosis pulmonar difusa, síndrome de distrés respiratorio en adultos (ARDS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neumonía

25 intersticial, neumonía intersticial idiopática, cáncer de pulmón y neumonitis por hipersensibilidad (Artículo de patente

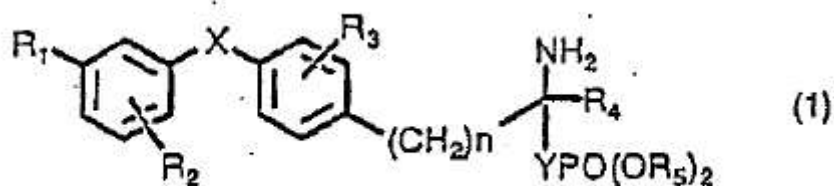
2). Además, se mostró que los compuestos que actúan como agonistas de Edg-1 son efectivos agentes terapéuticos o preventivos para enfermedades vasculares periféricas, tales como arteriosclerosis obliterans, tromboangiítis obliterans, enfermedad de Buerger y neuropatía diabética, septicemia, angiítis, nefritis, neumonía, infarto cerebral, infarto de miocardio, edema, arteriosclerosis, venas varicosas, tales como hemorroides, fisura anal y fístula anal, aneurisma arterial de disección, estenocardia, DIC, pleuritis, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia orgánica múltiple, escaras, quemadura, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, trasplante de corazón, trasplante de riñón, trasplante de piel, trasplante de hígado, trasplante de médula ósea, osteoporosis, hepatitis crónica, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica y glomeruloesclerosis (Artículo de patente 3). Por otra parte, se mostró que los compuestos que actúan como agonistas de los receptores de S1P modulan la migración de leucocitos (Artículo no patente 4 y Artículo no patente 5). Más aún, se mostró que los derivados mencionados en los Artículos no patente antes mencionados son efectivos no sólo contra diversos trasplantes de órganos y GVHD, sino también contra enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoidea, lupus nefrítico, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes mellitus de tipo I y de tipo II y enfermedad de Crohn, enfermedades alérgicas, tales como dermatitis atópica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis de contacto alérgica y enfermedades inflamatorias, tales como enfermedad intestinal inflamatoria y colitis ulcerativa (Artículo de patente 4 y Artículo de patente 5). Los derivados de ácido fosfórico similares a los que se describen en los Artículos de patente 4 y 5 y actúan como antagonistas de los receptores de S1P se describen en el Artículo de patente 6. Otros moduladores de receptores de S1P se describen en los Artículos de patente 7, 8, 9 y 10.

En el curso de los estudios para desarrollar compuestos que tienen capacidad de modular los receptores de S1P, que están implicados en el inicio de diversos trastornos, los presentes inventores dirigieron su atención a los derivados de ácido aminofosfónico que tienen diferentes estructuras a partir de los compuestos previamente conocidos e hicieron un esfuerzo por buscar nuevos moduladores de receptores de S1P. Recientemente, los agonistas del receptor de S1P con un grupo amino junto con una unidad de ácido fosfónico se describieron en los Artículos de patente 11, 12 y 13. Cada uno de estos compuestos tiene una estructura en la que el grupo amino está integrado en su estructura de ligación. Esta estructura difiere de la estructura de los compuestos de la presente invención, que esencialmente tiene la forma de ácido β -aminofosfónico o ácido γ -aminofosfónico en los que un grupo amino existe en la estructura de ligación. El Artículo de patente 14 describe compuestos similares pero los compuestos de la presente invención no están incluidos.

Así, es un objeto de la presente invención proporcionar un derivado de ácido aminofosfónico que puede modular efectivamente receptores de S1P con menos efectos colaterales.

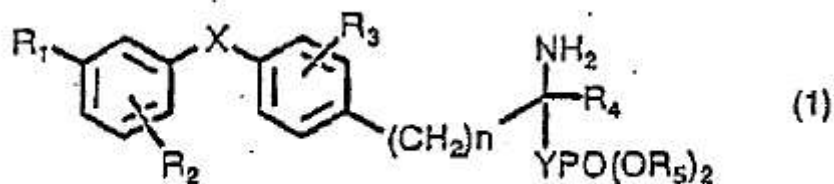
Los presentes inventores realizaron extensivos estudios para hallar compuestos que tienen una capacidad de modular los receptores de S1P y son muy seguros. Como resultado, los inventores hallaron que ciertos derivados de ácido aminofosfónico con un grupo sulfuro de diarilo o éter diarílico que tienen una estructura diferente de cualquiera de los moduladores del receptor de S1P previamente conocidos actúan como potentes moduladores de los receptores de S1P. Es este hallazgo que llevó a la presente invención.

Conforme a ello, la presente invención proporciona un modulador del receptor de S1P que contiene como un ingrediente activo al menos un derivado de ácido aminofosfónico representado por la siguiente fórmula general (1):



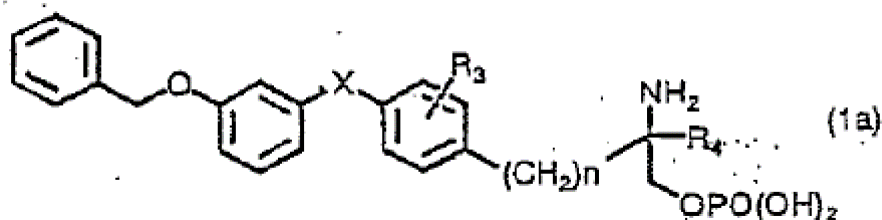
[en donde R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior halogenado o no halogenado que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo aralquilo sustituido o no sustituido, en donde el grupo aralquilo tiene opcionalmente en alguna posición en su anillo benceno un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alcoxi inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroximetilo, un grupo acetilo o un grupo ciano; R_2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior halogenado o no halogenado que tiene 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aralquilo; R_3 es un átomo de halógeno; R_4 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono o un grupo hidroximetilo; R_5 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono; X es S, SO o SO₂; Y es -CH₂O-, -CH₂-, -CH=CH-, -CH=CF-, -CH₂CH₂-, -CH₂CFH- o -CH(OH)CF₂-; y n es un número entero de 1 a 4], uno de sus isómeros ópticos, sales farmacéuticamente aceptables o hidratos.

Más específicamente, la presente invención proporciona (I) de acuerdo con la reivindicación 1, un derivado de monoéster de ácido aminofosfónico representado por la fórmula general (1):



[en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Y y n son como se definieron con anterioridad], y uno de sus isómeros ópticos, sales farmacéuticamente aceptables e hidratos;

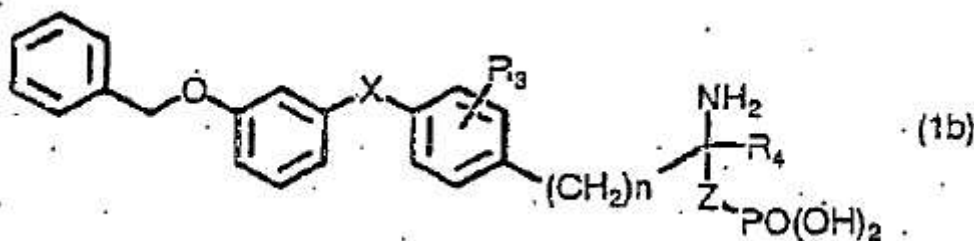
II) un derivado de monoéster de ácido 2-aminofosfónico representado por la siguiente fórmula general (1a):



[en donde X, R_3 , R_4 y n son como se definen con anterioridad], uno de sus isómeros ópticos, sales farmacéuticamente aceptables o hidratos;

III) un derivado de monoéster de ácido aminofosfónico de representado por la fórmula general (1a), uno de sus isómeros ópticos, sales farmacéuticamente aceptables o hidratos, en donde R_3 es un átomo de cloro;

IV) un derivado de ácido aminofosfónico representado por la fórmula general (1b):



[en donde Z es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CF}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CHF}-$ o $-\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_2-$; y R_3 , R_4 , X y n son como se definieron con anterioridad], uno de sus isómeros ópticos, sales farmacéuticamente aceptables o hidratos;

V) un derivado de monoéster de ácido aminofosfónico representado por la fórmula general (1b), uno de sus isómeros ópticos, sales farmacéuticamente aceptables o hidratos, en donde R_3 es un átomo de cloro; y

VI) un modulador del receptor de S1P que contiene como ingrediente activo al menos uno de los compuestos (I) a (V) anteriores.

Los compuestos de las fórmulas generales (1), (1a) y (1b) son compuestos novedosos.

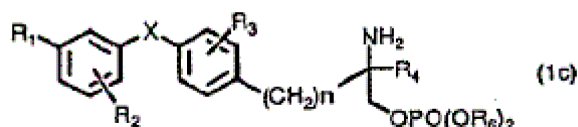
Entre los compuestos preferidos de la presente invención son derivados de éster de ácido aminofosfónico de acuerdo con la reivindicación 1, que incluyen 1) monoéster del ácido 2-amino-5-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-metilpentilfosfónico, 2) monoéster del ácido 2-amino-4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-metilbutilfosfónico, 3) monoéster del ácido 2-amino-5-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-hidroximetilpentilfosfónico, 4) monoéster del ácido 2-amino-4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-hidroximetilbutilfosfónico, 5) ácido 3-amino-5-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-3-hidroximetilpentilfosfónico o 6) ácido 3-amino-6-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-3-hidroximetilhexilfosfónico, y sus sales farmacéuticamente aceptables e hidratos.

Las sales alcalinas farmacéuticamente aceptables de los compuestos representados por la fórmula general (1) de acuerdo con la presente invención incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de magnesio, sales de calcio y sales de aluminio. Las sales ácidas de los compuestos representados por la fórmula general (1) incluyen

hidrocloruros, hidrobromuros, acetatos, trifluoroacetatos, metansulfonatos, citratos y tartratos.

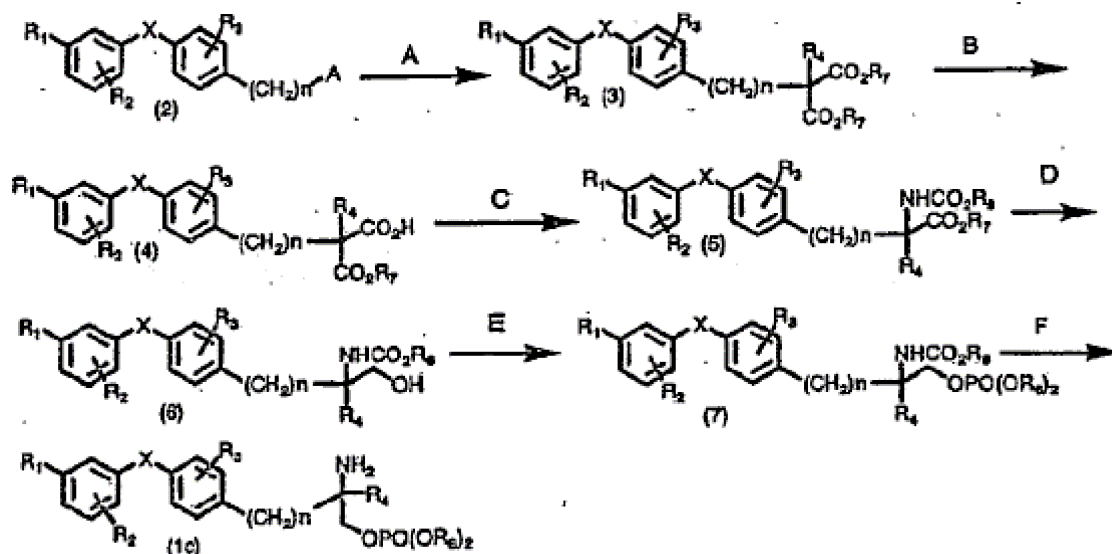
El átomo de halógeno en la fórmula general (1) puede ser flúor, cloro, bromo o yodo. El grupo alquilo inferior como en el "grupo alquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono", el "grupo alcoxi inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono", el "grupo alquiltio inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono", el "grupo alquilsulfonilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono" o el "grupo alcoximetilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono" en la fórmula general (1), de estar presente, es un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono, incluyendo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y t-butilo. El "grupo fenoxi sustituido o no sustituido" o "grupo aralquilo sustituido o no sustituido" en la fórmula general (1) es un grupo fenoxi o aralquilo que tiene en alguna posición en su anillo benceno un átomo de halógeno como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo, un grupo trifluorometilo, un grupo alquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alcoxi inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono. El "grupo aralquilo" como en "grupo aralquilo" o "grupo aralquilo" en la fórmula general (1) puede ser un grupo bencilo, un grupo difenilmetilo, un grupo fenetilo o un grupo fenilpropilo.

De los compuestos representados por la fórmula general (1) de acuerdo con la presente invención, aquellos en los que Y es $-\text{CH}_2\text{O}-$ y R_5 es un grupo alquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono, que están representados por la siguiente fórmula general (1c):

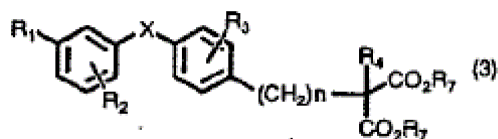


(en donde R_6 es un grupo alquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X y n son como se definen con anterioridad) se pueden producir por medio de la siguiente ruta:

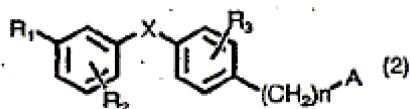
Ruta de síntesis 1



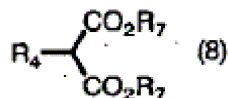
En la ruta de síntesis 1, el compuesto representado por la siguiente fórmula general (3):



(en donde R_7 es un grupo alquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono; y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X y n son como se definieron con anterioridad) se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto representado por la siguiente fórmula general (2):



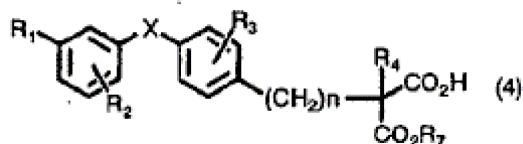
(en donde A es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo; y R₁, R₂, R₃, X y n son como se definieron con anterioridad) con un compuesto representado por la siguiente fórmula general (8):



5 (en donde R₄ y R₇ son como se definieron con anterioridad) en presencia de una base (Etapa A).

Esta reacción puede usar metanol, etanol, 1,4-dioxano, dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF) o tetrahidrofurano (TNF) como un disolvente de reacción y se puede llevar a cabo a una temperatura de reacción de 0 °C hasta temperatura de reflujo, con preferencia 80 °C a 100 °C y en presencia de una base inorgánica tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, alcóxido de sodio; alcóxido de potasio, carbonato de potasio y carbonato de sodio.

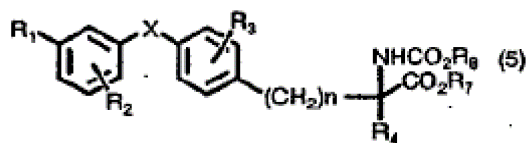
En la ruta de síntesis 1, el compuesto representado por la siguiente fórmula general (4):



(en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, X y n son como se definieron con anterioridad) se pueden obtener por hidrólisis del compuesto de la fórmula general (3) (Etapa B).

15 Esta reacción puede usar metanol, etanol, 1,4-dioxano, DMF o DMSO como un disolvente de reacción y se puede llevar a cabo a una temperatura de reacción de 0 °C hasta temperatura de reflujo y en presencia de una base, tales como solución acuosa de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio. Con preferencia, el compuesto de la fórmula general (3) se hace reaccionar con hidróxido de potasio en un disolvente de etanol a 50 °C.

En la ruta de síntesis 1, el compuesto representado por la siguiente fórmula general (5):

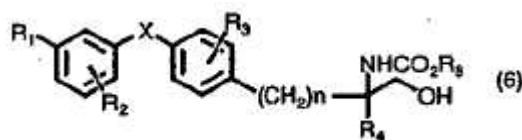


20 (en donde R₈ es un grupo alquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono; y R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, X y n son como se definieron con anterioridad) se puede obtener sometiendo al compuesto de la fórmula general (4) a un reordenamiento de Curtis (Etapa C).

Esta reacción se puede llevar a cabo usando técnicas comunes para convertir un grupo carboxilo en un carbamato.

25 Tal técnica implica el uso a de clorocarbonato de etilo y NaN₃. Otra técnica preferida implica el calentamiento de difenilfosforilazida (DPPA) en un disolvente benceno o tolueno en presencia de una base como trietilamina mientras se agita la mezcla, seguido de la adición de un alcohol inferior tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol y t-butanol y luego posterior calentamiento mientras se agita la mezcla. De modo alternativo, la reacción puede usar sólo un alcohol inferior como un disolvente de reacción y se lleva a cabo calentando y agitando la mezcla y, con preferencia, por calentamiento a reflujo de la mezcla.

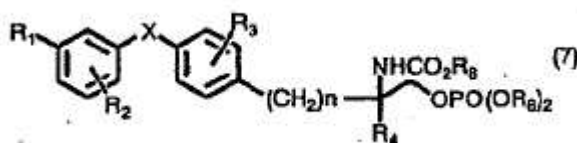
En la ruta de síntesis 1, el compuesto representado por la siguiente fórmula general (6):



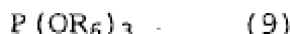
(en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , X y n son como se definieron con anterioridad) se puede obtener por reducción del compuesto de la fórmula (5) (Etapa D).

5 Esta reacción puede usar un derivado de alquilborano tales como borano (BH_3) y 9-borabicyclo[3,3,1]nonato (9-BBN) y un complejo de hidruro metálico tales como hidruro de diisobutiraluminio ($(iBu)_2AlH$), borhidruro de sodio ($NaBH_4$) e hidruro de litio y aluminio ($LiAlH_4$), con preferencia, borhidruro de litio ($LiBH_4$) y usa THF, 1,4-dioxano, etanol o metanol como disolvente de reacción. La reacción se puede llevar a cabo típicamente a una temperatura de reacción de $0\text{ }^{\circ}C$ hasta temperatura de reflujo, con preferencia a temperatura ambiente.

En la ruta de síntesis 1, el compuesto representado por la siguiente fórmula general (7):



10 (en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_8 , X y n son como se definieron con anterioridad) se pueden obtener haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula general (6) con un compuesto representado por la siguiente fórmula general (9):



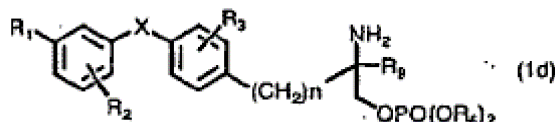
15 (en donde R_6 es como se describió con anterioridad) (Etapa E).

Esta reacción se puede llevar a cabo sin ningún disolvente o usando cloruro de metileno, cloroformo, acetonitrilo, acetato de etilo, THF o éter, como un disolvente de dilución y se puede llevar a cabo a una temperatura de reacción de $0\text{ }^{\circ}C$ hasta temperatura ambiente y en presencia de tetrabromuro de carbono y piridina.

20 En la ruta de síntesis 1, el compuesto de la fórmula general (1c) se puede obtener por acidólisis o hidrólisis del compuesto de la fórmula general (7) (Etapa F).

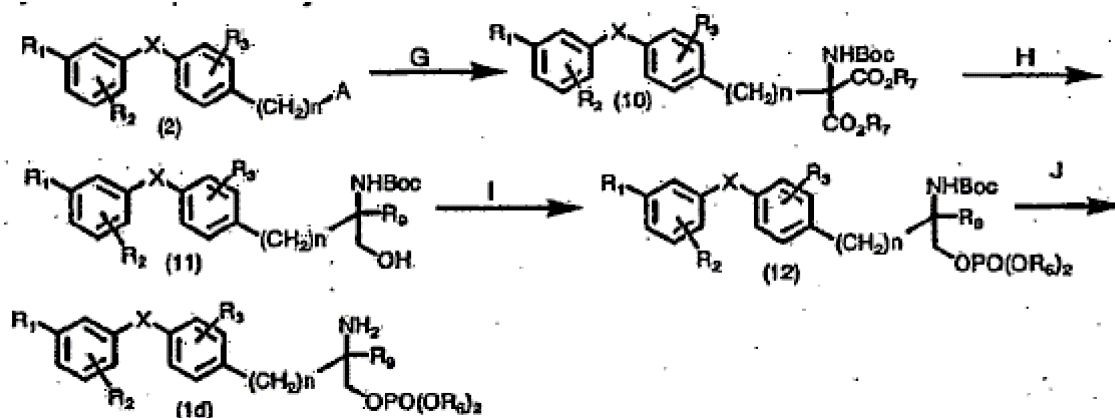
25 Esta reacción se puede llevar a cabo en un ácido inorgánico o un ácido orgánico tales como ácido acético, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido metansulfónico y ácido trifluoroacético o en una mezcla con un disolvente orgánico tales como metanol, etanol, THF, 1,4-dioxano y acetato de etilo y se puede llevar a cabo a una temperatura de reacción de $0\text{ }^{\circ}C$ hasta temperatura ambiente. De modo alternativo, la reacción puede usar metanol, etanol, 1,4-dioxano, DMSO, DMF o THF como un disolvente de reacción y se puede llevar a cabo a una temperatura de reacción de $0\text{ }^{\circ}C$ a temperatura de reflujo, con preferencia de $80\text{ }^{\circ}C$ a $100\text{ }^{\circ}C$ y en presencia de una base tales como una solución acuosa de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio.

30 De los compuestos representados por la fórmula general (1), se pueden producir aquellos en los que R_4 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroximetilo. R_5 es un grupo alquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono e Y es CH_2O- y que están representados por la siguiente fórmula general (1d):

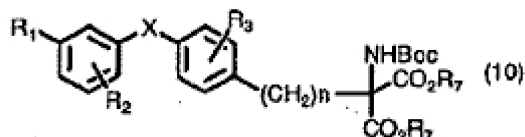


en donde R_9 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroximetilo; y R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , X y n son como se definieron con anterioridad) se puede producir a través de la siguiente ruta de síntesis:

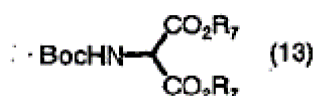
Ruta de síntesis 2



En la ruta de síntesis 2, el compuesto representado por la siguiente fórmula general (10)



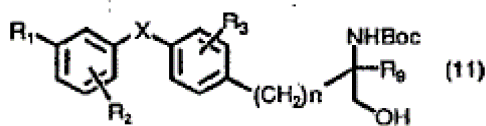
- 5 (en donde Boc es grupo t-butoxicarbonilo; y R₁, R₂, R₃, R₇, X y n son como se definieron con anterioridad) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula general (2) con un compuesto representado por la siguiente fórmula general (13):



(en donde R₇ y Boc son como se definieron con anterioridad) en presencia de una base (Etapa G).

- 10 Esta reacción puede usar metanol, etanol, 1,4-dioxano, DMSO, DMF o THF como un disolvente de reacción y se puede llevar a cabo a una temperatura de reacción de 0 °C hasta temperatura de reflujo, con preferencia 80 °C a 100 °C y en presencia de una base inorgánica tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, alcóxido de sodio, alcóxido de potasio, carbonato de potasio y carbonato de sodio.

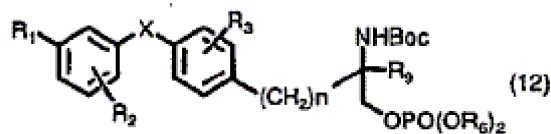
En la ruta de síntesis 2, el compuesto representado por la siguiente fórmula general (11):



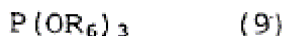
- 15 (en donde R₁, R₂, R₃, R₉, X, Boc y n son como se definieron con anterioridad) se puede obtener por reducción del compuesto de la fórmula general (10) (Etapa H).

- 20 Esta reacción puede usar un derivado de alquilborano tales como BH₃ y 9-BBN y un complejo de hidruro metálico tales como (iBu)₂AlH, NaBH₄ y LiAlH₄, con preferencia LiBH₄ y usa THF, 1,4-dioxano, etanol o metanol como un disolvente de reacción. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de reacción de 0 °C a temperatura de reflujo, con preferencia a temperatura ambiente.

En la ruta de síntesis 2, el compuesto representado por la siguiente fórmula general (12):



(en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_9 , X , Boc y n son como se definieron con anterioridad) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula general (11) con un compuesto representado por la siguiente fórmula general (9)



5

(en donde R_6 es como se describió con anterioridad) (Etapa 1).

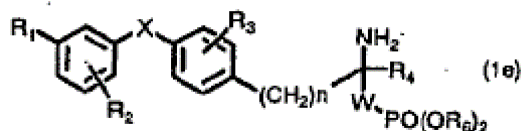
Esta reacción se puede llevar a cabo sin ningún disolvente o usando cloruro de metileno, cloroformo, acetonitrilo, acetato de etilo, THF o éter como un disolvente y se puede llevar a cabo a una temperatura de reacción de 0 °C hasta temperatura ambiente y en presencia de tetrabromuro de carbono y piridina.

10 En la ruta de síntesis 2, el compuesto de la fórmula general (1d) se puede obtener por acidólisis del compuesto de la fórmula general (12) (Etapa J).

Esta reacción se puede llevar a cabo en un ácido inorgánico o un ácido orgánico tales como ácido acético, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido metansulfónico y ácido trifluoroacético o en una mezcla con un disolvente orgánico tales como metanol, etanol, THF, 1,4-dioxano y acetato de etilo y se puede llevar a cabo a una temperatura de reacción de 0 °C hasta temperatura ambiente.

15

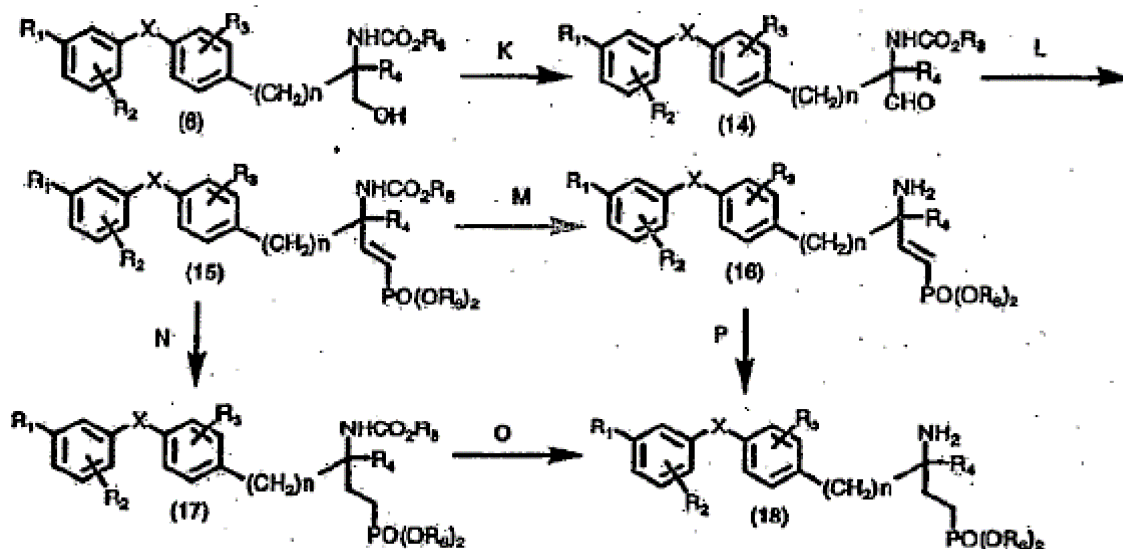
De los compuestos representados por la fórmula general (1), se pueden obtener aquellos en los que Y es $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y R_5 es un grupo alquilo inferior, que están representados por la siguiente fórmula general (1e):



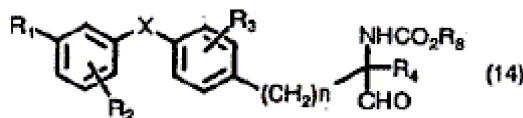
(en donde W es $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , X y n son como se definieron con anterioridad) a través de la siguiente ruta de síntesis 3:

20

Ruta de síntesis 3



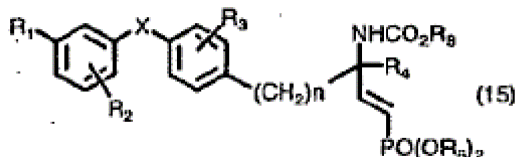
En la ruta de síntesis 3, el compuesto representado por la siguiente fórmula general (14):



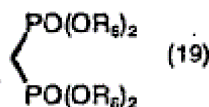
(en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_8 , X y n son como se definieron con anterioridad) se puede obtener por oxidación del compuesto de la fórmula general (6) (Etapa K).

- 5 Esta reacción se puede llevar a cabo usando una técnica común para oxidación de alcohol en aldehído. Entre los agentes usados en estas técnicas, se hallan complejos de clorocromato de piridinio y dicromato de piridinio y agentes de oxidación metálicos, tales como óxido de cromo, carbonato de plata y dióxido de manganeso. También se puede emplear la oxidación con DMSO usando agentes de activación de DMSO, tales como cloruro de oxalilo, ácido trifluoroacético anhidro, ácido acético anhidro, DCC y complejo de trióxido de azufre / piridina.

- 10 En la ruta de síntesis 3, el compuesto representado por la siguiente forma general (15):

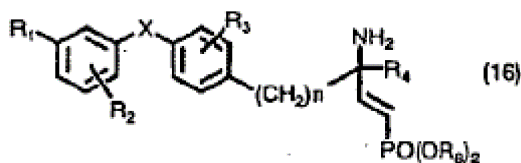


(en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_8 , X y n son como se definieron con anterioridad) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula general (14) con un compuesto representado por la siguiente fórmula general (19):



- 15 (en donde R_6 son como se definieron con anterioridad) en presencia de una base (Etapa L).
- Esta reacción puede usar THF, éter o 1,4-dioxano como un disolvente de reacción y se puede llevar a cabo a una temperatura de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta temperatura ambiente y en presencia de hidruro de sodio, hidruro de potasio, alcóxido de sodio o alcóxido de potasio, con preferencia *n*-butil-litio.

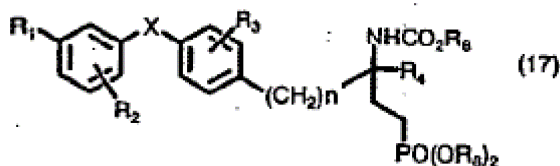
- 20 En la ruta de síntesis 3, el compuesto representado por la siguiente fórmula general (16):



(en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , X y n son como se definieron con anterioridad) se puede obtener por acidólisis o hidrólisis del compuesto de la fórmula general (15) (Etapa M).

- 25 Esta reacción se puede llevar a cabo en un ácido inorgánico o un ácido orgánico tales como ácido acético, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido metansulfónico y ácido trifluoroacético o en una mezcla con un disolvente orgánico tales como metanol, etanol, THF, 1,4-dioxano y acetato de etilo y se lleva a cabo con preferencia a una temperatura de reacción de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta temperatura ambiente. De modo alternativo, la reacción puede usar metanol, etanol, 1,4-dioxano, DMSO, DMF o THF como un disolvente de reacción y se puede llevar a cabo a una temperatura de reacción de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta temperatura de reflujo, con preferencia $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ y en presencia de una base tales como una solución acuosa de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio.

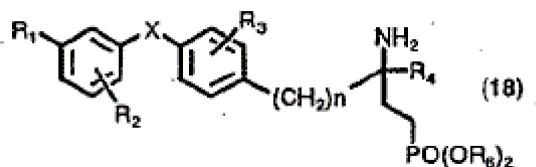
En la ruta de síntesis 3, el compuesto representado por la siguiente fórmula general (17):



(en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_8 , X y n son como se definieron con anterioridad) se puede obtener por reducción del compuesto de la fórmula general (15) (Etapa N).

- 5 Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador de reducción, tales como paladio sobre carbón, platino sobre carbón, óxido de platino, rodio sobre carbón y rutenio sobre carbón y en un disolvente tal como etanol, metanol, THF, DMF y acetato de etilo y se lleva a cabo a temperatura ambiente a una presión de hidrógeno atmosférica o mayor.

En la ruta de síntesis 3, el compuesto representado por la siguiente fórmula general (18):

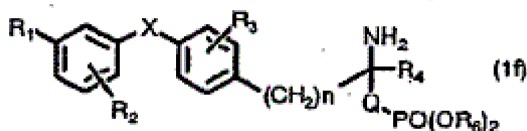


- 10 (en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , X y n son como se definieron con anterioridad) se puede obtener por acidólisis o hidrólisis del compuesto de la fórmula general (17) (Etapa O).

- 15 Esta reacción se puede llevar a cabo en un ácido inorgánico o un ácido orgánico tales como ácido acético, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido metansulfónico y ácido trifluoroacético o en una mezcla con un disolvente orgánico tales como metanol, etanol, THF, 1,4-dioxano y acetato de etilo y se puede llevar a cabo a una temperatura de reacción de 0 °C hasta temperatura ambiente. De modo alternativo, la reacción puede usar metanol, etanol, 1,4-dioxano, DMSO, DMF o THF como un disolvente de reacción y se puede llevar a cabo a una temperatura de reacción de 0 °C hasta temperatura de reflujo, con preferencia 80 °C a 100 °C y en presencia de una base tales como una solución acuosa de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio.

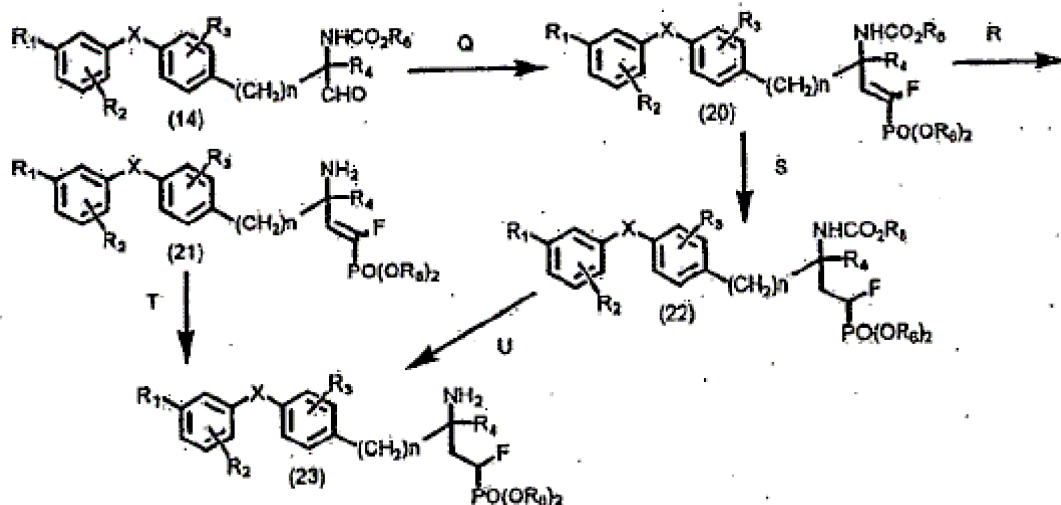
- 20 El compuesto de la fórmula general (18) también se puede obtener por reducción del compuesto de la fórmula general (16) (Etapa P). En tal caso, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador de reducción, tales como paladio sobre carbón, platino sobre carbón, óxido de platino, rodio sobre carbón y rutenio sobre carbón y en tal disolvente como etanol, metanol, THF, DMF y acetato de etilo y se puede llevar a cabo bajo una presión de hidrógeno de de presión atmosférica o mayor a temperatura ambiente.

- 25 De los compuestos representados por la fórmula general (1), se pueden obtener aquellos en los que Y es $-\text{CH}=\text{CF}-$ o $-\text{CH}_2\text{CHF}-$ y R_5 es un grupo alquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono, que están representados por la siguiente fórmula general (1f)

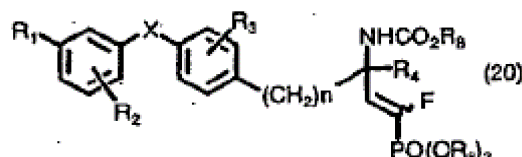


(en donde Q es $-\text{CH}=\text{CF}-$ o $-\text{CH}_2\text{CHF}-$ y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , X y n son como se definieron con anterioridad) en la siguiente ruta de síntesis 4:

- 30 Ruta de síntesis 4



En la ruta de síntesis 4, el compuesto representado por la siguiente fórmula general (20) :



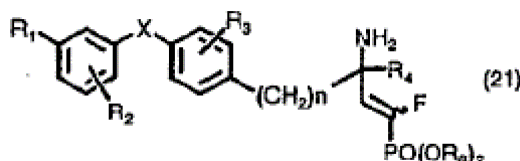
(en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_8 , X y n son como se definieron con anterioridad) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula general (19) con el compuesto representado por la siguiente fórmula general (24):



(en donde R_6 es como se definió con anterioridad) en presencia de clorotrimetilsilano (Etapla Q).

Esta reacción puede usar n -butil-litio o diisopropilamida de litio como una base y 1,4-dioxano, éter o, con preferencia, THF como disolvente y se puede llevar a cabo de -78°C a 0°C .

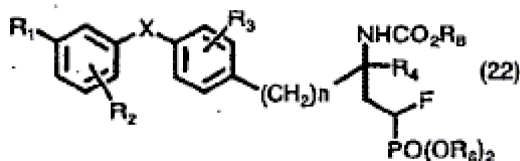
En la ruta de síntesis 4, el compuesto representado por la siguiente fórmula general (21):



(en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , X y n son como se definieron con anterioridad) se puede obtener por acidólisis o hidrólisis del compuesto de la fórmula general (20) (Etapla R).

Esta reacción se puede llevar a cabo en un ácido inorgánico o un ácido orgánico tales como ácido acético, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido metansulfónico y ácido trifluoroacético o en una mezcla con un disolvente orgánico tales como metanol, etanol, THF, 1,4-dioxano y acetato de etilo y se puede llevar a cabo a una temperatura de reacción de 0°C hasta temperatura ambiente. De modo alternativo, la reacción puede usar metanol, etanol, 1,4-dioxano, DMSO, DMF o THF como un disolvente de reacción y se puede llevar a cabo a una temperatura de reacción de 0°C hasta temperatura de reflujo, con preferencia 80°C a 100°C y en presencia de una base tales como una solución acuosa de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio.

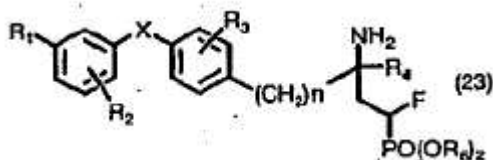
En la ruta de síntesis 4, el compuesto representado por la siguiente fórmula general (22):



(en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_8 , X y n son como se definieron con anterioridad) se puede obtener por reducción del compuesto de la fórmula general (20) (Etapa S).

- 5 Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador de reducción, tales como paladio sobre carbón, platino sobre carbón, óxido de platino, rodio sobre carbón y rutenio sobre carbón y en un disolvente tal como etanol, metanol, THF, DMF y acetato de etilo y se puede llevar a cabo a temperatura ambiente bajo una presión de hidrógeno de presión atmosférica o mayor.

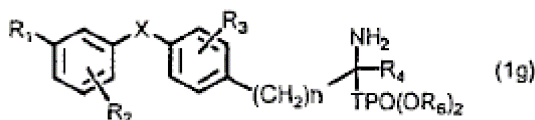
En la ruta de síntesis 4, el compuesto representado por la siguiente fórmula general (23):



- 10 (en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , X y n son como se definieron con anterioridad) se puede obtener por reducción del compuesto de la fórmula general (21) (Etapa T) o por acidólisis o hidrólisis del compuesto de la fórmula general (22) (Etapa U).

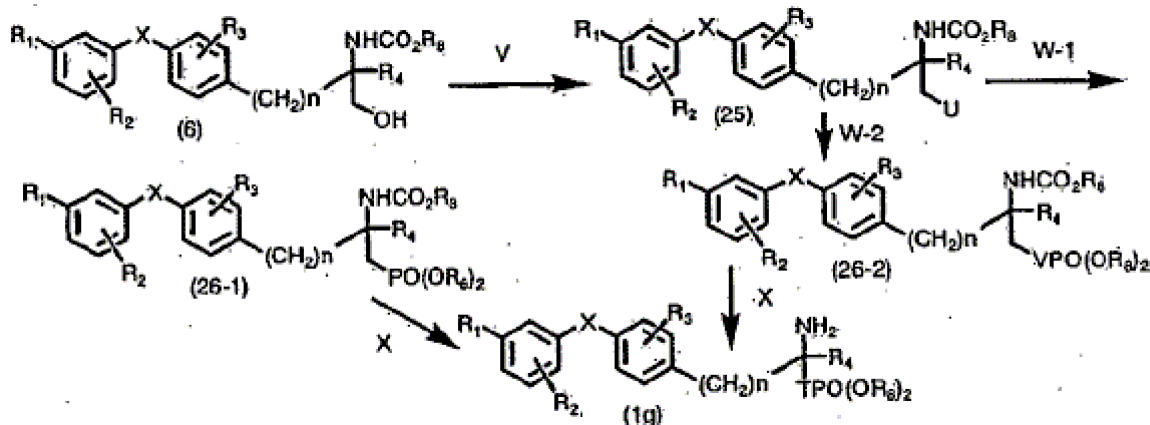
- 15 Este proceso de reducción se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador de reducción, tales como paladio sobre carbón, platino sobre carbón, óxido de platino, rodio sobre carbón y rutenio sobre carbón y en un disolvente tal como etanol, metanol, THF, DMF y acetato de etilo y se puede llevar a cabo a temperatura ambiente bajo una presión de hidrógeno de presión atmosférica o mayor. El proceso de acidólisis o hidrólisis se puede llevar a cabo en un ácido inorgánico o un ácido orgánico tales como ácido acético, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido metansulfónico y ácido trifluoroacético o en una mezcla con un disolvente orgánico tales como metanol, etanol, THF, 1,4-dioxano y acetato de etilo y se puede llevar a cabo a una temperatura de reacción de 0 °C hasta temperatura ambiente. De modo alternativo, la reacción puede usar metanol, etanol, 4-dioxano, DMSO, DMF o THF como un disolvente de reacción y se puede llevar a cabo a una temperatura de reacción de 0 °C hasta temperatura de reflujo, con preferencia 80 °C a 100 °C y en presencia de una base tales como una solución acuosa de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio.

- 25 De los compuestos representados por la fórmula general (1), se pueden producir aquellos en los que R_5 es un grupo alquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono e Y es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CHF}-$ o $-\text{CH}_2\text{CF}_2-$ (CH_2CF_2 no está dentro de las reivindicaciones) que están representados por la siguiente fórmula general (1g):

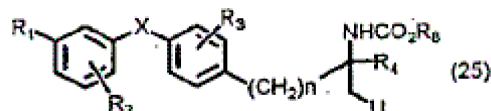


(en donde T es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CHF}-$ o $-\text{CH}_2\text{CF}_2-$ (CH_2CF_2 no está dentro de las reivindicaciones) y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , X y n son como se definieron con anterioridad) a través de la siguiente ruta de síntesis 5:

- 30 Ruta de síntesis 5



En la ruta de síntesis 5, el compuesto representado por la siguiente fórmula general (25):

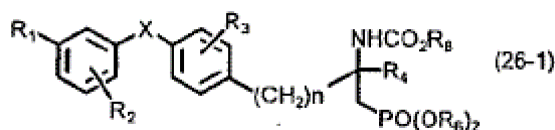


(en donde U es un átomo de yodo, un átomo de bromo, un grupo metansulfonilo o un grupo trifluorometansulfonilo; y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_8 , X y n son como se definieron con anterioridad) se puede producir a partir del compuesto de la fórmula general (6) (Etapa V).

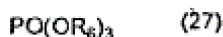
Para la introducción de grupo metansulfonilo o grupo trifluorometansulfonilo, se usa un disolvente orgánico tales como cloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo y THF junto con una base tales como trietilamina, diisopropilamina, piridina, lutidina y 2,4,6-trimetilpiridina y el compuesto de la fórmula general (6) se hace reaccionar con preferencia con cloruro de metansulfonilo o trifluorometansulfonato anhidro a -45°C hasta temperatura ambiente.

El compuesto bromado o yodado se sintetiza haciendo reaccionar el producto metansulfoniloxilado obtenido en el proceso anterior con bromuro de sodio, yoduro de sodio, bromuro de potasio, yoduro de potasio, bromuro de litio o yoduro de litio a temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo en un disolvente tales como tolueno, benceno o THF.

En la ruta de síntesis 5, el compuesto representado por la siguiente fórmula general (26-1):



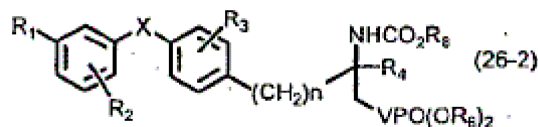
(en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_8 , X y n son como se definieron con anterioridad) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula general (25) con un compuesto representado por la siguiente fórmula general (27):



(en donde R_6 es como se definió con anterioridad) (Etapa W-1).

Esta reacción se lleva a cabo con preferencia en ausencia de disolvente y usando el compuesto de la fórmula general (27) como disolvente y se lleva a cabo con preferencia de 100 a 150°C o a temperatura de reflujo.

En la ruta de síntesis 5, el compuesto representado por la siguiente fórmula general (26-2):



(en donde V es un grupo metileno fluorado o no fluorado; y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_8 , X y n son como se definieron con anterioridad) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula general (25) con un compuesto representado por la siguiente fórmula general (28)



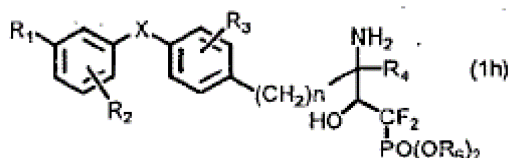
(en donde R_6 y V son como se definieron con anterioridad) en presencia de una base (Etapa W-2).

Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y tetrametilpiperidina de litio en un disolvente de reacción tal como THF y 1,4-dioxano y se puede llevar a cabo a una temperatura de reacción de -78°C hasta temperatura ambiente.

En la ruta de síntesis 5, el compuesto de la fórmula general (1g) se puede obtener por acidólisis o hidrólisis de el compuesto de la fórmula general (26-1) o (26-2) (Etapa X).

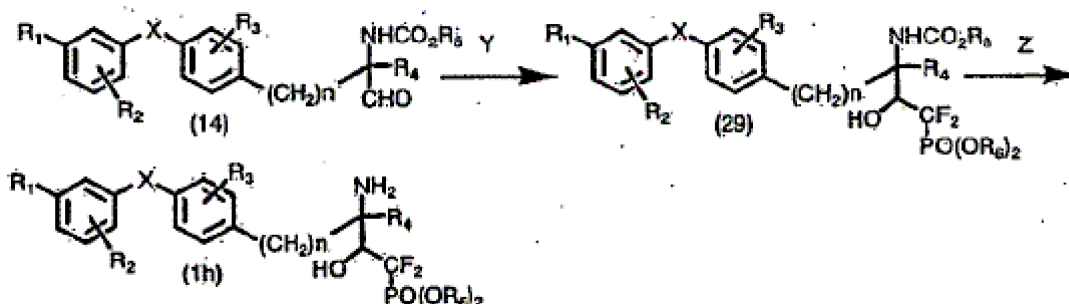
Esta reacción se puede llevar a cabo en un ácido inorgánico o un ácido orgánico tales como ácido acético, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido metansulfónico y ácido trifluoroacético o en una mezcla con un disolvente orgánico tales como metanol, etanol, THF, 1,4-dioxano y acetato de etilo y se puede llevar a cabo a una temperatura de reacción de 0°C hasta temperatura ambiente. De modo alternativo, la reacción puede usar metanol, etanol, 1,4-dioxano, DMSO, DMF o THF como un disolvente de reacción y se puede llevar a cabo a una temperatura de reacción de 0°C a temperatura de reflujo, con preferencia 80°C a 100°C y en presencia de una base tales como una solución acuosa de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio.

De los compuestos representados por la fórmula general (1), se pueden sintetizar aquellos en los que R_5 es un grupo alquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono e Y es $-\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_2-$ y que están representados por la siguiente fórmula general (1h):

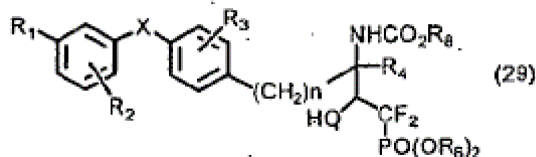


(en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , X y n son como se definieron con anterioridad) a través de la siguiente ruta de síntesis 6:

Ruta de síntesis 6



En la ruta de síntesis 6, el compuesto representado por la siguiente fórmula general (29)



(en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_8 , X y n son como se definieron con anterioridad) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula general (14) con un compuesto representado por la siguiente fórmula general (30):



5

(en donde R_6 es como se definió con anterioridad) en presencia de una base (Etapa Y).

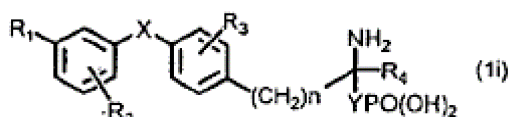
Esta reacción puede usar *n*-butil-litio, con preferencia diisopropilamida de litio como una base y 1,4-dioxano o éter, con preferencia THF, como un disolvente y se puede llevar a cabo de -78°C a 0°C .

10 En la ruta de síntesis 6, el compuesto de la fórmula general (1h) se puede obtener por acidólisis o hidrólisis del compuesto de la fórmula general (29) (Etapa Z).

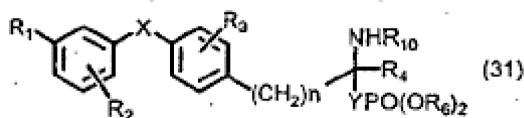
Esta reacción se puede llevar a cabo en un ácido inorgánico o un ácido orgánico tales como ácido acético, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido metansulfónico y ácido trifluoroacético o en una mezcla con un disolvente orgánico tales como metanol, etanol, THF, 1,4-dioxano y acetato de etilo y se puede llevar a cabo a una temperatura de reacción de 0°C hasta temperatura ambiente.

15 De modo alternativo, la reacción puede usar metanol, etanol, 1,4-dioxano, DMSO, DMF o THF como un disolvente de reacción y se puede llevar a cabo a una temperatura de reacción de 0°C hasta temperatura de reflujo, con preferencia de 80°C a 100°C y en presencia de una base tales como una solución acuosa de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio.

20 De los compuestos representados por la fórmula general (1), se pueden obtener aquellos en los que R_5 es hidrógeno y que están representados por la siguiente fórmula general (1i):



(en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X , Y y n son tal como se definieron con anterioridad) se puede obtener por acidólisis o tratamiento con bromuro de trimetilsililo o yoduro de trimetilsililo del compuesto representado por la siguiente fórmula general (31):



25

(en donde R_{10} es un átomo de hidrógeno o un grupo alcóxicarbonilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono; y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , X , Y y n son como se definieron con anterioridad).

30 El proceso de acidólisis se lleva a cabo con preferencia en un ácido orgánico tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico o en una mezcla con un ácido orgánico tales como metanol y etanol y se lleva a cabo con preferencia a temperatura de reflujo.

De modo alternativo, la reacción puede usar acetonitrilo o cloruro de metileno como un disolvente y el compuesto de la fórmula general (31) se puede tratar con bromuro de trimetilsililo o yoduro de trimetilsililo o la combinación de cloruro de trimetilsililo y bromuro de sodio o yoduro de sodio. En tal caso, la reacción se lleva a cabo con preferencia de 0°C a temperatura ambiente.

35 Los compuestos de las respectivas fórmulas generales en los que X es SO o SO_2 también se pueden obtener por oxidación de los correspondientes compuestos en los que X es S .

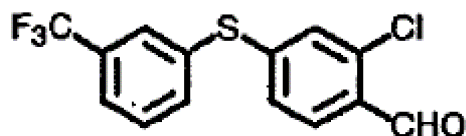
Tal reacción puede usar 1,4-dioxano, DMSO, DMF, THF, cloruro de metileno o cloroformo como un disolvente de reacción y permanganato de potasio, ácido m-clorobenzoico o peróxido de hidrógeno acuoso como un agente de oxidación y se lleva a cabo con preferencia de 0 °C a temperatura de reflujo, con preferencia a temperatura ambiente.

5 Ejemplos

La presente invención se describirá ahora con referencia a ejemplos específicos que no pretenden limitar el alcance de la invención de modo alguno. Los ejemplos 233, 235 a 242, 249, 250, 253, 254, 260, 261, 263, 265, 267, 269 a 271, 280 a 284, 286, 289, 290, 292, 293, 297, 299, 301, 308 y 309 están dentro de las reivindicaciones.

<Ejemplo de referencia 1>

10 2-cloro-4-[(3-trifluorometil)feniltio]benzaldehído

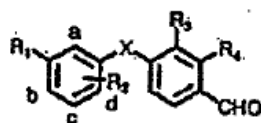


15 A una solución de DMF (20 mL) de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído (1,15 g) y 3-(trifluorometil)tiofenol (1,33 g), se añadió carbonato de potasio (2,76 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 120 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 10 : 1). Esto dio como resultado el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido (1,96 g).

<Ejemplos de referencia 2 a 57>

20 De una manera similar al Ejemplo de referencia 1, se usaron diferentes tiofenoles y fenoles para sintetizar los diferentes compuestos mostrados en la siguiente Tabla 1.

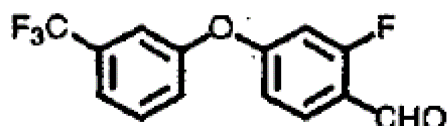
Tabla I



Ejemplos de referencia	R1	R2	R3	R4	X	Ejemplos de referencia	R1	R2	R3	R4	X
2	Cl	o-Cl	H	Cl	O	30	i-PrO	o-iPr	H	Cl	O
3	t-Bu	H	H	H	O	31	i-PrO	o-iPr	H	H	O
4	Me	H	H	H	O	32	PhO	H	H	Cl	O
5	i-Pr	o-iPr	H	Cl	O	33	PhCH ₂ O	H	H	H	O
6	C ₆ H ₁₁	H	H	H	O	34	PhCH ₂ O	H	H	Br	O
7	C ₇ H ₁₅	H	H	H	O	35	PhCH ₂ O	H	H	SM ₂	O
8	CF ₃	H	H	H	O	36	PhCH ₂ O	H	H	Me	O
9	CF ₃	H	OMe	H	O	37	PhCH ₂ O	H	H	Et	O
10	CF ₃	H	H	OMe	O	38	PhCH ₂ O	o-Cl	H	Cl	O
11	CF ₃	H	H	OCH ₂ Ph	O	39	PhCH ₂ O	H	H	CF ₃	O
12	CF ₃	H	CF ₃	H	O	40	PhCH ₂ O	H	H	Ph	O
13	CF ₃	H	H	CF ₃	O	41	PhCH ₂ O	o-PhCH ₂ O	H	Cl	O
14	CF ₃	o-CF ₃	H	H	O	42	PhCH ₂ O	o-PhCH ₂ O	H	H	O
15	CF ₃	o-CF ₃	H	Cl	O	43	PhCH ₂ O	o-PhCH ₂ O	H	i-Pr	O
16	CF ₃	b-Cl	H	H	O	44	MeO	o-CF ₃	H	H	O
17	CF ₃	a-Cl	H	H	O	45	MeS	H	H	H	O
18	CF ₃	d-Cl	H	H	O	46	PhCH ₂ S	H	H	H	O
19	CF ₃	o-MeO	H	Cl	O	47	PhCH ₂ S	H	H	Cl	O
20	Ph(CH ₂) ₂	H	H	Cl	O	48	Cl	o-Cl	H	H	S
21	Ph(CH ₂) ₂	H	H	CF ₃	O	49	CF ₃	o-CF ₃	H	Cl	S
22	Ph(CH ₂) ₂	o-CF ₃	H	H	O	50	CF ₃	o-CF ₃	H	H	S
23	Ph(CH ₂) ₂	o-CF ₃	H	Cl	O	51	CF ₃	H	H	H	S
24	Ph(CH ₂) ₂ o-Ph(CH ₂) ₂	H	H	O	O	52	CF ₃	H	H	CF ₃	S
25	Ph(CH ₂) ₂ o-Ph(CH ₂) ₂	H	CF ₃	O	O	53	MeO	H	H	Cl	S
26	Ph(CH ₂) ₂ o-Ph(CH ₂) ₂	H	Cl	O	O	54	MeO	H	H	H	S
27	CF ₃	o-NO ₂	H	H	O	55	MeO	H	H	CF ₃	S
28	CF ₃	H	Cl	H	O	56	PhCH ₂ O	H	H	Cl	O
29	CF ₃	H	H	Cl	O	57	PhCH ₂ O	H	H	i-Pr	O

<Ejemplo de referencia 58>

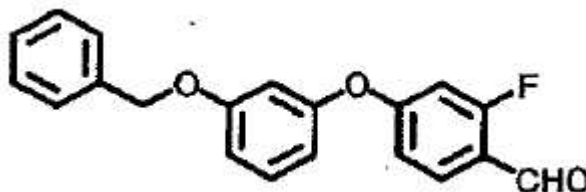
2-fluoro-4-[(3-trifluorometil)fenoxi]benzaldehído



- 5 Ácido 3-(trifluorometil)fenilbórico (1,03 g) y 2-fluoro-4-hidroxibenzaldehído (760 mg) se disolvieron en cloruro de metileno (20 mL). Mientras se agitaba la mezcla, se añadió acetato de cobre (985 mg), tamiz molecular 4A (800 mg) y trietilamina (3,76 mL) a la mezcla. Se añadió una cantidad igual de acetato de cobre después de 6 horas y después de 24 horas. Después de 48 horas de agitación, los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente con agua y una
- 10 solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 7 : 1 luego 2 : 1). Esto dio como resultado el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido (265 mg).

<Ejemplo de referencia 59>

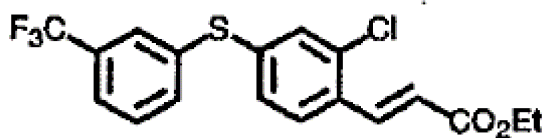
4-[(3-benciloxi)fenoxi]-2-fluorobenzaldehído



De una manera similar al Ejemplo de referencia 58, se usaron ácido 3-benciloxifenilbórico y 2-fluoro-4-hidroxibenzaldehído para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

<Ejemplo de referencia 60>

2'-cloro-4'-((3-trifluorometil)feniltio)cinamato de etilo

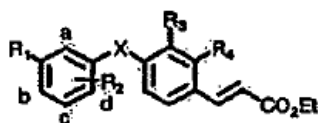


A 0 °C y bajo una corriente de gas argón, se añadió hidruro de sodio al 60% (272 mg) a una solución de THF (30 mL) de dietilfosonoacetato de etilo (1,35 mL). La mezcla se agitó durante 30 min y se añadió una solución en THF (15 mL) del compuesto del Ejemplo de referencia 1 (1,96 g) gota a gota. La mezcla se agitó durante 2 horas mientras se mantenía a la misma temperatura. A esto le siguió la adición de agua y extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (hexano; acetato de etilo 10:1). Esto dio como resultado el producto deseado en forma de un aceite incoloro (1,72 g).

<Ejemplos de referencia 61 a 118>

De una manera similar al Ejemplo de referencia 60, se usaron los compuestos de los Ejemplos de referencia 2 a 59 para sintetizar los compuestos mostrados en la siguiente Tabla 2.

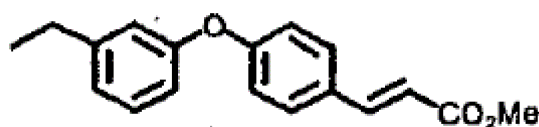
Tabla 2



Ejemplos de referencia	R1	R2	R3	R4	X	Ejemplos de referencia	R1	R2	R3	R4	X
81	Cl	o-Cl	H	Cl	O	90	i-PrO	o-iPr	H	Cl	O
82	t-Bu	H	H	H	O	91	i-PrO	o-iPr	H	H	O
83	Me	H	H	H	O	92	PhO	H	H	Cl	O
84	i-Pr	o-i-Pr	H	Cl	O	93	PhCH ₂ O	H	H	H	O
85	C ₂ H ₁₁	H	H	H	O	94	PhCH ₂ O	H	H	Br	O
86	C ₇ H ₁₅	H	H	H	O	95	PhCH ₂ O	H	H	SMe	O
87	CF ₃	H	H	H	O	96	PhCH ₂ O	H	H	Me	O
88	CF ₃	H	OMe	H	O	97	PhCH ₂ O	H	H	Et	O
89	CF ₃	H	H	OMe	O	98	PhCH ₂ O	o-Cl	H	Cl	O
90	CF ₃	H	H	OCH ₂ Ph	O	99	PhCH ₂ O	H	H	CF ₃	O
91	CF ₃	H	CF ₃	H	O	100	PhCH ₂ O	H	H	Ph	O
92	CF ₃	H	H	CF ₃	O	101	PhCH ₂ O	o-PhCH ₂ O	H	Cl	O
93	CF ₃	o-CF ₃	H	H	O	102	PhCH ₂ O	o-PhCH ₂ O	H	H	O
94	CF ₃	o-CF ₃	H	Cl	O	103	PhCH ₂ O	o-PhCH ₂ O	H	i-Pr	O
95	CF ₃	o-Cl	H	H	O	104	MeO	o-CF ₃	H	H	O
96	CF ₃	o-Cl	H	H	O	105	MeS	H	H	H	O
97	CF ₃	o-Cl	H	H	O	106	PhCH ₂ S	H	H	H	O
98	CF ₃	o-MeO	H	Cl	O	107	PhCH ₂ S	H	H	Cl	O
99	Ph(CH ₂) ₂	H	H	Cl	O	108	Cl	o-Cl	H	H	S
100	Ph(CH ₂) ₂	H	H	CF ₃	O	109	CF ₃	o-CF ₃	H	Cl	S
101	Ph(CH ₂) ₂	o-CF ₃	H	H	O	110	CF ₃	o-CF ₃	H	H	S
102	Ph(CH ₂) ₂	o-CF ₃	H	Cl	O	111	CF ₃	H	H	H	S
103	Ph(CH ₂) ₂	o-Ph(CH ₂) ₂	H	H	O	112	CF ₃	H	H	CF ₃	S
104	Ph(CH ₂) ₂	o-Ph(CH ₂) ₂	H	CF ₃	O	113	MeO	H	H	Cl	S
105	Ph(CH ₂) ₂	o-Ph(CH ₂) ₂	H	Cl	O	114	MeO	H	H	H	S
106	CF ₃	H	H	F	O	115	MeO	H	H	CF ₃	S
107	PhCH ₂ O	H	H	F	O	116	CF ₃	o-NO ₂	H	H	O
108	CF ₃	H	Cl	H	O	117	PhCH ₂ O	H	H	Cl	O
109	CF ₃	H	H	Cl	O	118	PhCH ₂ O	H	H	i-Pr	O

<Ejemplo de referencia 119>

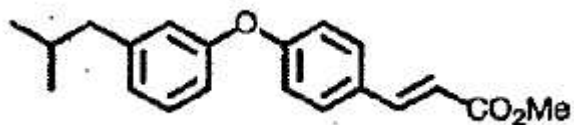
4'-(3-etilfenol)cinamato de metilo



- 5 A una solución en DMF (50 mL) de 3-etilfenol (1,13 g) y 4'-fluorocinamato de metilo (834 mg), se añadió carbonato de potasio (1,92 g) y la mezcla se agitó durante 8 horas a 140 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 30:1). Esto dio
- 10 como resultado el producto deseado en forma de un aceite amarillo (540 g).

<Ejemplo de referencia 120>

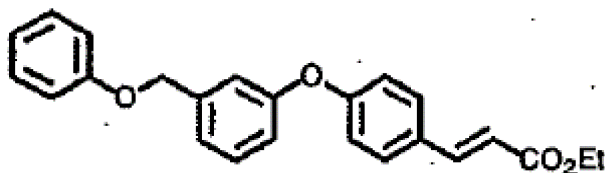
4'-(3-isobutilfenoxi)cinamato de metilo



- 5 A una solución de DMF (10 mL) de 3-isobutilfenol (451 mg) y 4'-fluorocinamato de metilo (541 mg), se añadió carbonato de potasio (622 mg) y la mezcla se agitó durante 8 horas a 140 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se purificó en
- 10 cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 30:1). Esto dio como resultado el producto deseado en forma de un aceite amarillo (278 mg).

<Ejemplo de referencia 121>

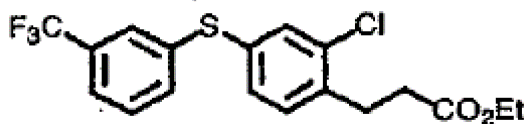
4'-[(3-fenoximetil)fenoxi]cinamato de etilo



- 15 El compuesto del Ejemplo de referencia 63 (2,82 g) se disolvió en tetraclorocarburo (50 mL). A esta solución, se añadió N-bromosuccinimida (2,31 g) y la mezcla se agitó mientras se calentaba y se expuso a la luz. Después de 24 horas, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se purificó en
- 20 cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 6 : 1). Esto dio como resultado 4'-[(3-bromometil)fenoxi]cinamato de etilo en forma de un aceite amarillo (1,30 g). El producto bromado resultante (1,24 g) se disolvió en DMF (25 mL). A esta solución, se añadieron fenol (380 mg) y carbonato de potasio (500 mg) y la mezcla se agitó durante 3 horas a 60 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se purificó en
- 25 cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1). Esto dio como resultado el producto deseado en forma de un aceite incoloro (1,30 g).

<Ejemplo de referencia 122>

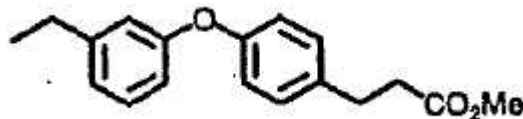
2'-cloro-4'-(3-trifluorometilfeniltio)dihidrocinamato de etilo



- 30 El compuesto del Ejemplo de referencia 60 (1,72 g) se disolvió en etanol (70 mL). Mientras la solución se agitó a 0 °C, se añadió cloruro de bismuto (703 mg). Posteriormente, se añadió borhidruro de sodio (673 mg) en pequeñas porciones y la mezcla se agitó durante 1 hora a esta temperatura y 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua helada y el residuo inorgánico insoluble cristalino se eliminó por filtración en Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó luego sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (1,50 g) (Proceso A).
- 35

<Ejemplo de referencia 123>

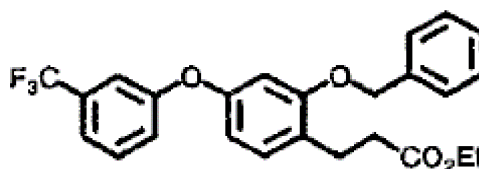
4'-(3-etilfenoxi)dihidrocinamato de metilo



- 5 El compuesto del Ejemplo de referencia 119 (540 mg) se disolvió en etanol (20 mL) y se añadió Pd/C al 10% (80,0 mg). Bajo una corriente de hidrógeno, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (Proceso B).

<Ejemplo de referencia 124>

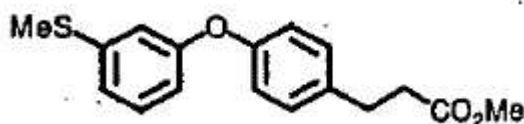
2'-benciloxi-4'-[(3-trifluorometil)fenoxi]dihidrocinamato de etilo



- 10 El compuesto del Ejemplo de referencia 70 (2,29 mg) se disolvió en acetato de etilo (30 mL) y se añadió complejo de Pd/C al 5%-etilendiamina (230 mg). Bajo una corriente de hidrógeno, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. El catalizador se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido (2,30 g) (Proceso C).

15 <Ejemplo de referencia 125>

4'-[(3-metiltio)fenoxi]dihidrocinamato de metilo

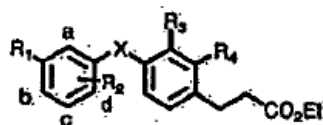


- 20 Bajo una corriente de gas argón, el compuesto del Ejemplo de referencia 105 (4,07 g) se disolvió en metanol (50 mL). Mientras la solución se agitó a 10 °C, se añadió magnesio (1,00 g). La mezcla se agitó durante 33 horas mientras se mantenía a esta temperatura y se añadió ácido clorhídrico diluido. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (3,70 g) (Proceso D).

<Ejemplos de referencia 126 a 182>

- 25 De modo similar, los compuestos de Ejemplos de referencia 61 a 69, 71 a 109, 106 a 116, 13,7 y 118 y 120 y 121 se usaron para sintetizar los compuestos mostrados en la siguiente Tabla 3.

Tabla 3

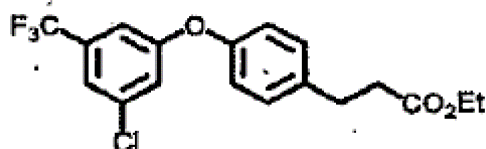


Ejemplo de referencia	R1	R2	R3	R4	X	Proceso	Ejemplo de referencia	R1	R2	R3	R4	X	Proceso
126	Cl	o-Cl	H	Cl	O	A	155	IPrO	o-IPr	H	Cl	O	C
127	t-Bu	H	H	H	O	B	156	IPrO	o-IPr	H	H	O	B
128	Me	H	H	H	O	B	157	PhO	H	H	Cl	O	A
129	IPr	o-IPr	H	Cl	O	A	158	PhCH ₂ O	H	H	H	O	A
130	C ₆ H ₁₁	H	H	H	O	B	159	PhCH ₂ O	H	H	Br	O	A
131	C ₇ H ₁₅	H	H	H	O	B	160	PhCH ₂ O	H	H	SMe	O	A
132	CF ₃	H	H	H	O	B	161	PhCH ₂ O	H	H	Me	O	A
133	CF ₃	H	OMe	H	O	B	162	PhCH ₂ O	H	H	Et	O	A
134	CF ₃	H	H	OMe	O	B	163	PhCH ₂ O	o-Cl	H	Cl	O	A
135	CF ₃	H	CF ₃	H	O	B	164	PhCH ₂ O	H	H	CF ₃	O	A
136	CF ₃	H	H	CF ₃	O	B	165	PhCH ₂ O	H	H	Ph	O	A
137	CF ₃	o-CF ₃	H	H	O	B	166	PhCH ₂ O	o-PhCH ₂ O	H	Cl	O	A
138	CF ₃	o-CF ₃	H	Cl	O	B	167	PhCH ₂ O	o-PhCH ₂ O	H	H	O	A
139	CF ₃	b-Cl	H	H	O	A	168	PhCH ₂ O	o-PhCH ₂ O	H	IPr	O	A
140	CF ₃	a-Cl	H	H	O	A	169	MeO	o-CF ₃	H	H	O	B
141	CF ₃	d-Cl	H	H	O	A	170	PhCH ₂ S	H	H	H	O	A
142	CF ₃	o-MeO	H	Cl	O	B	171	PhCH ₂ S	H	H	Cl	O	A
143	Ph(CH ₂) ₂	H	H	Cl	O	A	172	Cl	H	H	H	S	D
144	Ph(CH ₂) ₂	H	H	CF ₃	O	B	173	CF ₃	o-CF ₃	H	Cl	S	A
145	Ph(CH ₂) ₂	o-CF ₃	H	H	O	B	174	CF ₃	o-Me	H	H	S	D
146	Ph(CH ₂) ₂	o-CF ₃	H	Cl	O	A	175	CF ₃	H	H	H	S	A
147	Ph(CH ₂) ₂	o-Ph(CH ₂) ₂	H	H	O	B	176	CF ₃	H	H	CF ₃	S	A
148	Ph(CH ₂) ₂	o-Ph(CH ₂) ₂	H	CF ₃	O	B	177	MeO	H	H	Cl	S	A
149	Ph(CH ₂) ₂	o-Ph(CH ₂) ₂	H	Cl	O	A	178	MeO	H	H	H	S	A
150	CF ₃	H	H	F	O	B	179	MeO	H	H	CF ₃	S	A
151	PhCH ₂ O	H	H	F	O	A	180	t-Bu	H	H	H	O	B
152	PhOCH ₂	H	H	H	O	A	181	PhCH ₂ O	H	H	Cl	O	A
153	CF ₃	H	Cl	H	O	A	182	PhCH ₂ O	H	H	IPr	O	A
154	CF ₃	H	H	Cl	O	A							

D = éster metílico

<Ejemplo de referencia 183>

4'-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenoxi]dihidrocinnamato de etilo



5

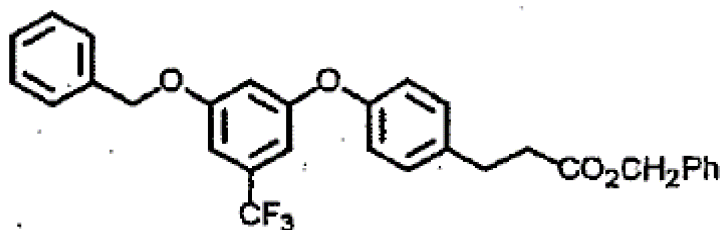
El compuesto del Ejemplo de referencia 116 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 124 para obtener 4'-(3-amino-5-(trifluorometil)fenoxi)dihidrocinnamato de etilo. Una solución en MeCN (15 mL) que contenía este compuesto (1,27 g) se añadió a una solución en MeCN (40 mL) con cloruro de cobre (725 mg) y t-BuONO (0,51 mL). Esta mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, seguido de la adición de agua y extracción con acetato de etilo. El extracto luego se lavó con agua y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 20:1). Esto dio como resultado el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido

10

(1,10 g).

<Ejemplo de referencia 184>

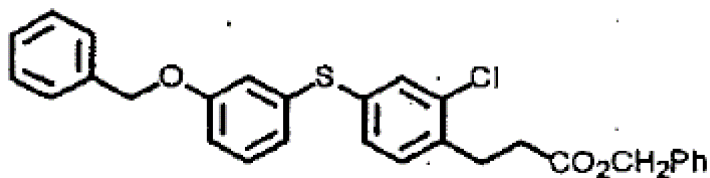
4'-(3-benciloxi-5(trifluorometil)fenoxidi)hidrocinnamato de bencilo



- 5 El compuesto del Ejemplo de referencia 169 (840 mg) se disolvió en cloruro de metileno (20 mL). Mientras la solución se agitó a 0 °C, se añadió 1 mol/L de solución de cloruro de metileno de tribromoboro (3,42 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, se añadió agua helada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente luego se eliminó a presión reducida para dar ácido 4'-(3-trifluorometil-5-hidroxifenoxi)dihidrocinnámico en forma de un polvo marrón pálido
- 10 (750 mg). El polvo resultante se disolvió en DMF (50 mL). A esta solución, se añadieron carbonato de potasio (1,048) y bromuro de bencilo (0,602 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida para dar el producto deseado en forma de un aceite marrón.
- 15

<Ejemplo de referencia 185>

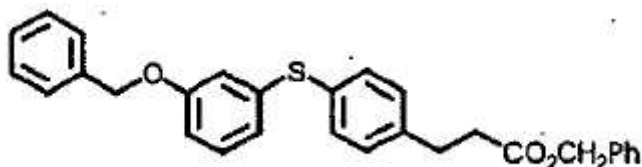
4'-(3-benciloxifeniltio)-2'-clorodihidrocinnamato de bencilo



- 20 Usando el compuesto del Ejemplo de referencia 177, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 184 para dar el producto deseado en forma de un aceite amarillo.

<Ejemplo de referencia 186>

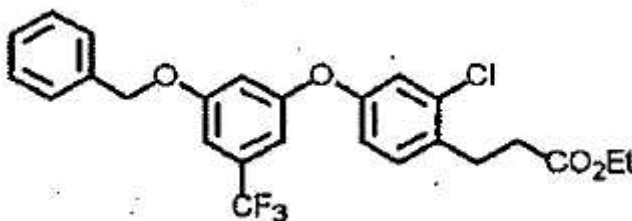
4'-(3-benciloxifeniltio)-dihidrocinnamato de bencilo



- 25 Usando el compuesto del Ejemplo de referencia 178, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 184 para dar el producto deseado en forma de un aceite amarillo.

<Ejemplo de referencia 187>

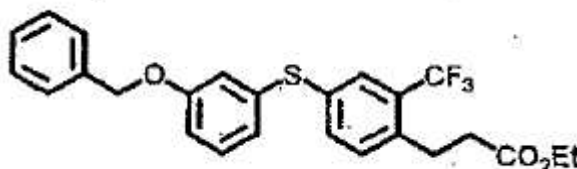
4'-(3-benciloxi-5-(trifluorometil)fenoxi)-2'-clorodihidrocinnamato de etilo



De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 184, el compuesto del Ejemplo de referencia 142 se hizo reaccionar para dar ácido 2'-cloro-4'-(3-trifluorometil-5-hidroxifenoxi)dihidrocinámico. Este ácido cinámico (1,47 g) se disolvió en etanol (10 mL). Mientras esta solución se agitaba a 0 °C, se añadió cloruro de tionilo (3 mL) gota a gota. La mezcla se agitó durante 2 horas mientras se mantenía a esta temperatura. Posteriormente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 10:1 y luego 6:1) para dar 2'-cloro-4'-(3-trifluorometil-5-hidroxifenoxi)dihidrocinamato de etilo en forma de un aceite incoloro (1,38 g). De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 184, el éster resultante se convirtió en un éster bencílico usando carbonato de potasio y bromuro de bencilo. Esto dio como resultado el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

<Ejemplo de referencia 188>

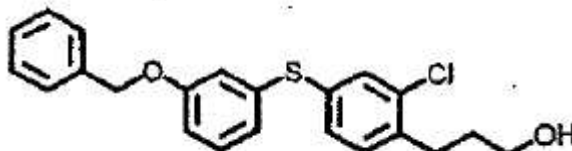
4'-(3-benciloxifeniltio)-2'-trifluorometildihidrocinamato de etilo



Usando el compuesto del Ejemplo de referencia 179, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 187 para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

<Ejemplo de referencia 189>

Alcohol 4'-[(3-benciloxi)feniltio]-2'-clorodihidrocinámico

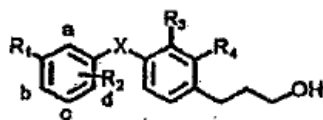


El compuesto del Ejemplo de referencia 185 (7,40 g) se disolvió en THF (100 mL). Mientras esta solución se agitaba a 20 °C, se añadió hidruro de litio y aluminio (500 mg). Después de 10 min, se añadió una solución acuosa al 20% de NaOH y el residuo inorgánico insoluble cristalizado se eliminó por filtración en Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó luego sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (6,37 g).

<Ejemplos de referencia 190 a 251>

De una manera similar al Ejemplo de referencia 189, los compuestos de los Ejemplos de referencia 122 a 141, 143 a 168, 170 a 177 y 180 a 188 se usaron para sintetizar los compuestos mostrados en la siguiente Tabla 4.

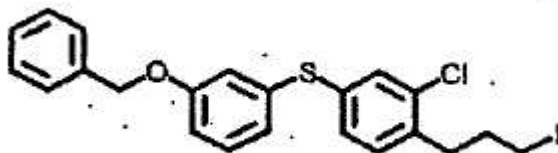
Tabla 4



Ejemplos de referencia	R1	R2	R3	R4	X	Ejemplos de referencia	R1	R2	R3	R4	X
190	Cl	o-Cl	H	Cl	O	221	i-PrO	o-iPr	H	Cl	O
191	t-Bu	H	H	H	O	222	i-PrO	o-iPr	H	H	O
192	Me	H	H	H	O	223	PhO	H	H	Cl	O
193	i-Pr	o-iPr	H	Cl	O	224	PhCH ₂ O	H	H	H	O
194	C ₈ H ₁₁	H	H	H	O	225	PhCH ₂ O	H	H	Br	O
195	C ₇ H ₁₅	H	H	H	O	226	PhCH ₂ O	H	H	SMe	O
196	CF ₃	H	H	H	O	227	PhCH ₂ O	H	H	Me	O
197	CF ₃	H	OMe	H	O	228	PhCH ₂ O	H	H	Et	O
198	CF ₃	H	H	OMe	O	229	PhCH ₂ O	o-Cl	H	Cl	O
199	CF ₃	H	CF ₃	H	O	230	PhCH ₂ O	H	H	CF ₃	O
200	CF ₃	H	H	CF ₃	O	231	PhCH ₂ O	H	H	Ph	O
201	CF ₃	o-CF ₃	H	H	O	232	PhCH ₂ O	o-PhCH ₂ O	H	Cl	O
202	CF ₃	o-CF ₃	H	Cl	O	233	PhCH ₂ O	o-PhCH ₂ O	H	H	O
203	CF ₃	b-Cl	H	H	O	234	PhCH ₂ O	o-PhCH ₂ O	H	i-Pr	O
204	CF ₃	a-Cl	H	H	O	235	PhCH ₂ O	o-CF ₃	H	H	O
205	CF ₃	d-Cl	H	H	O	236	PhCH ₂ S	H	H	H	O
206	CF ₃	o-PhCH ₂ O	H	Cl	O	237	PhCH ₂ S	H	H	Cl	O
207	Ph(CH ₂) ₂	H	H	Cl	O	238	Cl	H	H	H	S
208	Ph(CH ₂) ₂	H	H	CF ₃	O	239	CF ₃	o-CF ₃	H	Cl	S
209	Ph(CH ₂) ₂	o-CF ₃	H	H	O	240	CF ₃	o-Me	H	H	S
210	Ph(CH ₂) ₂	o-CF ₃	H	Cl	O	241	CF ₃	H	H	H	S
211	Ph(CH ₂) ₂	o-Ph(CH ₂) ₂	H	H	O	242	CF ₃	H	H	CF ₃	S
212	Ph(CH ₂) ₂	o-Ph(CH ₂) ₂	H	CF ₃	O	243	MeO	H	H	Cl	S
213	Ph(CH ₂) ₂	o-Ph(CH ₂) ₂	H	Cl	O	244	PhCH ₂ O	H	H	H	S
214	CF ₃	H	H	F	O	245	PhCH ₂ O	H	H	CF ₃	S
215	PhCH ₂ O	H	H	F	O	246	t-Bu	H	H	H	O
216	CF ₃	H	H	Cl	S	247	PhOCH ₂	H	H	H	O
217	Et	H	H	H	O	248	CF ₃	o-Cl	H	H	O
218	CF ₃	H	H	PhCH ₂ O	O	249	MeS	H	H	H	O
219	CF ₃	H	Cl	H	O	250	PhCH ₂ O	H	H	Cl	O
220	CF ₃	H	H	Cl	O	251	PhCH ₂ O	H	H	i-Pr	O

<Ejemplo de referencia 252>

Yoduro de 4'-(3-bencilaxifeniltio)-2'-cloro-dihidrocinaamilo



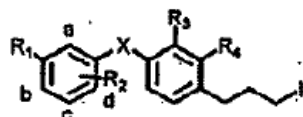
- 5 El compuesto del Ejemplo de referencia 189 (1,38 g) se disolvió en THF (20 mL). Mientras esta solución se agitaba a 0 °C, se añadieron imidazol (545 mg), trifenilfosfina (2,10 g) y yodo (2,00 g). La mezcla se agitó 2 horas a esta temperatura y luego 1,5 horas a temperatura ambiente y se añadieron más imidazol (160 mg), trifenilfosfina (600 mg) y yodo (500 mg). La mezcla se agitó durante la noche, seguido de la adición de agua y luego tiosulfato de sodio. La mezcla de reacción luego se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó secuencialmente con agua y una

solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 50:1) para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (1,55 g).

<Ejemplos de referencia 253 a 314>

- 5 De una manera similar al Ejemplo de referencia 252, los compuestos de Ejemplos de referencia 190 a 251 se usaron para sintetizar los compuestos mostrados en la siguiente Tabla 5.

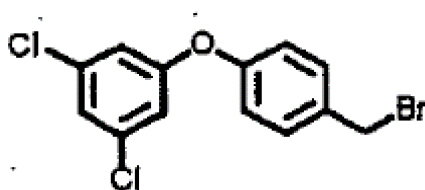
Tabla 5



Ejemplos de referencia	R1	R2	R3	R4	X	Ejemplos de referencia	R1	R2	R3	R4	X
253	Cl	o-Cl	H	Cl	O	284	i-PrO	o-iPr	H	Cl	O
254	t-Bu	H	H	H	O	285	i-PrO	o-iPr	H	H	O
255	Me	H	H	H	O	286	PhO	H	H	Cl	O
256	i-Pr	o-iPr	H	Cl	O	287	PhCH ₂ O	H	H	H	O
257	C ₆ H ₁₁	H	H	H	O	288	PhCH ₂ O	H	H	Br	O
258	C ₇ H ₁₅	H	H	H	O	289	PhCH ₂ O	H	H	SMe	O
259	CF ₃	H	H	H	O	290	PhCH ₂ O	H	H	Me	O
260	CF ₃	H	OMe	H	O	291	PhCH ₂ O	H	H	Et	O
261	CF ₃	H	H	OMe	O	292	PhCH ₂ O	o-Cl	H	Cl	O
262	CF ₃	H	CF ₃	H	O	293	PhCH ₂ O	H	H	CF ₃	O
263	CF ₃	H	H	CF ₃	O	294	PhCH ₂ O	H	H	Ph	O
264	CF ₃	o-CF ₃	H	H	O	295	PhCH ₂ O	o-PhCH ₂ O	H	Cl	O
265	CF ₃	o-CF ₃	H	Cl	O	296	PhCH ₂ O	o-PhCH ₂ O	H	H	O
266	CF ₃	b-Cl	H	H	O	297	PhCH ₂ O	o-PhCH ₂ O	H	i-Pr	O
267	CF ₃	a-Cl	H	H	O	298	PhCH ₂ O	o-CF ₃	H	H	O
268	CF ₃	d-Cl	H	H	O	299	PhCH ₂ S	H	H	H	O
269	CF ₃	o-PhCH ₂ O	H	Cl	O	300	PhCH ₂ S	H	H	Cl	O
270	Ph(CH ₂) ₂	H	H	Cl	O	301	Cl	H	H	H	S
271	Ph(CH ₂) ₂	H	H	CF ₃	O	302	CF ₃	o-CF ₃	H	Cl	S
272	Ph(CH ₂) ₂	o-CF ₃	H	H	O	303	CF ₃	o-Me	H	H	S
273	Ph(CH ₂) ₂	o-CF ₃	H	Cl	O	304	CF ₃	H	H	H	S
274	Ph(CH ₂) ₂	o-Ph(CH ₂) ₂	H	H	O	305	CF ₃	H	H	CF ₃	S
275	Ph(CH ₂) ₂	o-Ph(CH ₂) ₂	H	CF ₃	O	306	MeO	H	H	Cl	S
276	Ph(CH ₂) ₂	o-Ph(CH ₂) ₂	H	Cl	O	307	PhCH ₂ O	H	H	H	S
277	CF ₃	H	H	F	O	308	PhCH ₂ O	H	H	CF ₃	S
278	PhCH ₂ O	H	H	F	O	309	i-Bu	H	H	H	O
279	CF ₃	H	H	Cl	S	310	PhOCH ₂	H	H	H	O
280	Et	H	H	H	O	311	CF ₃	o-Cl	H	H	O
281	CF ₃	H	H	PhCH ₂ O	O	312	MeS	H	H	H	O
282	CF ₃	H	Cl	H	O	313	PhCH ₂ O	H	H	Cl	O
283	CF ₃	H	H	Cl	O	314	PhCH ₂ O	H	H	i-Pr	O

<Ejemplo de referencia 315>

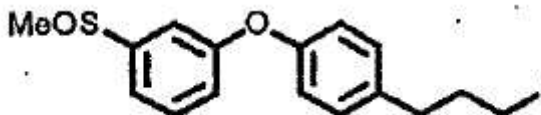
- 10 Bromuro de 4-(3,5-dicloroferioxi)bencilo



Usando 3,5-diclorofenol y 4-fluorobenzaldehído, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 1 para obtener 4-(3,5-diclorofenoxi)benzaldehído. Posteriormente, se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 189 usando borhidruro de sodio en lugar del hidruro de litio y aluminio. Esto dio como resultado alcohol 4-(3,5-diclorofenoxi)bencílico. El alcohol resultante (2,03 g), junto con tetrabromuro de carbono (2,75 g), se disolvió en cloruro de metileno (30 mL). Mientras esta solución se agitaba a 0 °C, se añadió trifenilfosfina (2,17 g). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante los siguientes 30 min. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 20 : 1) para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (3,12 g).

<Ejemplo de referencia 316>

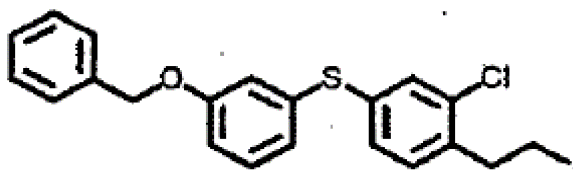
1-yodopropil-4-[(3-metansulfinil)fenoxi]benceno



El compuesto del Ejemplo de referencia 312 (1,80 g) se disolvió en cloruro de metileno (30 mL). Mientras esta solución se agitaba a 0 °C, se añadió ácido m-clorobenzoico (770 mg) en pequeñas porciones. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora y a temperatura ambiente durante las siguientes 24 horas. Después de añadir agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 2:1 y luego 1:2) para dar el producto deseado en forma de un aceite amarillo (1,29 g).

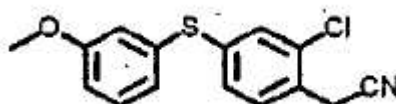
<Ejemplo de referencia 317>

Yoduro de 4'-(3-benciloxifeniltio)-2'-clorofenetilo



<Ejemplo de referencia 317-1>

Cianuro de 2'-cloro-4'-(3-metoxifeniltio)bencilo

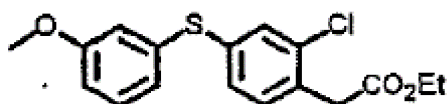


El compuesto del Ejemplo de referencia 53 se trató de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 189 para obtener un alcohol. El alcohol (5,64 g) se disolvió en cloruro de metileno (100 mL) y se añadió tribromuro de fósforo (2,25 mL) gota a gota. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa de cloruro de sodio y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación para obtener un aceite amarillo pálido. El aceite y cianuro de potasio (1,56 g) se disolvieron en una mezcla de DMSO (25 mL) y agua (10 mL) y la solución se agitó a 80 °C durante 5 horas. Después de la adición de agua, la mezcla se extrajo con

acetato de etilo y el extracto se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 10 : 1) para dar el producto de ciano deseado en forma de un aceite amarillo pálido (3,81 g).

5 <Ejemplo de referencia 317-2>

2'-cloro-4'-(3-metoxifeniltio)fenilacetato de etilo



10 El producto de ciano (3,81 g) e hidróxido de potasio (3,68 g) se añadieron a una mezcla de etanol (80 mL) y agua (10 mL) y la solución se calentó a reflujo durante 6 horas. Posteriormente, la solución se dejó enfriar y el material insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se neutralizó con ácido clorhídrico diluido. Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación y etanol (50 mL) y cloruro de tionilo (2 mL) se añadieron al residuo resultante. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 10:1) para dar el producto de éster etílico en forma de un aceite incoloro (3,89 g).

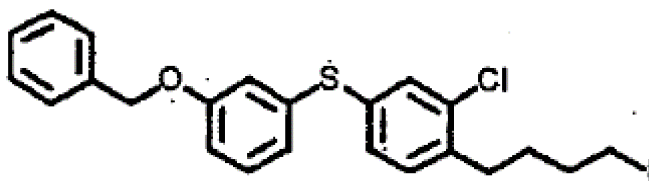
<Ejemplo de referencia 317-3>

Yoduro de 4'-(3-benciloxifeniltio)-2'-clorofenilacetato de etilo

20 El éster etílico se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 187 para obtener 4'-(3-benciloxifeniltio)-2'-clorofenilacetato de etilo. El producto se redujo como en el Ejemplo de referencia 189 para obtener un alcohol, que, a su vez, se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 252 para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

<Ejemplo de referencia 318>

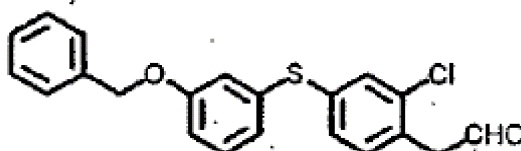
1-(3-benciloxifeniltio)-3-cloro-4-yodobutilbenceno



25

<Ejemplo de referencia 318-1>

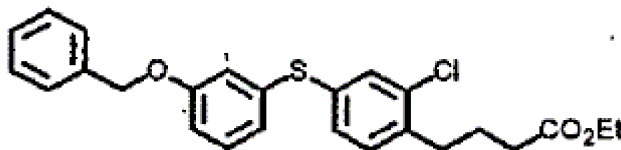
4-(3-benciloxifeniltio)-2'-clorofenilaldehído



30 4-(3-benciloxifeniltio)-2'-clorofenilacetato de etilo obtenido en el Ejemplo de referencia 317-3 se sometió a hidrólisis alcalina. El producto resultante se condensó con N,O-dimetilhidroxilamina para formar un producto de amida que, a su vez, se redujo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 189 para dar el producto de aldehído deseado en forma de un aceite amarillo.

<Ejemplo de referencia 318-2>

4-[(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]butirato de etilo



El compuesto del Ejemplo de referencia 318-1 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 60 y los enlaces insaturados del producto resultante se redujeron de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 122 para dar el derivado deseado de butirato de etilo.

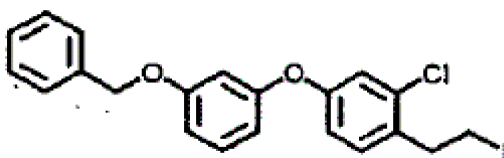
<Ejemplo de referencia 318-3>

1-(3-benciloxifeniltio)-3-cloro-4-yodobutilbenceno

El compuesto del Ejemplo de referencia 318-2 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 189 para obtener un producto de alcohol, que, a su vez, se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 252 para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

<Ejemplo de referencia 319>

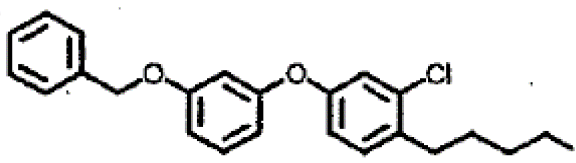
Yoduro de 4-[(3-benciloxi)fenoxi]-2'-clorofenetilo



El compuesto del Ejemplo de referencia 56 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 317 para obtener el producto deseado en forma de un aceite amarillo.

<Ejemplo de referencia 320>

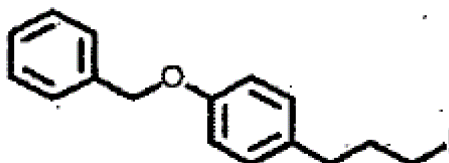
4-C(3-benciloxi)fenoxi]-2-cloro-1-yodobutilbenceno



El compuesto del Ejemplo de referencia 56 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 318 para obtener el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido.

<Ejemplo de referencia 321>

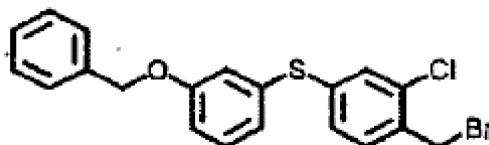
Yoduro de 4'-benciloxidihidrocinaamilo



El alcohol de 4'-benciloxidihidrocinaamil se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 252 para obtener el producto deseado en forma de un polvo amarillo.

<Ejemplo de referencia 322>

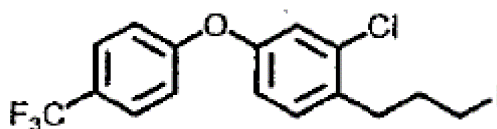
Bromuro de 4'-(3-benciloxifeniltio)-2'-clorobencilo



En lugar de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído, el 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 1 para obtener 2-cloro-4-(3-metoxifeniltio)benzonitrilo. De acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 317-2, este producto se hidrolizó y luego, según el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 187, se descompuso del grupo metoxi y se esterificó para convertir el producto en un éster bencílico. El producto luego se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 189 para convertirlo en un alcohol. Posteriormente, el producto se hizo reaccionar con tetrabromuro de carbono de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 315 para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

<Ejemplo de referencia 323>

Yoduro de 2'-cloro-4'-(4-trifluorometilfenoxi)dihidrocinamilo



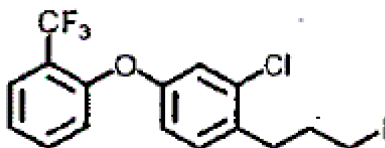
Usando p-trifluorometilfenol, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 1 para obtener un aldehído. De acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 60, el aldehído se sometió a la reacción de Horner-Emmons. Posteriormente, de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 123, el producto resultante se redujo y luego, según el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 189, el producto reducido se convirtió en un alcohol. Posteriormente, el alcohol se yodó de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 252 para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

MS (EI⁺): 440 ([M]⁺).

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 2,12-2,19 (2H, m), 2,85 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,21 (2H, t, J = 7,3Hz), 6,90 (1H, dd, J = 2,5, 8,6Hz), 7,04-7,08 (3H, m), 7,23-7,27 (1H, m), 7,60 (2H, d, J = 8,6Hz).

<Ejemplo de referencia 324>

Yoduro de 2'-cloro-4'-(2-trifluorometilfenoxi)dihidrocinamilo



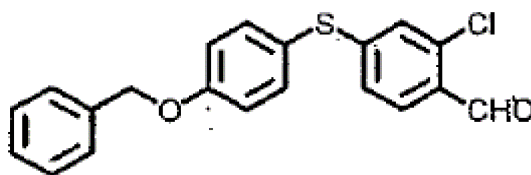
Usando o-trifluorometilfenol, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 232 para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

MS (EI⁺): 440([M]⁺).

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 2,11-2,18 (2H, m), 2,83 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,21 (2H, t, J = 7,3Hz), 6,88 (H, dd, J = 2,5, 8,6Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,04 (1H, d, J = 2,5Hz), 7,18-7,26 (2H, m), 7,49 (1H, t, J = 8,6Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,0Hz).

<Ejemplo de referencia 325>

4-(4-benciloxifeniltio)-2-clorobenzaldehído

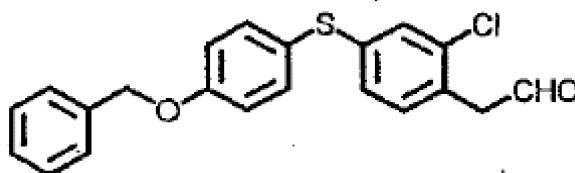


p-hidroxitiofenol (2,12 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (40 mL). A esta solución, se añadieron 2-cloro-4-fluorobenzaldehído (2,66 g) y carbonato de potasio (4,64 g) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 50 °C. Posteriormente, se añadió bromuro de bencilo (4,00 mL) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a 50 °C y luego durante 2,5 horas a 70 °C. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la adición de agua, el disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 10: 1). Esto dio como resultado el producto deseado en forma de un sólido incoloro (5,70 g).

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 5,12 (2H, s), 6,96–7,03 (3H, m), 7,06 (2H, m), 7,38–7,50 (6H, m), 8,56 (1H, d, J = 8,6Hz), 10,33 (1H, s).

<Ejemplo de referencia 326>

4'-(4-benciloxifeniltio)-2'-clorofenetaldehído

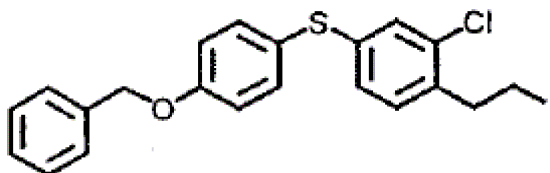


A una solución helada en tetrahidrofurano (160 mL) de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (8,28 g), se añadió t-butoxipotasio (2,71 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora de, seguido de la adición del compuesto del Ejemplo de referencia 325 (5,70 g) y 1 hora de agitación. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación y el residuo resultante se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 6 : 1). Esto dio como resultado el producto de éter de vinilo deseado en forma de un aceite amarillo pálido (6,50 g). Este producto se disolvió en tetrahidrofurano (90 mL). A esta solución, se añadió una solución acuosa 6 mol/L de ácido clorhídrico (60 mL) y la mezcla se agitó durante 5 horas a 60 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la adición de agua, el disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9 : 1). Esto dio como resultado el producto deseado en forma de un polvo incoloro (4,48 g).

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 3,77 (2H, d, J = 1,8Hz), 5,09 (2H, s), 6,97–7,04 (3H, m), 7,05–7,10 (1H, m), 7,15 (1H, d, J = 1,8Hz), 7,32–7,46 (7H, m), 9,72 (1H, t, J = 1,8Hz).

<Ejemplo de referencia 327>

Yoduro de 4'-(4-benciloxifeniltio)-2'-clorofenetilo

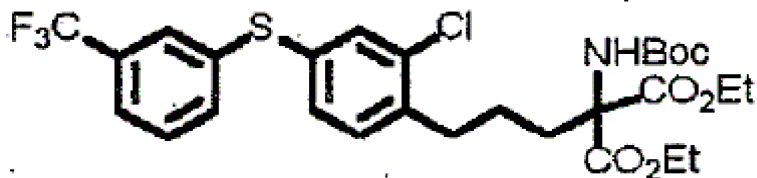


De acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 189, el compuesto del Ejemplo 326 se convirtió en un alcohol. A continuación, usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 252, este alcohol se yodó para dar el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido.

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 3,22 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,30 (2H, t, J = 7,3Hz), 5,09 (2H, s), 6,96–7,02 (3H, m), 7,09 (2H, d, J = 7,9Hz), 7,33–7,45 (7H, m).

<Ejemplo 1>

2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-etoxycarbonilpentanoato de etilo



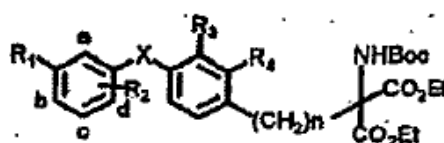
5 A temperatura ambiente y bajo una corriente de gas argón, se añadió t-butoxido de sodio (490 mg) a 2-t-butoxicarbonilaminomalonato de dietilo (1,3 mL) en una mezcla de THF (35 mL) y DMF (4 mL). Esta mezcla se agitó durante 20 min a 80 °C y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A la mezcla enfriada, se añadió una solución en THF (5 mL) del compuesto del Ejemplo de referencia 279 (1,55 g) gota a gota. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 5 horas, se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó
10 secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 5 : 1) para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (1,87 g).

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1,22–7,36 (6H, m), 1,42 (9H, s), 1,45 1,53 (2H, m), 2,37 (2H, br), 2,74 (2H, t, J = 7,8Hz), 4,23 (4H, m), 5,94 (1H, s), 7,16–7,21 (2H, m), 7,36–7,56 (5H, m).

15 <Ejemplos 2 a 67>.

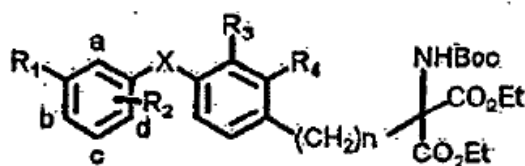
De una manera similar al Ejemplo 1, los derivados de halógeno de los respectivos Ejemplos de referencia se usaron para sintetizar los compuestos mostrados en las siguientes Tablas 6 y 7.

Tabla 6



Ejemplos	R1	R2	R3	R4	X	n	Características	Rend. (%)
2	Cl	o-Cl	H	Cl	O	3	Aceite incoloro	74
3	t-Bu	H	H	H	O	3	Aceite incoloro	64
4	CF ₃	H	H	H	O	3	Aceite incoloro	100
5	CF ₃	H	OMe	H	O	3	Aceite incoloro	100
6	CF ₃	H	H	OMe	O	3	Aceite incoloro	100
7	CF ₃	H	CF ₃	H	O	3	Aceite incoloro	100
8	CF ₃	H	H	CF ₃	O	3	Aceite incoloro	82
9	CF ₃	o-CF ₃	H	H	O	3	Aceite amarillo	47
10	CF ₃	o-CF ₃	H	Cl	O	3	Aceite incoloro	89
11	CF ₃	b-Cl	H	H	O	3	Aceite incoloro	94
12	CF ₃	o-PhCH ₂ O	H	Cl	O	3	Aceite incoloro	91
13	Ph(CH ₂) ₂	H	H	Cl	O	3	Aceite incoloro	83
14	Ph(CH ₂) ₂	H	H	CF ₃	O	3	Aceite incoloro	90
15	Ph(CH ₂) ₂	o-CF ₃	H	H	O	3	Aceite incoloro	97
16	Ph(CH ₂) ₂	o-Ph(CH ₂) ₂	H	H	O	3	Aceite incoloro	95
17	Ph(CH ₂) ₂	o-Ph(CH ₂) ₂	H	CF ₃	O	3	Aceite incoloro	100
18	Ph(CH ₂) ₂	o-Ph(CH ₂) ₂	H	Cl	O	3	Aceite incoloro	98
19	i-PrO	o-i-Pr	H	Cl	O	3	Aceite incoloro	100
20	PhO	H	H	Cl	O	3	Aceite incoloro	92
21	PhCH ₂ O	H	H	H	O	3	Aceite incoloro	95
22	PhCH ₂ O	H	H	Br	O	3	Aceite incoloro	100
23	PhCH ₂ O	H	H	SMo	O	3	Aceite incoloro	-
24	PhCH ₂ O	H	H	Me	O	3	Aceite incoloro	100
25	PhCH ₂ O	H	H	Et	O	3	Aceite incoloro	72
26	PhCH ₂ O	H	H	Cl	S	2	Aceite am pálido	100
27	PhCH ₂ O	H	H	Cl	S	3	Aceite incoloro	100
28	PhCH ₂ O	H	H	Cl	S	4	Aceite incoloro	100
29	PhCH ₂ O	o-CF ₃	H	H	O	3	Aceite incoloro	99
30	Cl	H	H	H	S	3	Aceite incoloro	82
31	CF ₃	o-CF ₃	H	Cl	S	3	Aceite incoloro	68
32	Et	H	H	H	O	3	Aceite incoloro	100
33	SOMe	H	H	H	O	3	Aceite incoloro	100
34	Cl	o-Cl	H	H	O	1	Aceite incoloro	56
35	CF ₃	H	H	PhCH ₂ O	O	3	Aceite incoloro	100
36	PhCH ₂ O	H	H	Cl	O	3	Aceite incoloro	100
37	CF ₃	H	Cl	H	O	3	Aceite incoloro	100
38	CF ₃	H	H	Cl	O	3	Aceite incoloro	100
39	PhCH ₂ O	H	H	F	O	3	Aceite incoloro	100
40	CF ₃	a-Cl	H	H	O	3	Aceite incoloro	100

Tabla 7

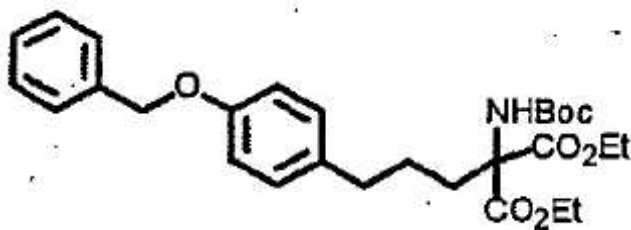


Ejemplos	R1	R2	R3	R4	X	n	Características	Rendimiento (%)
41	CF ₃	o-Cl	H	H	O	3	Aceite amarillo pálido	41
42	CF ₃	d-Cl	H	H	O	3	Aceite amarillo pálido	72
43	Ph(CH ₂) ₂	o-CF ₃	H	Cl	O	3	Aceite incoloro	93
44	PhCH ₂ O	H	H	Cl	O	2	Aceite incoloro	-
45	PhCH ₂ O	H	H	Cl	O	4	Aceite incoloro	-
46	CF ₃	H	H	F	O	3	Aceite incoloro	100
47	PhCH ₂ O	o-PhCH ₂ O	H	H	O	3	Aceite incoloro	-
48	PhCH ₂ O	o-PhCH ₂ O	H	Cl	O	3	Aceite incoloro	-
49	PhCH ₂ O	o-Cl	H	Cl	O	3	Aceite incoloro	100
50	PhCH ₂ O	H	H	CF ₃	O	3	Aceite incoloro	100
51	PhCH ₂ O	H	H	Ph	O	3	Aceite incoloro	-
52	MeS	H	H	H	O	3	Aceite incoloro	83
53	n-C ₅ H ₁₁	H	H	H	O	3	Aceite incoloro	86
54	o-C ₇ H ₁₅	H	H	H	O	3	Aceite incoloro	88
55	iPr	o-iPrO	H	H	O	3	Aceite incoloro	95
56	iPr	o-iPr	H	Cl	O	3	Aceite incoloro	66
57	PhCH ₂ S	H	H	H	O	3	Aceite incoloro	-
58	PhCH ₂ S	H	H	Cl	O	3	Aceite incoloro	-
59	t-Bu	H	H	H	O	3	Aceite incoloro	76
60	PhOCH ₂	H	H	H	O	3	Aceite incoloro	100
61	PhCH ₂ O	H	H	i-Pr	O	3	Aceite incoloro	-
62	CF ₃	H	H	H	S	3	Aceite incoloro	90
63	CF ₃	H	H	CF ₃	S	3	Aceite amarillo pálido	53
64	CF ₃	o-Me	H	H	S	3	Aceite incoloro	100
65	MeO	H	H	Cl	S	3	Aceite incoloro	87
66	PhCH ₂ O	H	H	H	S	3	Aceite incoloro	-
67	PhCH ₂ O	H	H	CF ₃	S	3	Aceite incoloro	100
68	PhCH ₂ O	H	H	Cl	S	1	Aceite incoloro	100

El rendimiento se muestra en las Tablas 8–10 en asociación con la posterior etapa.

<Ejemplo 69>

5 5-[(4-benciloxi)fenil]-2-t-butoxicarbonilamino-2etoxicarbonilpentanoato de etilo

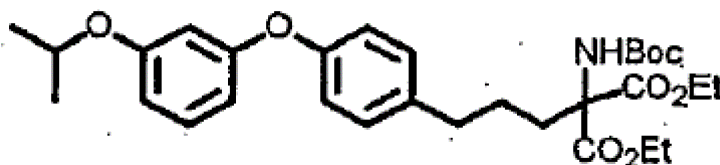


El compuesto del Ejemplo de referencia 321 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 1 para dar el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido.

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1,22 (6H, t, J = 7,1Hz), 1,42 (9H, s), 1,44–1,47 (2H, m), 2,31 (2H, br s), 2,57 (2H, t, J = 7,6Hz), 4,11–4,27 (4H, m), 5,03 (2H, s), 5,92 (1H, br s), 6,88 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,29–7,43 (5H, m).

<Ejemplo 70>

2-t-butoxicarbonilamino-2-etoxicarbonil-5-[4-(3isopropoxifenoxi)fenil]pentanoato de etilo

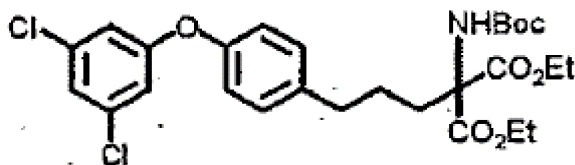


El compuesto del Ejemplo 69 se redujo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 123. El producto resultante de fenol (850 mg) se disolvió en DMF (20 mL). A esta solución, se añadieron 2-yodopropano (0,2 mL) y carbonato de potasio (500 mg) y la mezcla se agitó durante 4 horas a 60 °C. Después de la adición de agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo 4 : 1) para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (760 mg).

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1,23 (6H, t, J = 7,3Hz), 1,31 (6H, d, J = 5,9Hz), 1,42 (9H, s), 1,45–1,52 (2H, m), 2,34 (2H, br), 2,61 (2H, t, J = 7,8Hz), 4,17–4,27 (4H, m), 4,50 (1H, hepteto, 5,9Hz), 5,94 (1H, br s), 6,50–6,53 (2H, m), 6,59–6,62 (1H, m), 6,92 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,18 (1H, t, J = 8,8Hz).

<Ejemplo 71>

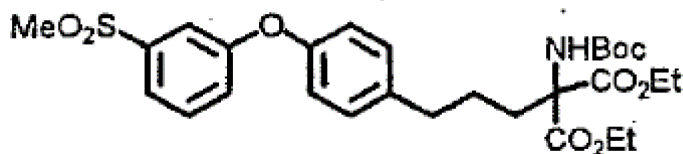
2-t-butoxicarbonilamino-5-[4-(3,5-diclorofenoxi)fenil]-2-etoxicarbonilpentanoato de etilo



El compuesto del Ejemplo 69 se redujo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 123. El producto resultante de fenol (1,27 g), junto con ácido 3,5-diclorofenilbórico (1,18 g) se disolvió en cloruro de metileno (30 mL). Mientras esta solución se agitaba, se añadieron acetato de cobre (676 mg) y trietilamina (0,86 mL). Después de 16 horas y otras 8 horas más tarde, se añadió la misma cantidad de acetato de cobre adicional y la mezcla se agitó durante las 40 horas ulteriores. Posteriormente, el material insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo 20 : 1) para dar el producto deseado en forma de un aceite azul pálido (333 mg).

<Ejemplo 72>

2-t-butoxicarbonilamino-2-etoxicarbonil-5-(4-(3-metansulfonilfenoxi)fenil]pentanoato de etilo

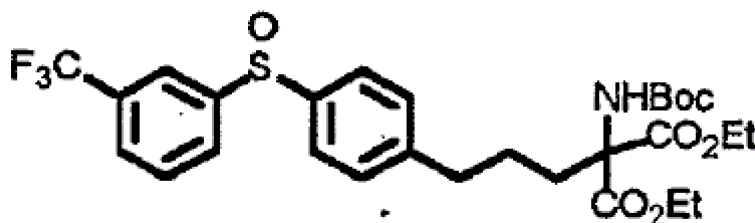


El compuesto del Ejemplo 33 (1,00 g) se disolvió en cloruro de metileno (30 mL). A esta solución, se añadió ácido m-cloroperbenzoico (610 mg) y la mezcla se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Después de la adición de agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1 : 1) para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (610 mg).

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1,24 (6H, t, J = 7,3Hz), 1,42 (9H, s), 1,47–1,56 (2H, m), 2,34 (2H, br), 2,64 (2H, t, J = 7,8Hz), 3,04 (3H,s), 4,18–4,26 (4H, m), 5,95 (1H, br), 6,95 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,17 (2H, t, J = 8,8Hz), 7,20–7,30 (3H, m), 7,47–7,52 (2H, m), 7,62 (1H, d, J = 8,8Hz).

<Ejemplo 73>

2-t-butoxicarbonilamino-2-etoxicarbonil-5-[4-(3-trifluorometilfenilsulfinil)]fenilpentanoato de etilo

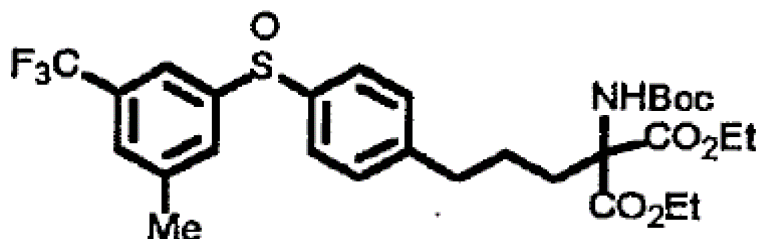


El compuesto del Ejemplo 62 (1,508) se disolvió en cloruro de metileno (80 mL). Mientras esta solución se agitaba a 0 °C, se añadió ácido m-cloroperbenzoico (450 mg) en pequeñas porciones. La mezcla luego se agitó durante 1 hora a esta temperatura y 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1 : 1) para dar el producto deseado en forma de un aceite amarillo (1,10 g).

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1,18–1,21 (6H, m), 1,40 (9, s), 1,44 1,52 (2H, m), 2,30 (2H, br), 2,66 (2H, t, J = 7,3Hz), 4,14–4,22 (4H, m), 5,91 (1H, br), 7,27 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,59 (1H, t, J = 8,3Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,95 (1H, s).

<Ejemplo 74>

2-t-butoxicarbonilamino-2-etoxicarbonil-5-[4-(3-trifluorometil-5-metilfenilsulfinil)]fenilpentanoato de etilo



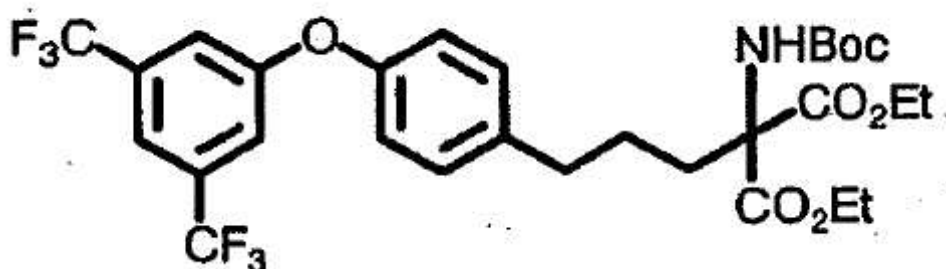
De una manera similar al Ejemplo 73, el compuesto del Ejemplo 64 se usó para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

FASMS: 600 ($[M+H]^+$).

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,18–1,22 (6H, m), 1,41 (9H, s), 1,46–1,50 (2H, m), 2,31 (2H, br), 2,45 (3H, s), 2,66 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 4,14–4,22 (4H, m), 5,92 (1H, br s), 7,27 (2H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,48 (1H, s), 7,55 (2H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,62 (1H, s), 7,70 (1H, s).

5 <Ejemplo 75> Proceso alternativo para sintetizar el compuesto del Ejemplo 9

5-[4-(3,5-bistrifluorometilfenoxi)fenil]-2-t-butoxicarbonilamino-2-etoxycarbonilpentanoato de etilo

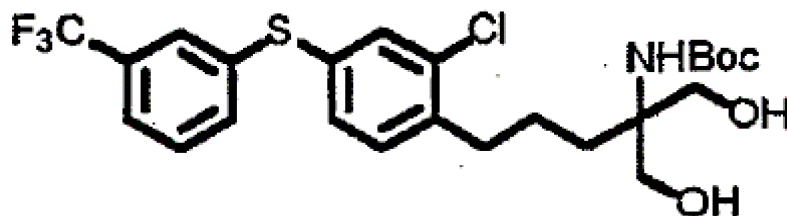


De una manera similar al Ejemplo de referencia 123, se redujo el compuesto del Ejemplo 69 y luego, de una manera similar al Ejemplo 71, el fenol resultante se hizo reaccionar con ácido 3,5-bis(trifluorometil)fenilbórico para dar el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido.

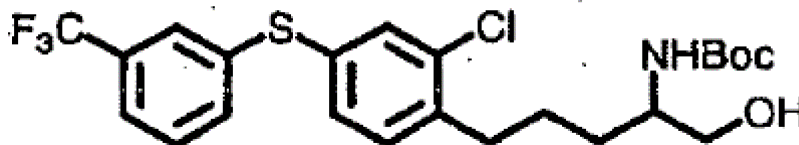
^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,24 (6H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 1,43 (9H, s), 1,47–1,58 (4H, m), 2,36 (2H, br s), 2,66 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 4,18–4,26 (4H, m), 5,96 (1H, br s), 6,96 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,20 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,36 (2H, s), 7,55 (1H, s).

<Ejemplos 76 y 77>

2-t-butoxicarbonilamino-2-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]propil-1,3-propanodiol (Ejemplo 76);



y 2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]pentan-1-ol (Ejemplo 77)



El compuesto del Ejemplo 1 (1,87 g) se disolvió en THF (30 mL). Mientras esta solución se agitaba a 0 °C, se añadió borhidruro de litio (675 mg). Se añadió etanol (5 mL) y la mezcla se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente mientras se agitaba durante la noche. Posteriormente, se añadió agua helada a la mezcla y el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. Un ácido cítrico acuoso al 10% se añadió al residuo para ajustar el pH a 3, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo= 1 : 1) para dar el diol (1,10 g) o el monoool (0,27 g), cada uno en forma de un aceite incoloro.

(Compuesto del Ejemplo 76)

FABMS: 520 ($[M+H]^+$).

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1,43 (9H, s), 1,62–1,65 (4H, m), 2,72 (2H, br), 3,31 (2H, br), 3,57–3,62 (2H, m), 3,81–3,85 (2H, m), 4,93 (1H, s), 7,20–7,27 (3H, m), 7,38–7,55 (4H, m).

(Compuesto de Ejemplo 77)

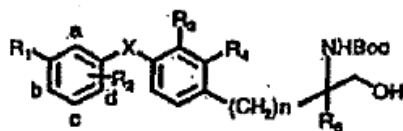
FABMS: 490 ([M+H]⁺).

- 5 ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1,44 (9H, s), 1,63–1,73 (4H, m), 2,72–2,78 (2H, m), 3,57 (1H, br), 3,68–3,70 (2H, m), 4,61 (1H, br s), 7,20–7,22 (2H, m), 7,39–7,55 (5H, m).

<Ejemplos 78 a 184>

De una manera similar al Ejemplo 76, los compuestos 2 a 68 y 70 a 74 se usaron para sintetizar compuestos mostrados en las siguientes Tablas 8 a 10.

- 10 Tabla 8



Ejemplos	R1	R2	R3	R4	R5	X	n	Características	Rendimiento (%)
76	Cl	o-Cl	H	Cl	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	79
78	Cl	o-Cl	H	Cl	H	O	3	Aceite incoloro	12
80	t-Bu	H	H	H	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	78
81	t-Bu	H	H	H	H	O	3	Aceite incoloro	15
82	CF ₃	H	H	H	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	74
83	CF ₃	H	H	H	H	O	3	Aceite incoloro	17
84	CF ₃	H	OMe	H	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	76
85	CF ₃	H	OMe	H	H	O	3	Aceite incoloro	5
86	CF ₃	H	H	OMe	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	45
87	CF ₃	H	H	OMe	H	O	3	Aceite incoloro	17
88	CF ₃	H	CF ₃	H	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	68
89	CF ₃	H	CF ₃	H	H	O	3	Aceite incoloro	18
90	CF ₃	H	H	CF ₃	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	41
91	CF ₃	H	H	CF ₃	H	O	3	Aceite incoloro	22
92	CF ₃	o-CF ₃	H	H	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	72
93	CF ₃	o-CF ₃	H	H	H	O	3	Aceite amarillo	14
94	CF ₃	o-CF ₃	H	Cl	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	77
95	CF ₃	o-CF ₃	H	Cl	H	O	3	Aceite incoloro	19
96	CF ₃	b-Cl	H	H	CH ₂ OH	O	3	Polvo incoloro	62
97	CF ₃	b-Cl	H	H	H	O	3	Polvo incoloro	29
98	CF ₃	o-PhCH ₂ O	H	Cl	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	67
99	CF ₃	o-PhCH ₂ O	H	Cl	H	O	3	Aceite incoloro	12
100	Ph(CH ₂) ₂	H	H	Cl	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	84
101	Ph(CH ₂) ₂	H	H	Cl	H	O	3	Aceite incoloro	15
102	Ph(CH ₂) ₂	H	H	CF ₃	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	72
103	Ph(CH ₂) ₂	H	H	CF ₃	H	O	3	Aceite incoloro	18
104	Ph(CH ₂) ₂	o-CF ₃	H	H	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	80
105	Ph(CH ₂) ₂	o-CF ₃	H	H	H	O	3	Aceite incoloro	18
106	Ph(CH ₂) ₂	o-Ph(CH ₂) ₂	H	H	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	71
107	Ph(CH ₂) ₂	o-Ph(CH ₂) ₂	H	H	H	O	3	Aceite incoloro	11
108	Ph(CH ₂) ₂	o-Ph(CH ₂) ₂	H	CF ₃	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	54
109	Ph(CH ₂) ₂	o-Ph(CH ₂) ₂	H	CF ₃	H	O	3	Aceite incoloro	13
110	Ph(CH ₂) ₂	o-Ph(CH ₂) ₂	H	Cl	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	61
111	Ph(CH ₂) ₂	o-Ph(CH ₂) ₂	H	Cl	H	O	3	Aceite incoloro	10
112	i-PrO	o-i-Pr	H	Cl	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	62
113	i-PrO	o-i-Pr	H	Cl	H	O	3	Aceite incoloro	7
114	PhO	H	H	Cl	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	76
115	PhO	H	H	Cl	H	O	3	Aceite incoloro	17
116	PhCH ₂ O	H	H	H	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	78
117	PhCH ₂ O	H	H	H	H	O	3	Aceite incoloro	11
118	PhCH ₂ O	H	H	Br	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	61
119	PhCH ₂ O	H	H	Br	H	O	3	Aceite incoloro	11
120	PhCH ₂ O	H	H	SMe	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	(38)
121	PhCH ₂ O	H	H	SMe	H	O	3	Aceite incoloro	(10)

Los números entre paréntesis son rendimientos acumulativos de la etapa previa.

Tabla 9

Ejemplos	R1	R2	R3	R4	R5	X	n	Características	Rendimiento (%)
122	PhCH ₂ O	H	H	Me	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	75
123	PhCH ₂ O	H	H	Me	H	O	3	Aceite incoloro	11
124	PhCH ₂ O	H	H	Et	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	81
125	PhCH ₂ O	H	H	Et	H	O	3	Aceite incoloro	8
126	PhCH ₂ O	H	H	Cl	CH ₂ OH	S	2	Polvo incoloro	41
127	PhCH ₂ O	H	H	Cl	H	S	2	Aceite amarillo pálido	11
128	PhCH ₂ O	H	H	Cl	CH ₂ OH	S	3	Amorfo incoloro	65
129	PhCH ₂ O	H	H	Cl	H	S	3	Aceite incoloro	28
130	PhCH ₂ O	H	H	Cl	CH ₂ OH	S	4	Aceite incoloro	78
131	PhCH ₂ O	H	H	Cl	H	S	4	Aceite incoloro	15
132	PhCH ₂ O	o-CF ₃	H	H	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	83
133	PhCH ₂ O	o-CF ₃	H	H	H	O	3	Aceite incoloro	10
134	Cl	H	H	H	CH ₂ OH	S	3	Aceite incoloro	41
135	Cl	H	H	H	H	S	3	Aceite incoloro	31
136	CF ₃	o-CF ₃	H	Cl	CH ₂ OH	S	3	Amorfo incoloro	66
137	CF ₃	o-CF ₃	H	Cl	H	S	3	Aceite incoloro	13
138	Et	H	H	H	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	78
139	Et	H	H	H	H	O	3	Aceite incoloro	13
140	SOMe	H	H	H	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	67
141	SOMe	H	H	H	H	O	3	Aceite incoloro	27
142	Cl	o-Cl	H	H	CH ₂ OH	O	1	Amorfo incoloro	56
143	Cl	o-Cl	H	H	H	O	1	Polvo incoloro	24
144	CF ₃	H	H	PhCH ₂ O	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	64
145	CF ₃	H	H	PhCH ₂ O	H	O	3	Aceite incoloro	5
146	PhCH ₂ O	H	H	Cl	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	77
147	PhCH ₂ O	H	H	Cl	H	O	3	Aceite incoloro	19
148	CF ₃	H	Cl	H	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	58
149	CF ₃	H	H	Cl	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	68
150	PhCH ₂ O	H	H	F	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	34
151	CF ₃	a-Cl	H	H	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	57
152	CF ₃	o-Cl	H	H	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	51
153	CF ₃	d-Cl	H	H	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	37
154	Ph(CH ₂) ₂	o-CF ₃	H	Cl	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	48
155	PhCH ₂ O	H	H	Cl	CH ₂ OH	O	2	Polvo incoloro	(49)
156	PhCH ₂ O	H	H	Cl	CH ₂ OH	O	4	Aceite incoloro	(72)
157	CF ₃	H	H	F	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	63
158	PhCH ₂ O	o-PhCH ₂ O	H	H	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	(45)
159	PhCH ₂ O	o-PhCH ₂ O	H	Cl	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	(17)
160	PhCH ₂ O	o-Cl	H	Cl	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	61
161	PhCH ₂ O	H	H	CF ₃	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	63
162	PhCH ₂ O	H	H	Ph	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	(50)
163	MeS	H	H	H	CH ₂ OH	O	3	Polvo incoloro	56
164	n-C ₈ H ₁₇	H	H	H	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	94
165	o-C ₇ H ₁₅	H	H	H	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	90
166	IPr	o-IPrO	H	H	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	72
167	IPr	o-IPr	H	Cl	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	33
168	PhCH ₂ S	H	H	H	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	(20)

Los números entre paréntesis son rendimientos acumulativos de la etapa previa.

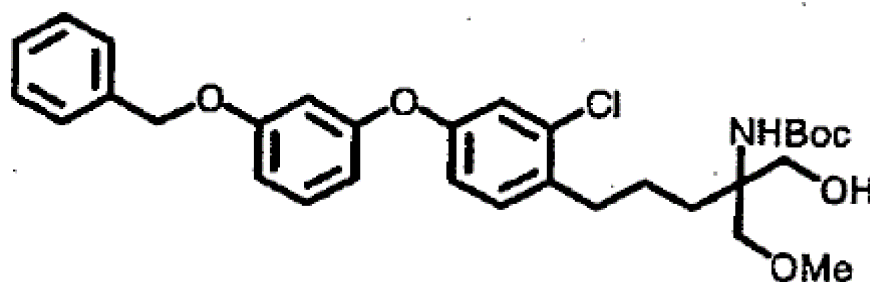
Tabla 10

Ejemplos	R1	R2	R3	R4	R5	X	n	Características	Rendimiento (%)
169	PhCH ₂ S	H	H	Cl	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	(11)
170	i-Bu	H	H	H	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	92
171	PhOCH ₂	H	H	H	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	64
172	PhCH ₂ O	H	H	i-Pr	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	(62)
173	CF ₃	H	H	H	CH ₂ OH	S	3	Polvo incoloro	89
174	CF ₃	H	H	H	CH ₂ OH	SO	3	Amorfo incoloro	71
176	CF ₃	H	H	CF ₃	CH ₂ OH	S	3	Aceite incoloro	51
176	CF ₃	<i>o</i> -Me	H	H	CH ₂ OH	S	3	Polvo incoloro	81
177	CF ₃	<i>o</i> -Me	H	H	CH ₂ OH	SO	3	Polvo incoloro	65
178	MeO	H	H	Cl	CH ₂ OH	S	3	Aceite incoloro	56
179	PhCH ₂ O	H	H	H	CH ₂ OH	S	3	Aceite incoloro	(45)
180	PhCH ₂ O	H	H	CF ₃	CH ₂ OH	S	3	Aceite incoloro	66
181	Cl	<i>o</i> -Cl	H	H	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	50
182	Cl	<i>o</i> -Cl	H	H	H	O	3	Aceite incoloro	13
183	MeSO ₂	H	H	H	CH ₂ OH	O	3	Amorfo incoloro	78
184	i-PrO	H	H	H	CH ₂ OH	O	3	Aceite incoloro	68

Los números entre paréntesis son rendimientos acumulativos de la etapa previa.

<Ejemplo 185>

5-[4-(3-benciloxifenoxi)-2-clorofenil]-2-t-butoxicarbonilamino-2-metoximeilpentan-1-ol



5

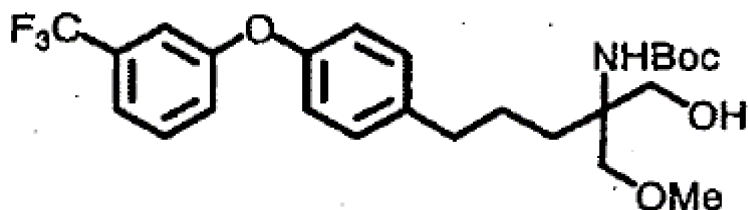
El compuesto del Ejemplo 146 (720 mg) se disolvió en acetonitrilo (20 mL). A esta solución, se añadieron Ag₂O (1,85 g) y MeI (3 mL) y la mezcla se agitó durante 7 días a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró y se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo 3:1). Esto dio como resultado el producto deseado en forma de un aceite incoloro (310 mg).

10 FABMS: 556 ([M+H]⁺).

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1,43 (9H, s), 1,48-1,81 (4H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,8Hz), 3,33 (1H, d, J = 8,8Hz), 3,36 (3H, s), 3,57 (1H, d, 8,8Hz), 3,65 (2H, d, J = 6,8Hz), 5,03 (2H, s), 5,10 (1H, br s), 6,59-6,62 (2H, m), 6,74 (1H, dd, J = 8,3, 2,4Hz), 6,84 (1H, dd, J = 8,3, 2,4Hz), 7,00 (1H, d, J = 2,4Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,23 (1H, t, J = 8,3Hz), 7,33-7,42 (5H, m)

15 <Ejemplo 186>

2-t-butoxicarbonilamino-2-metoximetil-5-(4-(3trifluorometilfenoxi)fenil)pentan-1-ol



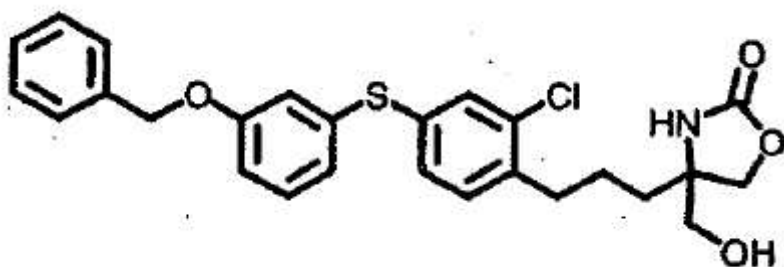
De una manera similar al Ejemplo 185, el compuesto del Ejemplo 82 se hizo reaccionar para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

FABMS: 484 ($[M+H]^+$).

- 5 ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,42 (9H, s), 1,48–1,83 (4H, m), 2,57–2,65 (2H, m), 3,33 (1H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 3,37 (3H, s), 3,58 (1H, d, $8,8\text{Hz}$), 3,62 (2H, br s), 5,07 (1H, br s), 6,94 (2H, d, $J = 6,4\text{Hz}$), 7,10–7,21 (4H, m), 7,30 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,40 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$).

<Ejemplo 187>

4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]propil-4-idroximetil-2-oxazolidinona

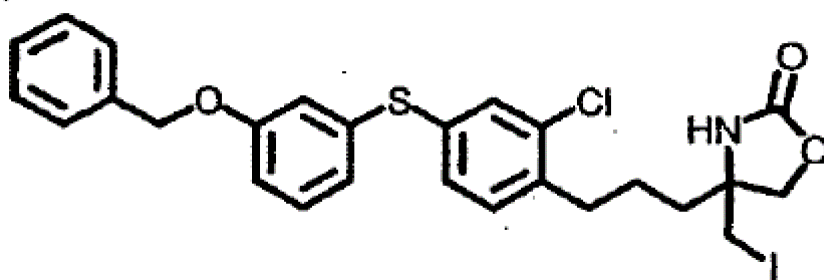


- 10 El compuesto del Ejemplo 128 (3,30 g) se disolvió en THF (80 mL). Mientras esta solución se mantenía a 0 °C, se añadió hidruro de sodio al 60% (600 mg) y la mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó luego sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1 : 1, luego 100% de acetato de etilo) para dar el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido (2,37 g).

- 15 ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,63–1,72 (4H, m), 2,74 (2H, t, $J = 6,8\text{Hz}$), 3,51 (1H, d, $J = 11,2\text{Hz}$), 3,58 (1H, d, $J = 11,2\text{Hz}$), 4,09 (1H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 4,24 (1H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 5,02 (2H, s), 5,28 (1H, br s), 6,87–6,90 (1H, m), 6,94–7,00 (2H, m), 7,09–7,16 (2H, m), 7,22–7,52 (7H, m).

<Ejemplo 188>

4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]propil-4-yodometil-2-oxazolidinona



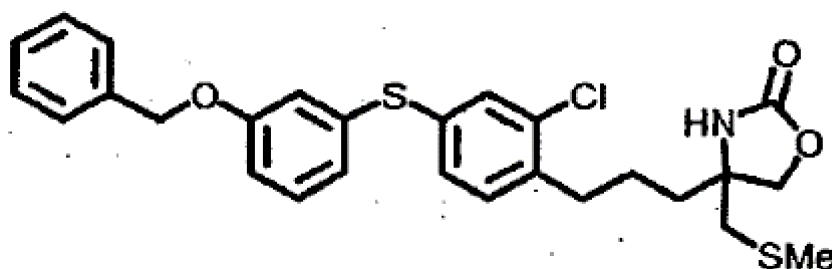
- 25 El compuesto del Ejemplo 187 (2,37 g) se disolvió en piridina (30 mL). A esta solución, se añadió cloruro de p-toluensulfonilo (1,33 g) y la mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente y otras 5 horas a 60 °C. Después de la adición de agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto luego se lavó secuencialmente con agua, ácido clorhídrico diluido y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó

sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó en cromatografía de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 1) para obtener un éster de ácido sulfónico en forma de un aceite incoloro (2,14 g). El éster de ácido sulfónico (2,14 g) se disolvió en acetona (20 mL), seguido de la adición de yoduro de sodio (2,55 g) y reflujo durante 10 horas. Posteriormente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 1) para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (1,47 g).

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1,59–1,65 (2H, m), 1,83–1,89 (2H, m), 2,75 (2H, t, J = 7,8Hz), 3,31 (2H, s), 4,19 (1H, d, J = 9,3Hz), 4,21 (1H, d, J = 9,3Hz), 5,02 (2H, s), 5,13 (7H, br s), 6,88 (1H, dd, J = 7,8, 2,0Hz), 6,94–7,00 (2H, m), 7,11 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,16 (1H, dd, J = 7,8, 2,0Hz), 7,22–7,41 (7H, m).

<Ejemplo 189>

4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]propil-4-metiltiometil-2-oxazolidinona



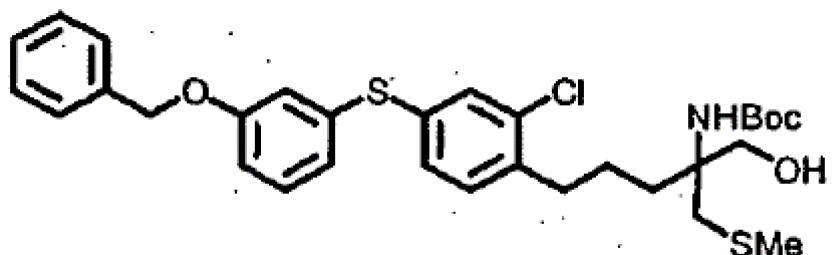
El compuesto del Ejemplo 188 (1,47 g) se disolvió en THF (30 mL). A esta solución, se añadió NaSMe (210 mg) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de la adición de agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto luego se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se concentró a presión reducida para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (1,27 g).

FABMS: 514 ([M+H]⁺).

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1,62–1,77 (4H, m), 2,17 (3H, s), 2,68 (1H, d, J = 13,2Hz), 2,74 (2H, t, J = 7,3Hz), 2,75 (1H, d, J = 13,2Hz), 4,15 (1H, d, J = 9,0Hz), 4,20 (1H, d, J = 9,0Hz), 5,03 (2H, s), 5,22 (1H, br s), 6,87–6,90 (1H, m), 6,93–6,97 (2H, m), 7,10–7,17 (2H, m), 7,22–7,41 (7H, m).

<Ejemplo 190>

5-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-t-butoxicarbonilamino-2-metiltiometilpentan-1-ol



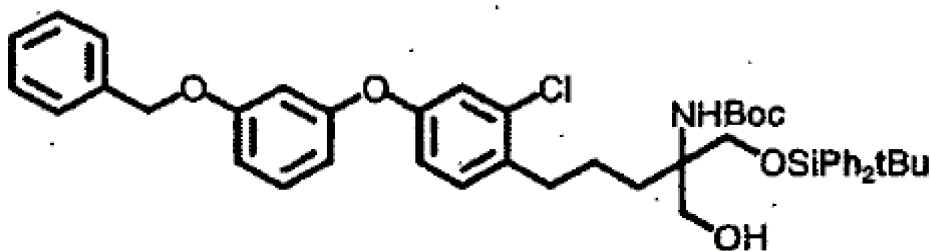
El compuesto del Ejemplo 189 (1,27 g) se disolvió en acetonitrilo (20 mL). A esta solución, se añadieron Boc₂O (1,09 g) y dimetilaminopiridina (100 mg) y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4 : 1) para obtener una N-Boc-oxazolidinona en forma de un aceite incoloro (1,48 g). Este producto se disolvió en metanol (20 mL) seguido por adición de carbonato de cesio (410 mg) y agitación durante la noche a temperatura ambiente. Posteriormente, el disolvente se eliminó por destilación y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La mezcla luego se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico diluido y agua y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2 : 1) para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (1,28 g).

FABMS: 588 ($[M+H]^+$).

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,43 (9H, s), 1,51–1,66 (3H, m), 1,82–1,85 (1H, m), 2,15 (3H, s), 2,69 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 2,75 (1H, d, $J = 13,4\text{Hz}$), 2,90 (1H, d, $J = 13,4\text{Hz}$), 3,69–3,70 (2H, m), 4,02 (1H, br), 4,99 (1H, br s), 5,02 (2H, s), 6,86–6,94 (3H, m), 7,12–7,17 (2H, m), 7,21–7,41 (7H, m).

5 <Ejemplo 191>

5-[4-(3-benciloxifenoxi)-2-clorofenil]-2-tbutoxicarbonilamino-2-t-butildifenilsiloximetilpentan-1-ol

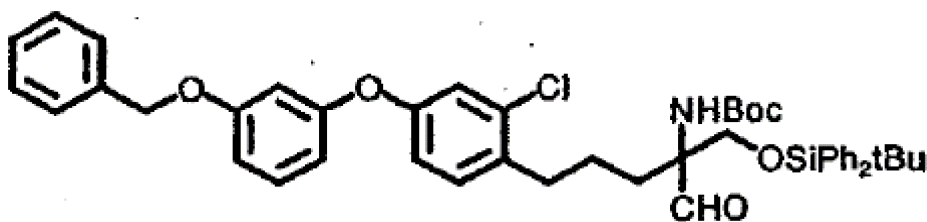


10 El compuesto del Ejemplo 146 (3,25 g) se disolvió en DMF (18 mL). A esta solución, se añadieron diisopropiletilamina (10,5 mL) y $t\text{-BuPh}_2\text{SiCl}$ (1,73 g) y la mezcla se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente con agua, ácido clorhídrico diluido, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 7 : 1) para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (1,64 g).

15 ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,06 (9H, s), 1,43 (9H, s), 1,49–1,82 (4H, m), 2,66 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,54 (1H, d, $J = 10,3\text{Hz}$), 3,65–3,67 (2H, m), 3,74 (1H, d, $J = 10,3\text{Hz}$), 5,03 (2H, s), 5,05 (1H, br s), 6,59 (1H, dd, $J = 8,3, 2,4\text{Hz}$), 6,63 (1H, t, $J = 2,4\text{Hz}$), 6,74 (1H, dd, $J = 8,3, 2,4\text{Hz}$), 6,82 (1H, dd, $J = 8,3, 2,4\text{Hz}$), 6,99 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 7,10 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,23 (1H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,31–7,45 (11H, m), 7,61–7,64 (4H, m).

<Ejemplo 192>

20 5-[4-(3-benciloxifenoxi)-2-clorofenil]-2-tbutoxicarbonilamino-2-t-butildifenilsiloximetilpentanal

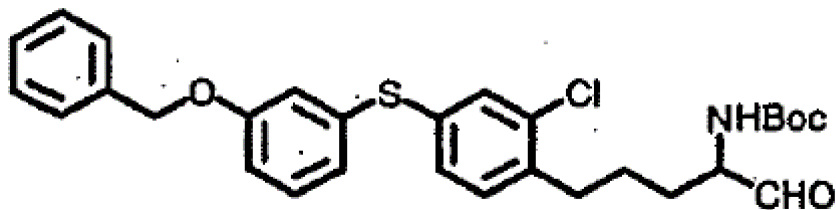


25 El compuesto del Ejemplo 191 (940 mg) se disolvió en DMF (10 mL). A esta solución, se añadió dicromiato de piridinio (800 mg) y la mezcla se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. Después de la adición de agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto luego se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se concentró y el residuo se purificó cromatografía de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 3 : 1) para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (710 mg).

30 ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,01 (9H, s), 1,44 (9H, s), 1,49–1,73 (4H, m), 2,64 (2H, br s), 3,84 (1H, d, $J = 10,3\text{Hz}$), 4,13 (1H, d, $J = 10,3\text{Hz}$), 5,03 (2H, s), 5,43 (1H, br s), 6,58 (1H, dd, $J = 8,3, 2,4\text{Hz}$), 6,62 (1H, t, $J = 2,4\text{Hz}$), 6,74 (1H, dd, $J = 8,3, 2,4\text{Hz}$), 6,82 (1H, dd, $J = 8,3, 2,4\text{Hz}$), 6,99 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 7,08 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,23 (1H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,30–7,43 (11H, m), 7,56–7,64 (4H, m), 9,36 (1H, s).

<Ejemplo 193>

5-[4-(3-benciloxifenil)-2-clorofenil]-2-tbutoxicarbonilaminopentanal

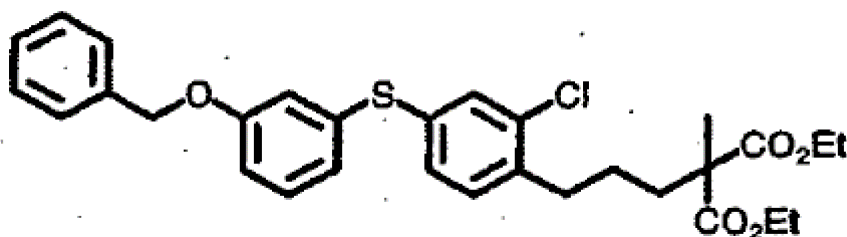


A una solución en cloruro de oxalilo (1,0 mL) de cloruro de metileno (20 mL), una mezcla de DMSO (1,7 mL) y cloruro de metileno (10 mL) se añadió mientras las mezclas se mantenían a -78°C . El compuesto del Ejemplo 129 (5,59 g) en cloruro de metileno (20 mL) se añadió luego gota a gota. Después de 15 min, se añadió trietilamina (7,2 mL) y la mezcla se agitó durante 2 horas hasta temperatura ambiente. Después de la adición de agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente luego se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 3 : 1) para dar el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido (4,75 g).

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,44 (9H, s), 1,60–1,74 (3H, m), 1,96 (1H, br), 2,72–2,77 (2H, m), 4,28 (1H, br), 5,02 (2H, s), 6,87–6,95 (3H, m), 7,10–7,16 (2H, m), 7,23 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,28–7,52 (5H, m), 9,58 (1H, s).

<Ejemplo 194>

5-[4-(3-benzyloxyfeniltio)-2-clorofenil]-2-etoxicarbonil-2-metilpentanoato de etilo



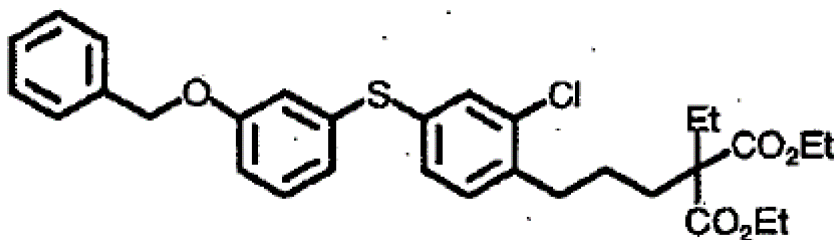
El hidruro de sodio (242 mg) se disolvió en DMF (5 mL). A esta solución, se añadió metilmalonato de dietilo (0,956 mL) y la mezcla se agitó durante 30 min. El compuesto del Ejemplo de referencia 252 (2,50 g) en DMF (5 mL) luego se añadió y la mezcla luego se agitó durante 1 hora. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica seca se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 20 : 1 a 10 : 1) para dar el producto deseado en forma de un aceite amarillo (2,74 g).

MS (EI): 540 (M^+)

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,23 (6H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 1,40 (3H, s), 1,52–1,60 (2H, m), 1,91–1,95 (2H, m), 2,70 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 4,16 (4H, q, $J = 7,3\text{Hz}$), 5,02 (2H, s), 6,86–6,94 (3H, m), 7,11–7,14 (2H, m), 7,20–7,24 (1H, m), 7,31–7,40 (6H, m).

<Ejemplo 195>

5-[4-(3-benzyloxyfeniltio)-2-clorofenil]-2-etoxicarbonil-2-etilpentanoato de etilo



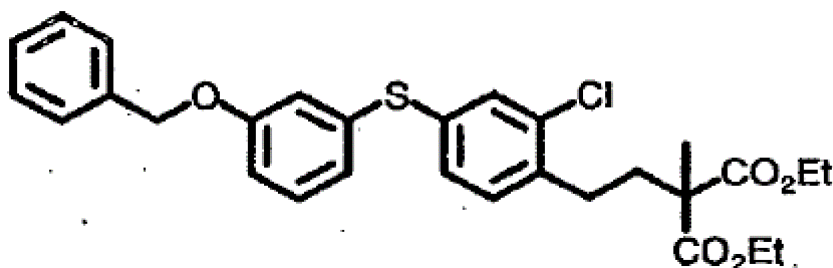
Usando etilmalonato de dietilo, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 199 para dar el producto deseado en forma de un aceite amarillo.

MS (EI): 554 ($[M]^+$).

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 0,80 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 1,22 (6H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 1,45–1,53 (2H, m), 1,89–1,97 (4H, m), 2,70 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 4,16 (4H, q, $J = 7,3\text{Hz}$), 5,02 (2H, s), 6,86–6,94 (3H, m), 7,11–7,16 (2H, m), 7,20–7,24 (1H, m), 7,31–7,40 (6H, m).

5 <Ejemplo 196>

4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-etoxicarbonil-2-metilbutirato de etilo



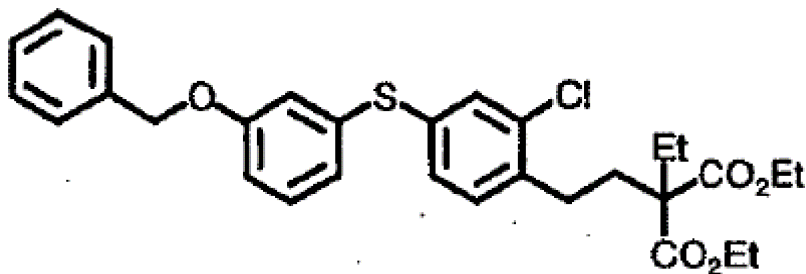
Usando el compuesto del Ejemplo de referencia 317, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 194 para dar el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido.

10 MS (EI): 526 ($[M]^+$).

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,27 (6H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 1,52 (3H, s), 2,10–2,14 (2H, m), 2,65–2,69 (2H, m), 4,20 (4H, q, $J = 7,3\text{Hz}$), 5,02 (2H, s), 6,86–6,96 (3H, m), 7,15 (2H, s), 7,23 (1H, t, $J = 8,0$), 7,31–7,41 (6H, m).

<Ejemplo 197>

4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-etoxicarbonil-2-etilbutirato de etilo



15

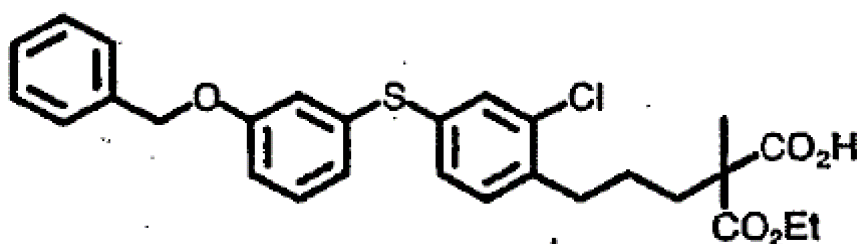
Usando el compuesto del Ejemplo de referencia 317, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 195 para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

MS (EI): 540 ($[M]^+$).

20 ^1H -RMN (40MHz, CDCl_3) δ 0,82 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 1,17 (6H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 1,93 (2H, q, $J = 7,3\text{Hz}$), 1,98–2,02 (2H, m), 2,45–2,51 (2H, m), 4,13 (4H, q, $J = 7,3\text{Hz}$), 5,10 (2H, s), 6,92–7,01 (3H, m), 7,21 (1H, dd, $J = 8,0$, 1,9Hz), 7,30–7,41 (8H, m).

<Ejemplo 198>

Ácido 5-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-etoxicarbonil-2-metilpentanoico



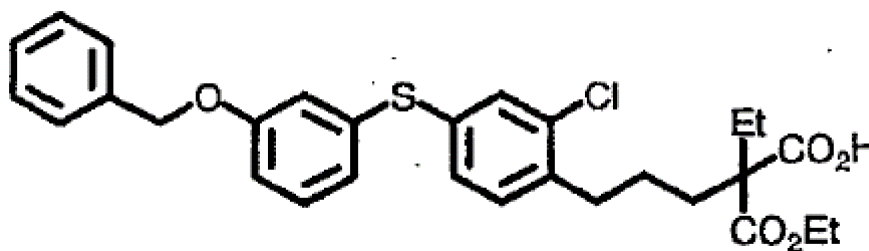
El compuesto del Ejemplo 194 (2,74 g) se disolvió en etanol (10 mL). A esta solución, se añadió hidróxido de potasio (330 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a 50 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con agua, seguido de la adición de 2 mol/L de ácido clorhídrico y extracción con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 10 : 1 a 2 : 1) para dar el producto deseado en forma de un aceite amarillo (2,38 g).

MS (EI): 512 ([M]⁺).

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1,26 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,47 (3H, s), 1,53–1,62 (2H, m), 1,92–2,03 (2H, m), 2,71 (2H, t, J = 7,9Hz), 4,22 (2H, q, J = 7,3Hz), 5,02 (2H, s), 6,87–6,94 (3H, m), 7,10–7,14 (2H, m), 7,21–7,25 (1H, m), 7,31–7,40 (6H, m).

<Ejemplo 199>

Ácido 5-(4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil)-2-etoxicarbonil-2-etilpentanoico



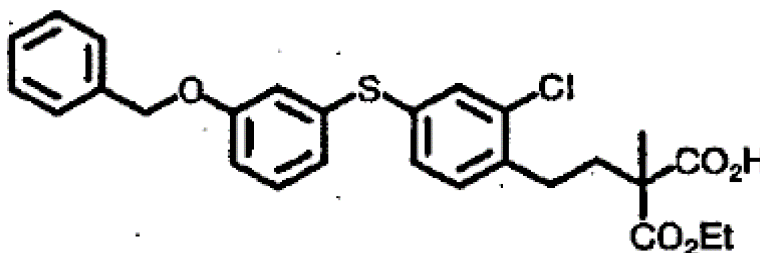
Usando el compuesto del Ejemplo 195, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 198 para dar el producto deseado en forma de un aceite amarillo.

MS (EI): 526 ([M]⁺).

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 0,84 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,42–1,59 (2H, m), 1,85–1,95 (2H, m), 2,00–2,13 (2H, m), 2,66–2,70 (2H, m), 4,23–4,31 (2H, m), 5,02 (2H, s), 6,86–6,94 (3H, m), 7,08–7,15 (2H, m), 7,21–7,25 (1H, m), 7,30–7,40 (6H, m).

<Ejemplo 200>

Ácido 4-(4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil)-2-etoxicarbonil-2-metilbutírico



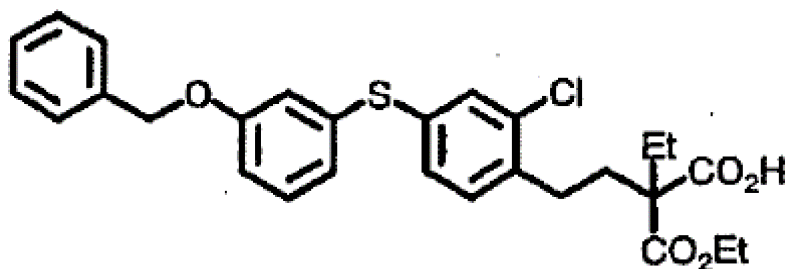
Usando el compuesto del Ejemplo 196, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 198 para dar el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido.

MS (EI): 499 ([M]⁺).

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1,30 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,57 (3H, s), 2,11–2,79 (2H, m), 2,69 (2H, t, J = 8,5Hz), 4,24 (2H, q, J = 7,3Hz), 5,02 (2H, s), 6,87–6,96 (3H, m), 7,14 (2H, s), 7,23 (1H, t, J = 8,0Hz), 7,31–7,40 (6H, m).

<Ejemplo 201>

Ácido 4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-etoxicarbonil-2-etilbutírico

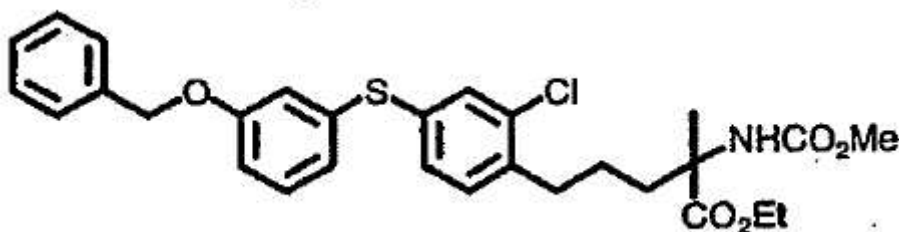


Usando el compuesto del Ejemplo 197, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 198 para dar el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido.

5 ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 0,90 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,94–1,99 (1H, m), 2,05–2,12 (1H, m), 2,19–2,24 (2H, m), 2,59–2,64 (2H, m), 4,20–4,31 (2H, m), 5,02 (2H, s), 6,87–6,94 (3H, m), 7,09–7,14 (2H, m), 7,23 (1H, t, J = 8,0Hz), 7,29–7,40 (6H, m).

<Ejemplo 202>

5-[4-(3-benciloxifenil)-2-clorofenil]-2-metoxycarbonilamino-2-metilpentanoato de etilo



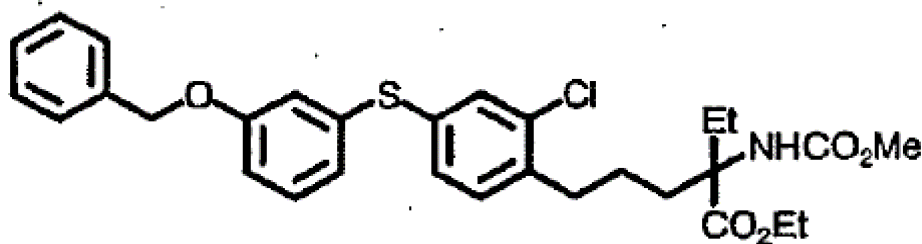
10 El compuesto del Ejemplo 198 (2,389) se disolvió en benceno (20 mL). A esta solución, se añadieron trietilamina (0,711 mL) y DPPA (1,10 mL). La mezcla luego se agitó durante 10 min a temperatura ambiente y durante 1 hora más y 30 min mientras se calentaba a reflujo. Posteriormente, se añadió metanol (3,76 mL) durante 30 min y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La fase orgánica seca se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 20 : 1 a 10 : 1) para dar el producto deseado en forma de un aceite amarillo (2,04 g).

MS (EI): 541 ($[\text{M}]^+$).

20 ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,24 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,36–1,40 (1H, m), 1,54 (3H, s), 3,56–1,65 (1H, m), 1,80–1,87 (1H, m), 2,28 (1H, m), 2,65–2,69 (2H, m), 3,63 (3H, s), 4,15–4,22 (2H, m), 5,02 (2H, s), 5,61 (1H, br s), 6,86–6,94 (3H, m), 7,09–7,15 (2H, s), 7,20–7,24 (1H, m), 7,31–7,40 (6H, m)

<Ejemplo 203>

5-[4-(3-benciloxifenil)-2-clorofenil]-2-etil-2-metoxycarbonilaminopentanoato de etilo



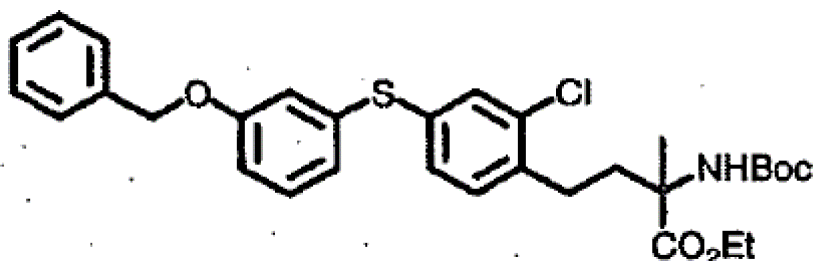
25 Usando el compuesto del Ejemplo 199, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 202 para obtener el producto deseado en forma de un aceite amarillo.

MS(EI): 555 ($[\text{M}]^+$).

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 0,74 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 1,24 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 1,28–1,32 (1H, m), 1,57–1,58 (1H, m), 1,70–1,84 (2H, m), 2,34–2,44 (2H, m), 2,62–2,72 (2H, m), 3,63 (3H, s), 4,16–4,22 (2H, m), 5,02 (2H, s), 5,78 (1H, br s), 6,86–6,94 (3H, m), 7,08–7,15 (2H, m), 7,20–7,24 (1H, m), 7,31–7,40 (6H, s)

<Ejemplo 204>

5 4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-tbutoxicarbonilamino-2-metilbutirato de etilo



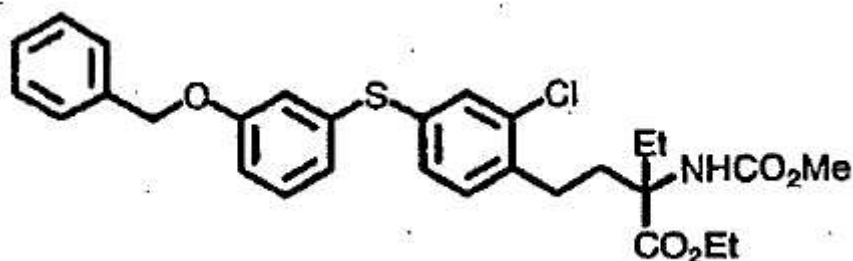
Usando el compuesto del Ejemplo 200 y t-butanol en lugar de metanol, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 202 para obtener el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido.

FABMS: 569 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10 ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,29 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 1,46 (9H, s), 1,58 (3H, s), 2,10 (1H, td, $J = 13,0, 4,9\text{Hz}$), 2,41 (1H, br), 2,53 (1H, td, $J = 13,0, 4,9\text{Hz}$), 2,67 (1H, td, $J = 13,0, 4,9\text{Hz}$), 4,19 (2H, q, $J = 7,3\text{Hz}$), 5,02 (2H, s), 5,46 (1H, br s), 6,86–6,94 (3H, m), 7,08–7,15 (2H, m), 7,23 (1H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,30–7,40 (6H, m).

<Ejemplo 205>

4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-etil-2-metoxycarbonilaminobutirato de etilo



15

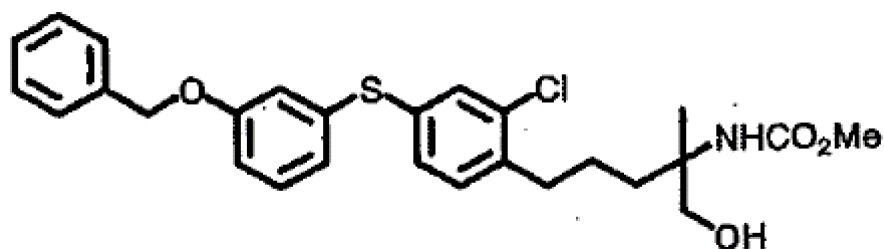
Usando el compuesto del Ejemplo 201, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 202 para obtener el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido.

MS (EI): 541 ($[\text{M}^+]$).

20 ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 0,77 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 1,30 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 1,75–1,80 (1H, m), 2,05–2,15 (1H, m), 2,36–2,49 (2H, m), 2,59–2,68 (2H, m), 3,66 (3H, s), 4,11–4,27 (2H, m), 5,02 (2H, s), 5,87 (1H, br), 6,86–6,93 (3H, m), 7,08–7,14 (2H, m), 7,22 (1H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,30–7,40 (6H, s).

<Ejemplo 206>

5-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-metoxycarbonilamino-2-metilpentan-1-ol



Usando el compuesto del Ejemplo 202, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 76 para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

MS (EI): 499 ($[M]^+$).

5 ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,18 (3H, s), 1,57–1,84 (4H, m), 2,71 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 3,59–3,69 (3H, m), 3,63 (3H, s), 4,71 (1H, br s), 5,02 (2H, s), 6,86–6,94 (3H, m), 7,13–7,17 (2H, m), 7,21–7,25 (1H, m), 7,30–7,41 (6H, m).

<Ejemplos 207 y 208>

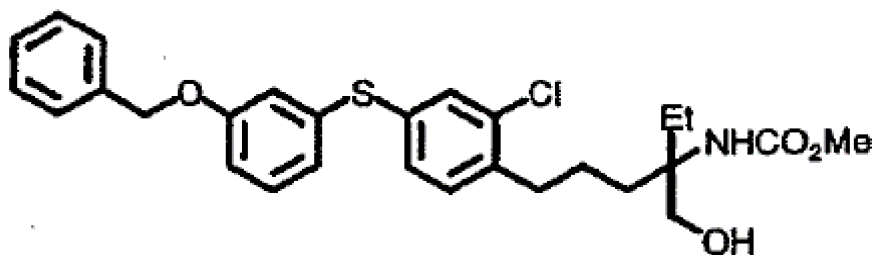
(+) y (–)-5-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-metoxycarbonilamino-2-metilpentan-1-oles

10 El compuesto del Ejemplo 206 se resolvió ópticamente por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) (Chiralcel OD, hexano : isopropanol = 70 : 30, longitud de onda de detección = UV 254 nm, velocidad de flujo = 3 mL/min).

El compuesto obtenido del primer eluato tenía una rotación óptica $[\alpha]^{24,0}_{\text{D}}$ de $+15^\circ$ ($C = 1,0$, cloroformo) (Ejemplo 207), mientras que el compuesto obtenido del segundo eluato tenía una rotación óptica $[\alpha]^{24,7}_{\text{D}}$ de -12° ($C = 1,0$, cloroformo) (Ejemplo 208).

<Ejemplo 209>

15 5-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-etil-2-metoxycarbonilaminopentan-1-ol



Usando el compuesto del Ejemplo 203, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 76 para obtener el compuesto deseado en forma de un aceite amarillo pálido.

MS (EI): 513 ($[M]^+$).

20 ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 0,83 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 1,51–1,73 (6H, m), 2,70 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 3,63 (3H, s), 3,65–3,70 (3H, m), 4,63 (1H, br s), 5,02 (2H, s), 6,86–6,94 (3H, m), 7,12–7,17 (2H, m), 7,20–7,24 (1H, m), 7,30–7,40 (6H, m).

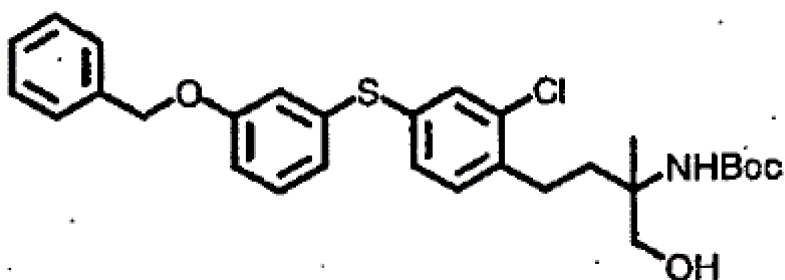
<Ejemplos 210 y 211>

(+) y (–)-5-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-etil-2-metoxycarbonilaminopentan-1-oles

25 El compuesto del Ejemplo 209 se resolvió ópticamente por HPLC (Chiralcel OD, hexano : isopropanol = 60 : 40, longitud de onda de detección: UV 254 nm, velocidad de flujo = 3 mL/min). El aceite incoloro obtenido del primer eluato tenía una rotación óptica $[\alpha]^{25,6}_{\text{D}}$ de $+14^\circ$ ($C = 1,0$, cloroformo) (Ejemplo 210), mientras que el aceite incoloro obtenido del segundo eluato tenía una rotación óptica $[\alpha]^{25,7}_{\text{D}}$ de -15° ($C = 1,0$, cloroformo) (Ejemplo 211).

<Ejemplo 212>

30 4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-t-butoxycarbonilamino-2-metilbutan-1-ol



Usando el compuesto del Ejemplo 204, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 76 para obtener el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro.

MS (EI): 527 ($[M^+]$).

5 ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,25 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,82 (1H, td, $J = 13,0, 4,9\text{Hz}$), 2,06 (1H, td, $J = 13,0, 4,9\text{Hz}$), 2,65–2,80 (2H, m), 3,66–3,74 (2H, m), 4,68 (1H, br s), 5,02 (2H, s), 6,86–6,94 (3H, m), 7,15 (2H, s), 7,23 (1H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,32–7,40 (6H, m).

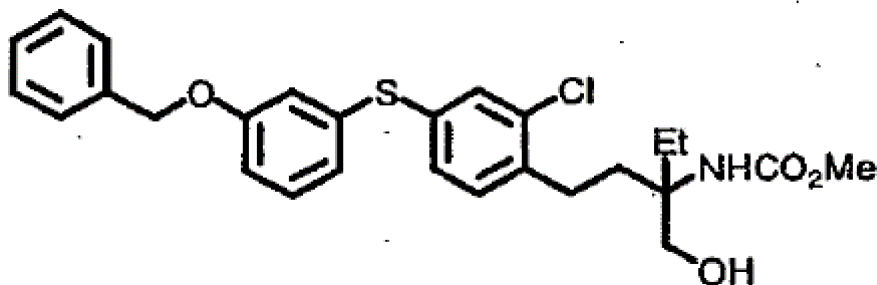
<Ejemplos 213 y 214>

(+) y (–)-4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-t-butoxicarbonilamino-2-metilbutan-1-oles

10 El compuesto del Ejemplo 212 se resolvió ópticamente por HPLC (Chiralpak AD, hexano : isopropanol = 85 : 15, longitud de onda de detección = UV 254 nm, velocidad de flujo = 3 mL/min). El aceite incoloro obtenido del primer eluato tenía una rotación óptica $[\alpha]^{25,3}_D$ de $+4,6^\circ$ ($C = 1,0$, cloroformo) (Ejemplo 213), mientras que el aceite incoloro obtenido del segundo eluato tenía una rotación óptica $[\alpha]^{25,6}_D$ de $-2,2^\circ$ ($C = 1,0$, cloroformo) (Ejemplo 214).

<Ejemplo 215>

4-(4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil)-2-etil-2-metoxycarbonilaminobutan-1-ol



15 Usando el compuesto del Ejemplo 205, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 76 para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

MS (EI): 499 ($[M^+]$)

20 ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 0,94 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 1,69 (2H, q, $J = 7,3\text{Hz}$), 1,80–1,94 (2H, m), 2,62–2,75 (2H, m), 3,65 (3H, s), 3,77 (3H, m), 4,77 (1H, br), 5,02 (2H, s), 6,86–6,95 (3H, m), 7,16 (2H, s), 7,23 (1H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,32–7,41 (6H, m).

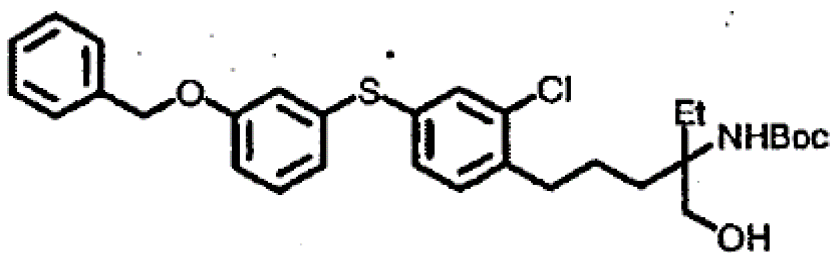
<Ejemplos 216 y 217>

(+) y (–)-4-(4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil)-2-etil-2-metoxycarbonilaminobutan-1-oles

25 El compuesto del Ejemplo 215 se resolvió ópticamente en condiciones similares a las usadas en los Ejemplos 213 y 214. El aceite incoloro obtenido del primer eluato tenía una rotación óptica $[\alpha]^{25,6}_D$ de $+11,1^\circ$ ($C = 1,0$, cloroformo) (Ejemplo 216), mientras que el aceite incoloro obtenido del segundo eluato tenía una rotación óptica $[\alpha]^{26,1}_D$ de $-9,67^\circ$ ($C = 1,0$, cloroformo) (Ejemplo 217).

<Ejemplo 218>

5-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-utoxicarbonilamino-2-etilpentan-1-ol



30 Usando el compuesto del Ejemplo 199 y t-butanol en lugar de metanol, se realizó el mismo procedimiento que en el

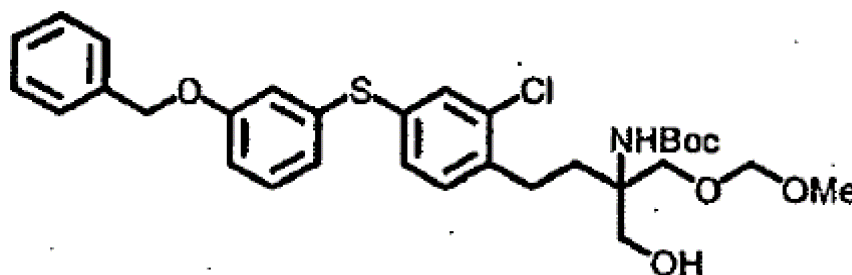
Ejemplo 203 y el reactivo se redujo de la misma manera que en el Ejemplo 76 para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

MS (EI): 555 ($[M^+]$).

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 0,83 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 1,42 (9H, s), 1,55–1,72 (6H, m), 2,70 (2H, t, $J = 6,1\text{Hz}$), 3,64–3,66 (2H, s, m), 4,49 (1H, br s), 5,02 (2H, s), 6,82–6,95 (3H, m), 7,12–7,17 (2H, m), 7,20–7,25 (1H, m), 7,30–7,41 (6H, m).

<Ejemplo 219>

4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-t-butoxicarbonilamino-2-metoximetiloximetilbutan-1-ol



El compuesto del Ejemplo 126 (4,00 g) se disolvió en cloruro de metileno (100 mL). A esta solución, se añadió diisopropiletilamina (1,54 mL), seguido de la adición gota a gota de cloruro de metoximetilo (710 mg) a 0 °C. La mezcla se agitó durante un día hasta temperatura ambiente. Después de la adición de agua helada, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó por destilación. El residuo resultante se purificó por cromatografía de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2 : 1) para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (2,60 g).

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,45 (9H, s), 1,90–2,00 (2H, m), 2,68–2,78 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,54 (1H, d, $J = 9,8\text{Hz}$), 3,77 (2H, d, $J = 6,1\text{Hz}$), 3,79 (1H, d, $J = 9,8\text{Hz}$), 3,99 (1H, br), 4,65 (2H, s), 5,02 (2H, s), 5,20 (1H, br s), 6,86–6,94 (3H, m), 7,13–7,17 (2H, m), 7,22 (1H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,31–7,40 (6H, m).

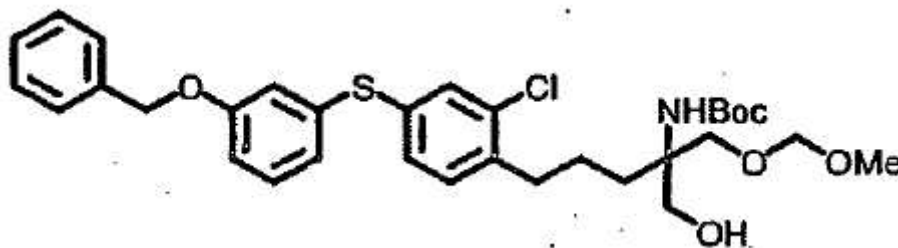
<Ejemplos 220 y 221>

(+) y (–)-4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-t-butoxicarbonilamino-2-metoximetiloximetilbutan-1-oles

El compuesto del Ejemplo 219 se resolvió ópticamente por HPLC (Chiralpak AD-H, hexano : isopropanol = 85 : 15, longitud de onda de detección: UV 254 nm, velocidad de flujo = 3 mL/min). Se obtuvo un aceite incoloro de cada uno del primer y del segundo eluato (Ejemplo 220 y Ejemplo 221, respectivamente).

<Ejemplo 222>

5-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-butoxicarbonilamino-2-metoximetiloximetilpentan-1-ol

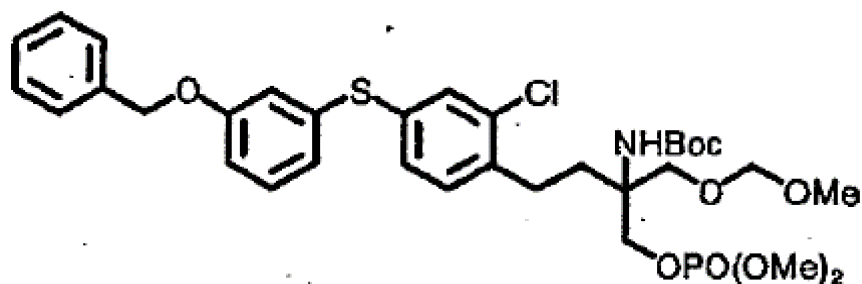


Usando el compuesto del Ejemplo 128, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 219 para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,43 (9H, s), 1,56–1,68 (3H, m), 1,81–1,84 (1H, m), 2,67 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,35 (3H, s), 3,46 (1H, d, $J = 9,8\text{Hz}$), 3,66–3,68 (2H, m), 3,71 (1H, d, $J = 9,8\text{Hz}$), 4,61 (2H, s), 5,02 (2H, s), 5,07 (1H, br s), 6,87 (1H, ddd, $J = 8,3, 2,5, 1,0\text{Hz}$), 6,91–6,95 (2H, m), 7,12–7,16 (2H, m), 7,23 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,31–7,40 (6H, m).

<Ejemplo 223>

4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-tbutoxicarbonilamino-2-metoximetiloximetil-1-dimetoxifosforiloxibutano



A una solución en cloruro de metileno (2 mL) con el compuesto del Ejemplo 219 (860 mg), tetrabromuro de carbono (533 mg) y piridina (2 mL), se añadió fosfito de trimetilo (0,19 mL) mientras la mezcla se agitaba a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 horas hasta temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 1) para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro (830 mg).

FABMS: 696 ($[M+H]^+$).

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,45 (9H, s), 1,95–2,03 (1H, m), 2,08–2,21 (1H, m), 2,69–2,78 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,68 (1H, d, $J = 9,8\text{Hz}$), 3,74 (1H, d, $J = 9,8\text{Hz}$), 3,78 (6H, d, $J = 11,0\text{Hz}$), 4,22–4,29 (2H, m), 4,65 (2H, s), 4,97 (1H, br s), 5,02 (2H, s), 6,88 (1H, dd, $J = 7,9, 2,4\text{Hz}$), 6,91–6,95 (2H, m), 7,14 (2H, s), 7,23 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,31–7,40 (6H, m).

<Ejemplo 224>

(–)-4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-tbutoxicarbonilamino-2-metoximetiloximetil-1-dimetoxifosforiloxibutano

Usando el compuesto del Ejemplo 220 (primer eluato), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 223 para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{26} = -3,01^\circ$ ($C = 0,93$, cloroformo).

<Ejemplo 225>

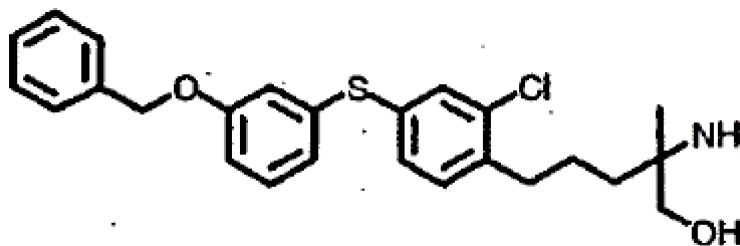
(+)-4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-tbutoxicarbonilamino-2-metoximetiloximetil-1-dimetoxifosforiloxibutano

Usando el compuesto del Ejemplo 221 (segundo eluato), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 223 para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{26} = +1,39^\circ$ ($C = 1,03$, cloroformo).

<Ejemplo 226>

(±)-2-amino-5-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-metilpentan-1-ol



El compuesto del Ejemplo 206 (527 mg) se disolvió en un disolvente mixto compuesto por una solución acuosa 5 mol/L de hidróxido de potasio (2 mL), tetrahidrofurano (2 mL) y metanol (3 mL). Esta mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante 4 días. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo luego se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato

de magnesio anhidro y luego se concentró. El residuo resultante se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice aminada, acetato de etilo : etanol = 20 : 1) para dar el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido (311 mg).

FABMS: 442 ($[M+H]^+$).

- 5 ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,04 (3H, s), 1,37–1,67 (4H, m), 2,70 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 3,29 (2H, q, $J = 9,2\text{Hz}$), 5,02 (2H, s), 6,86–6,94 (3H, m), 7,12–7,17 (2H, m), 7,21–7,25 (1H, m), 7,31–7,41 (6H, m).

<Ejemplo 227>

(+)-2-amino-5-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-metilpentan-1-ol

- 10 Usando el compuesto del Ejemplo 2,07 (primer eluato), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 226 para obtener el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido.

Análisis elemental (%): $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClNO}_2\text{S} \cdot 1/3 \text{H}_2\text{O}$

	C	H	N
Calc.:	67,00	6,45	3,13
Exp.:	67,03	6,51	3,20

- 15 $[\alpha]^{25,2}_D = +2,0^\circ (\text{C} = 1,0, \text{cloroformo})$

<Ejemplo 228>

(-)-2-amino-5-(4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil)-2-metilpentan-1-ol

Usando el compuesto del Ejemplo 208 (segundo eluato), la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 226 para dar el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido.

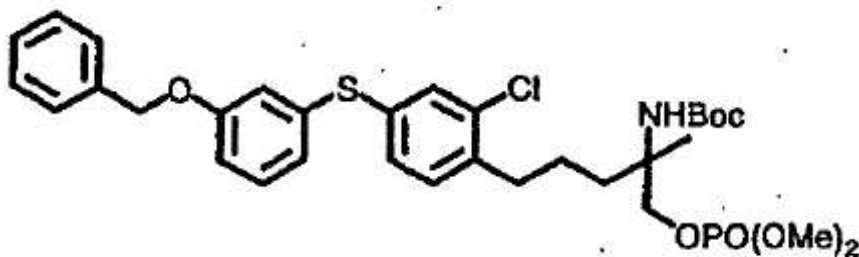
- 20 Análisis elemental (%): $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClNO}_2\text{S} \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$

	C	H	N
Calc.:	67,23	6,44	3,14
Exp.:	67,19	6,44	3,15

$[\alpha]^{25,5}_D = -2,6^\circ (\text{C} = 1,0, \text{cloroformo})$.

- 25 <Ejemplo 229>

(+)-5-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-t-butoxicarbonilamino-1-dimetoxifosforiloxi-2-metilpentano



- 30 El compuesto del Ejemplo 227 (410 mg) se disolvió en acetonitrilo (10 mL). Mientras esta solución se enfrió rápidamente en un baño de hielo, se añadió Boc_2O (303 mg) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Esta solución se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 5 : 1) para dar un producto de t-butoxicarbonilamino en forma de un aceite amarillo pálido (473 mg). El compuesto resultante (473 mg), junto con tetrabromuro de carbono (434 mg), se disolvió en piridina (2,00 mL). Mientras que esta solución se enfrió rápidamente en un baño de hielo, se añadió fosfito de trimetilo (0,205 mL) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto luego se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó
- 35

sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró. El residuo resultante se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 5 : 1 a 1 : 1) para dar el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido (534 mg).

- 5 ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,25 (3H, s), 1,41 (9H, s), 1,58–1,91 (4H, m), 2,70 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 3,77 (6H, d, $J = 11,0\text{Hz}$), 3,96–4,00 (1H, m), 4,13–4,16 (1H, m), 4,51 (1H, brs), 5,02 (2H, s), 6,86–6,89 (1H, m), 6,92–6,96 (2H, m), 7,11–7,16 (2H, m), 7,23 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,31–7,34 (2H, m), 7,35–7,39 (4H, m).

<Ejemplo 230>

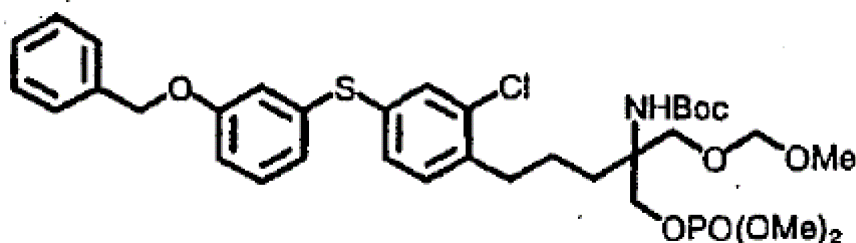
(–)-5-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-t-butoxicarbonilamino-1-dimetoxifosforiloxi-2-metilpentano

- 10 Usando el compuesto del Ejemplo 228, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 229 para obtener el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido.

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,25 (3H, s), 1,41 (9H, s), 1,58–1,91 (4H, m), 2,70 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 3,77 (6H, d, $J = 11,0\text{Hz}$), 3,97–4,00 (1H, m), 4,13–4,17 (1H, m), 4,51 (1H, brs), 5,02 (2H, s), 6,86–6,89 (1H, m), 6,92–6,95 (2H, m), 7,11–7,16 (2H, m), 7,23 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,32–7,34 (2H, m), 7,35–7,40 (4H, m).

<Ejemplo 231>

- 15 5-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-tbutoxicarbonilamino-2-metoximetiloximetil-1 dimetoxifosforiloxipentano



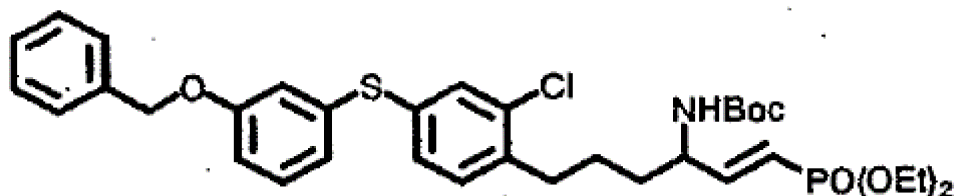
Usando el compuesto del Ejemplo 222, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 223 para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

FABMS: 710 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

- 20 ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,41 (9H, s), 1,57–1,62 (2H, m), 1,76–1,80 (1H, m), 2,00–2,05 (1H, m), 2,70 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,34 (3H, s), 3,57 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$), 3,65 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$), 3,77 (6H, d, $J = 17,0\text{Hz}$), 4,12 (2H, d, $J = 7,1\text{Hz}$), 4,60 (2H, s), 4,81 (1H, br s), 5,02 (2H, s), 6,87 (1H, ddd, $J = 8,3, 2,5, 1,0\text{Hz}$), 6,92–7,00 (2H, m), 7,10–7,16 (2H, m), 7,23 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,28–7,52 (6H, m).

<Ejemplo 232>

- 25 6-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-3-t-butoxicarbonilamino-1-hexenilfosfonato de dietilo



- 30 Se enfrió rápidamente el metilenbisfosfonato de dietilo (940 mg) en THF (5 mL) hasta -78°C bajo una atmósfera de gas argón. A esta solución, se añadió una solución de 1,6 mol/L de n-BuL-hexano (2 mL) gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min, seguido de la adición gota a gota de una solución en THF (15 mL) del compuesto del Ejemplo 193 (1,58 g). Después de 3 horas, se añadió una solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (1,71 g).

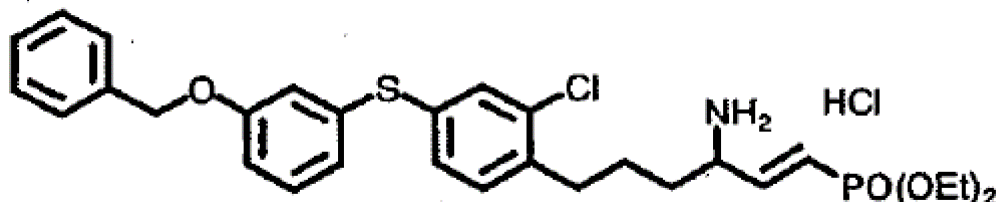
FABMS: 660 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

- 35 ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,29–1,33 (6H, m), 1,43 (9H, s), 1,54–1,68 (4H, m), 2,71–2,73 (2H, m), 4,03–4,11 (4H,

m), 4,32 (1H, br), 4,47 (1H, br), 5,03 (2H, s), 5,77 (1H, t, J = 17,7Hz), 6,60–6,71 (1H, m), 6,87–6,96 (3H, m), 7,09–7,15 (2H, m), 7,21–7,41 (7H, m).

<Ejemplo 233>

Hidrocloruro de 3-amino-6-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-1-hexenilfosfonato de dietilo



5

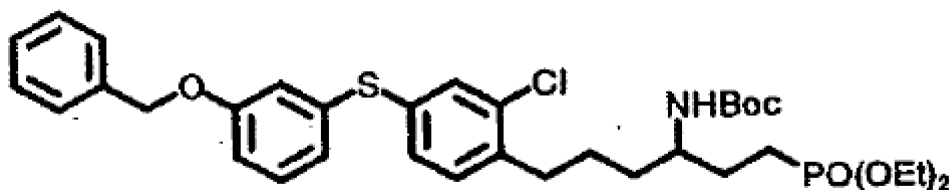
El compuesto del Ejemplo 232 (300 mg) se disolvió en metanol (10 mL) con 10% de ácido clorhídrico en un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 6 horas hasta temperatura ambiente y el disolvente se concentró. Esto dio como resultado el producto deseado en forma de un aceite incoloro (250 mg).

FABMS: 560 ([M+H]⁺).

10 ¹H-RMN (400Hz, DMSO-d₆) δ 1,16–1,22 (6H, m), 1,53–1,77 (4H, m), 2,68–2,69 (2H, m), 3,05 (1H, br), 3,94–4,07 (4H, m), 5,09 (2H, s), 6,13 (1H, t, J = 17,8Hz), 6,46–6,55 (1H, m), 6,89–7,00 (3H, m), 7,20–7,22 (1H, m), 7,29–7,41 (8H, m), 8,44 (3H, br s).

<Ejemplo 234>

6-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-3-t-butoxicarbonilaminohexilfosfonato de dietilo



15

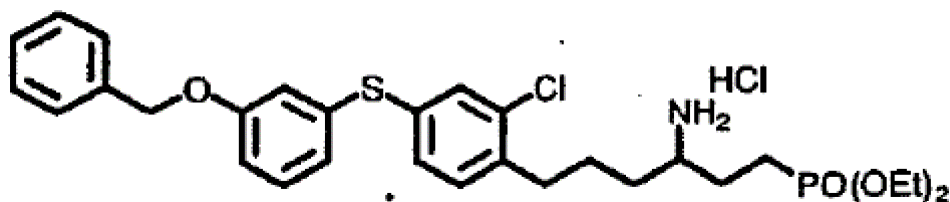
El compuesto del Ejemplo 232 se redujo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 125 para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

FABMS: 662 ([M+H]⁺).

20 ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1,32 (6H, t, J = 7,3Hz), 1,43 (9H, s), 1,46–1,82 (8H, m), 2,67–2,73 (2H, m), 3,62 (1H, br), 4,03 4,13 (4H, m), 4,32–4,34 (1H, br), 5,02 (2H, s), 6,86–6,95 (3H, m), 7,10–7,16 (2H, m), 7,23 (1H, t, J = 8,0Hz), 7,32–7,40 (6H, m).

<Ejemplo 235>

Hidrocloruro de 3-amino-6-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]hexilfosfonato de dietilo



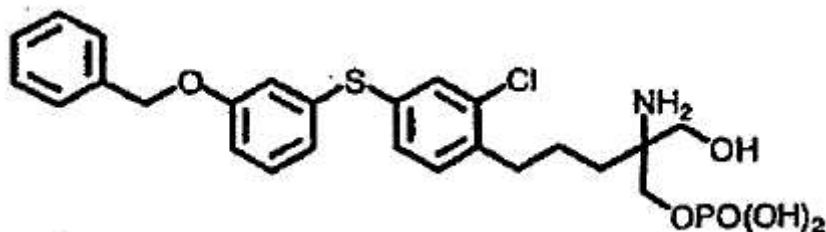
25 El compuesto del Ejemplo 234 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 233 para obtener el producto deseado en forma de un aceite marrón pálido.

FABMS: 562 ([M+H]⁺).

^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,21 (6H, t, J = 6,7Hz), 1,59–1,85 (8H, m), 2,67 (2H, br s), 3,15 (1H, br s), 3,91–4,01 (4H, m), 5,08 (2H, s), 6,88–6,99 (3H, m), 7,21–7,39 (9H, m), 8,08 (3H, br s).

<Ejemplo 236>

Monoéster de 2-amino-5-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-hidroximetilpentilfosfonato



5

A una solución en acetonitrilo (5 mL) del compuesto del Ejemplo 231 (500 mg), se añadió TMSI (0,5 mL) y la mezcla se agitó durante 3 horas. El disolvente se concentró y el residuo se purificó en una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el producto deseado en forma de un polvo incoloro (120 mg).

FABMS: 538 ($[M+H]^+$).

10 ^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,60 (4H, br s), 2,63 (2H, br s), 3,38–3,44 (2H, m), 3,72 (2H, br s), 5,08 (2H, s), 6,87–6,98 (3H, m), 7,20–7,38 (9H, m).

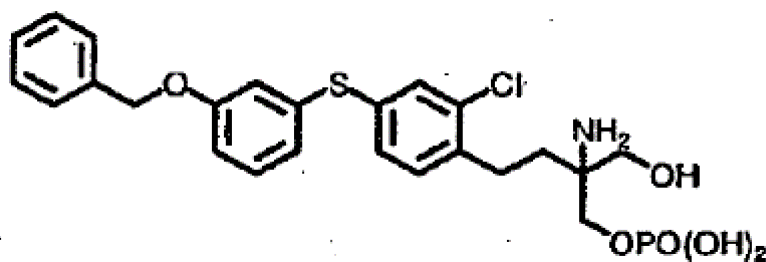
Análisis elemental (%): $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClNO}_6\text{SPH}_2\text{O}$

	C	H	N
Calc.:	54,00	5,62	2,52

15 Exp.:	54,10	5,37	2,62
----------	-------	------	------

<Ejemplo 237>

Monoéster de 2-amino-4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-hidroximetilbutilfosfonato



20 Usando el compuesto del Ejemplo 223, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 236 para obtener el producto deseado en forma de un polvo incoloro.

FABMS: 524 ($[M+H]^+$).

^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,77–1,78 (2H, m), 2,71–2,75 (2H, m), 3,50–3,58 (2H, m), 3,76–3,88 (2H, m), 5,08 (2H, s), 6,89 (1H, t, J = 7,3Hz), 6,96–6,99 (2H, m), 7,21–7,38 (9H, m)

Análisis elemental (%): $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClNO}_6\text{SP}$

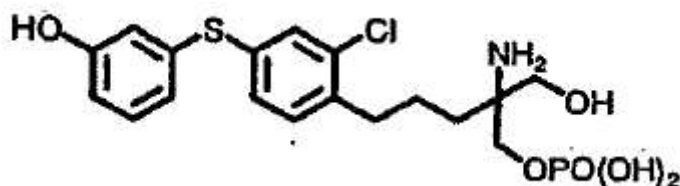
	C	H	N
25 Calc.:	55,01	5,19	2,67

Exp.:	54,94	5,26	2,77
-------	-------	------	------

p. f. = 200–202 °C

<Ejemplo 238>

Monoéster de 2-amino-5-[2-cloro-4-(3-hidroxifeniltio)fenil]-2-hidroximetilpentilfosfonato



En vez de un ambiente helado, el experimento del Ejemplo 236 se llevó a cabo a temperatura ambiente para dar el producto deseado en forma de un polvo incoloro.

5 FABMS: 448 ($[M+H]^+$).

^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,54–1,62 (4H, m), 2,51–2,73 (2H, m), 3,37–3,41 (2H, m), 3,57–3,75 (2H, m), 6,62 (1H, dd, $J = 8,0, 1,8\text{Hz}$), 6,67–6,68 (1H, m), 6,75 (1H, dd, $J = 8,6, 1,2\text{Hz}$), 7,15 (1H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,27 (1H, dd, $J = 8,0, 2,0\text{Hz}$), 7,34–7,36 (2H, m).

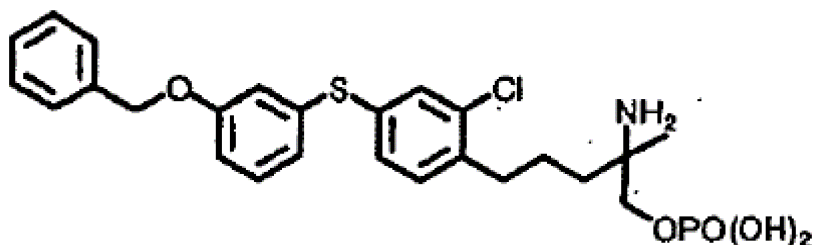
Análisis elemental: $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClNO}_6\text{SP} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$

10	C	H	N
Calc.:	47,32	5,29	3,07
Exp.:	47,06	5,07	3,07

p. f. = 180–182 °C.

<Ejemplo 239>

15 Monoéster de (+)-2-amino-5-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-metilpentilfosfonato



El compuesto del Ejemplo 229 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 236 para obtener el producto deseado en forma de un polvo incoloro.

HR-MS (FAB+): 522,1255 (–1,6 mmu).

20 ^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,12 (3H, s), 1,51–1,65 (4H, m), 2,64–2,70 (2H, m), 3,66 (2H, d, $J = 11\text{Hz}$), 5,09 (2H, s), 6,91 (1H, d, $J = 7,3\text{Hz}$), 6,97–7,01 (2H, m), 7,20–7,24 (1H, m), 7,30–7,42 (8H, m).

Análisis elemental (%): $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClNO}_5\text{PS} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$

	C	H	N	
	Calc.:	56,55	5,69	2,64
25	Exp.:	56.40	5.60	2.77

$[\alpha]^{22,6}_{\text{D}} +3,2^\circ (\text{C} = 7,0, \text{metanol})$.

p. f. = 207–210 °C.

<Ejemplo 240>

Monoéster de (–)-2-amino-5-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2 metilpentilfosfonato

30 Usando el compuesto del Ejemplo 228, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 236 para

obtener el producto deseado en forma de un polvo incoloro.

HR-MS (FAB+): 522,1277 (+0,6 mmu)

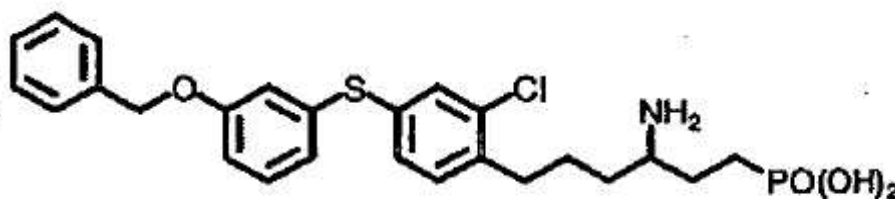
^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,12 (3H, s), 1,51–1,65 (4H, m), 2,63–2,70 (2H, m), 3,67 (2H, d, J = 12Hz), 5,09 (2H, s), 6,89–6,92 (1H, m), 6,96–7,01 (2H, m), 7,22–7,24 (1H, m), 7,32–7,42 (8H, m).

5 $[\alpha]^{23,4}_D$ (C = 1,0, metanol).

p. f. = 200–203 °C.

<Ejemplo 241>

Ácido 3-amino-6-(4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil)hexilfosfónico



10 Usando el compuesto del Ejemplo 234, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 236 para obtener el producto deseado en forma de un polvo incoloro.

FABMS: 506 ($[M+H]^+$).

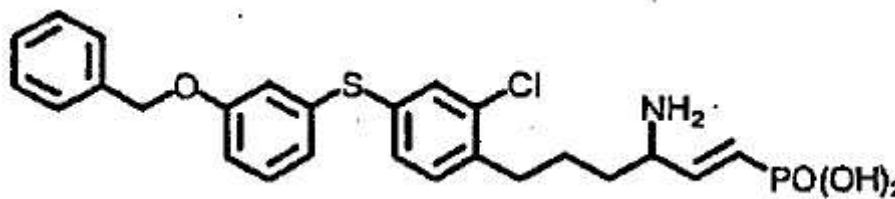
^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,56–3,72 (8H, m), 2,67 (2H, br s), 3,18 (1H, br.s), 5,08 (2H, s), 6,88–7,00 (3H, m), 7,21–7,40 (9H, m).

15 Análisis elemental (%): $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClNO}_9\text{PS} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$

	C	H	N
Calc.:	58,30	5,87	2,72
Exp.:	58,29	5,71	2,80

<Ejemplo 242>

20 Ácido 3-amino-6-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-1-hexenilfosfónico



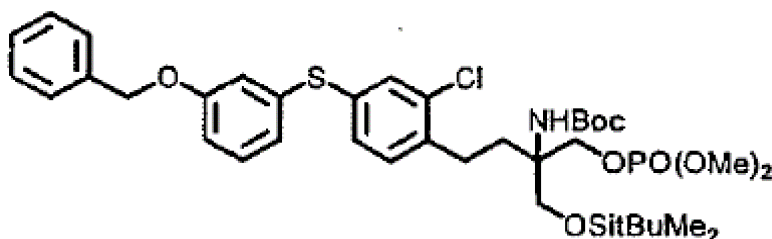
Usando el compuesto del Ejemplo 232, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 236 para obtener el producto deseado en forma de un polvo incoloro.

FABMS: 504 ($[M+H]^+$).

25 ^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,53–1,70 (4H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,83–3,99 (1H, m), 5,12 (2H, s), 6,03 (1H, t, J = 16,5Hz), 6,28 (1H, d,d,d, J = 16,5, 10,0, 7,3Hz), 6,89–7,01 (3H, m), 7,20–7,41 (9H, m).

<Ejemplo 243>

4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-t-butoxicarbonilamino-2-t-butildimetilsiloximetil-1-dimetoxifosforiloxibutano



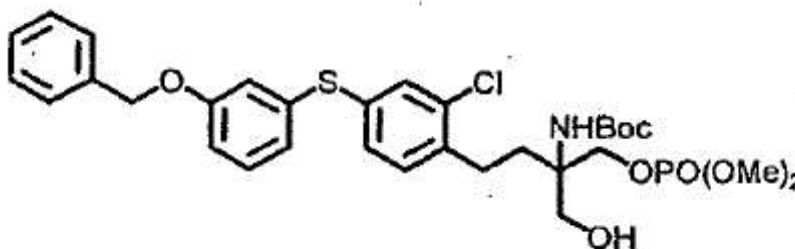
El compuesto del Ejemplo 126 se hizo reaccionar con t-BuMe₂SiCl de la misma manera que en el Ejemplo 191. El compuesto resultante se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 223 para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

5 FABMS: 766 ([M+H]⁺).

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 0,09 (6H, s), 0,91 (9H, s), 1,45 (9H, s), 1,86–1,98 (1H, m), 2,05–2,15 (1H, m), 2,72 (2H, t, J = 8,6Hz), 3,72 (2H, s), 3,78 (6H, d, J = 11,9Hz), 4,17–4,24 (2H, m), 4,78 (1H, br s), 5,02 (2H, s), 6,86–6,95 (3H, m), 7,21 (2H, s), 7,23 (1H, t, J = 7,3Hz), 7,31–7,41 (6H, m).

<Ejemplo 244>

10 4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-t-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-1-dimetoxifosforiloxibutano



15 A una solución en THF (30 mL) del compuesto del Ejemplo 243 (2,70 g), se añadió 1 mol/L de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (5 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la adición de agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2 : 1) para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro (2,30 g).

FABMS: 652 ([M+H]⁺).

20 ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1,45 (9H, s), 1,83–1,90 (1H, m), 2,09 2,17 (1H, m), 2,71 (2H, t, J = 8,6Hz), 3,71–3,77 (2H, m), 3,79 (6H, d, J = 11,0Hz), 4,04 (1H, br), 4,17–4,29 (2H, m), 5,00 (1H, br s), 5,02 (2H, s), 6,86–6,95 (3H, m), 7,14–7,15 (2H, m), 7,23 (1H, t, J = 7,3Hz), 7,31–7,39 (6H, m).

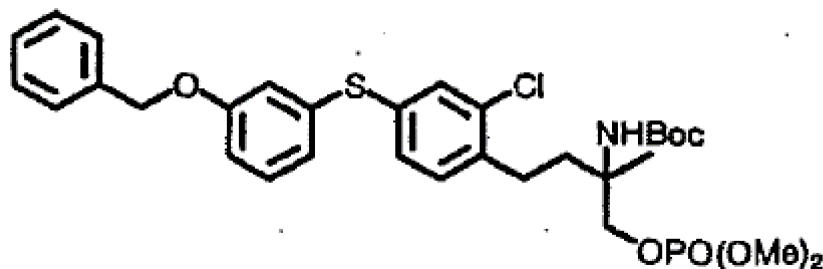
<Ejemplos 245 y 246>

(+) y (–)-4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-t-butoxicarbonilamino-2-t-butildimetilsiloximetil-1-dimetoxifosforiloxibutano

25 El compuesto del Ejemplo 244 se resolvió ópticamente por HPLC (Chiralpak AS-H, hexano : isopropanol = 8 : 2, longitud de onda de detección = UV 254 nm, velocidad de flujo = 1 mL/min). El aceite incoloro obtenido del primer eluato tenía una rotación óptica [α]_D²⁶ de –6,12° (C = 1,0, metanol) (Ejemplo 245), mientras que el aceite incoloro obtenido del segundo eluato tenía una rotación óptica [α]_D²⁷ de +5,79° (C = 1,0, metanol) (Ejemplo 246).

<Ejemplo 247>

30 (+)-4-(4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil)-2-t-butoxicarbonilamino-1-dimetoxifosforiloxi-2-metilbutano



Usando el compuesto del Ejemplo 213, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 223 para obtener el producto deseado en forma de un aceite marrón pálido.

FABMS: 636 ($[M+H]^+$).

- 5 ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,36 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,77–1,82 (1H, m), 2,05–2,15 (1H, m), 2,68–2,74 (2H, m), 3,78 (6H, d, $J = 11,0\text{Hz}$), 4,01–4,05 (1H, m), 4,21–4,25 (1H, m), 4,63 (1H, br), 5,02 (2H, s), 6,87–6,94 (3H, m), 7,23–7,27 (3H, m), 7,32–7,42 (6H, m).

<Ejemplo 248>

(–)-4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-tbutoxicarbonilamino-1-dimetoxifosforiloxi-2-metilbutano

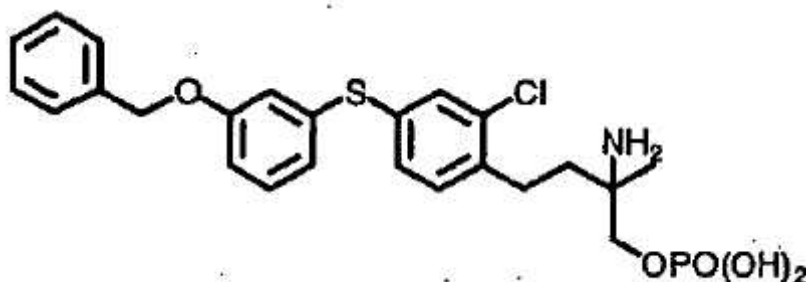
- 10 Usando el compuesto del Ejemplo 214, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 223 para obtener el producto deseado en forma de un aceite marrón pálido.

FABMS: 636 ($[M+H]^+$)

- 15 ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,36 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,74–1,82 (1H, m), 2,05–2,15 (1H, m), 2,66–2,76 (2H, m), 3,78 (6H, d, $J = 11,0\text{Hz}$), 4,01–4,05 (1H, m), 4,21–4,25 (1H, m), 4,63 (1H, br), 5,02 (2H, s), 6,86–6,95 (3H, m), 7,21–7,27 (3H, m), 7,31–7,41 (6H, m).

<Ejemplo 249>

Monoéster de (+)-2-amino-4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-metilbutilfosfonato



- 20 Usando el compuesto del Ejemplo 247, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 236 para obtener el producto deseado en forma de un polvo incoloro.

FABMS: 508 ($[M+H]^+$).

- 25 ^1H -RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ -TFA) δ 1,29 (3H, s), 1,72–1,84 (2H, m), 2,71 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 3,87 (1H, dd, $J = 4,9, 11,0\text{Hz}$), 3,93 (1H, dd, $J = 4,9, 11,0\text{Hz}$), 5,08 (2H, s), 6,91 (1H, d, $7,3\text{Hz}$), 6,96–7,01 (2H, m), 7,23 (1H, dd, $J = 1,8, 7,9\text{Hz}$), 7,29–7,40 (8H, min).

$[\alpha]^{25}_D +15,1$ ($C = 1,0$, 10% de TFA en DMSO).

Análisis elemental (%): $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClNO}_5\text{PS} \cdot 2/3 \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$

	C	H	N
Calc.:	52,10	4,78	2,40
Exp.:	52,29	4,75	2,68

<Ejemplo 250>

Monoéster de (-)-2-amino-4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-metilbutilfosfonato

Usando el compuesto del Ejemplo 248, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 236 para obtener el producto deseado en forma de un polvo incoloro.

5 FABMS: 508 ($[M+H]^+$).

1H -RMN (400MHz, DMSO-TFA) δ 1,29 (3H, s), 1,76–1,90 (2H, m), 2,71 (2H, t, J = 7,9Hz), 3,87 (1H, dd, J = 4,9, 11,0Hz), 3,93 (1H, dd, J = 4,9, 11,0Hz), 5,08 (2H, s), 6,90–7,01 (3H, m), 7,24 (1H, dd, J = 1,8, 7,9Hz), 7,29–7,40 (8H, m).

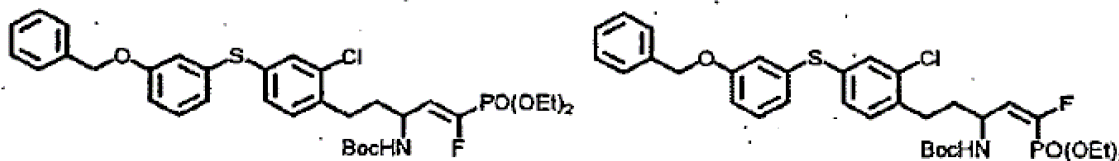
$[\alpha]^{26,3}_D = -12,6^\circ (C = 1,0, 10\% \text{ de TFA en DMSO})$.

10 Análisis elemental (%): $C_{24}H_{27}ClNO_5PS \cdot 1/2 H_2O$.

	C	H	N
Calc.:	55,76	5,46	2,71
Exp.:	55,77	5,19	2,97

<Ejemplos 251 y 252>

15 (Z)- y (E)-5-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-3-t-butoxicarbonilamino-1-fluoro-1-pentenilfosfonatos de dietilo



El compuesto del Ejemplo 1277 se oxidó de la misma manera que en el Ejemplo 193 para obtener un aldehído para usar en la posterior reacción. Mientras tanto, se añadió trimetilclorosilano (1,0 mL) a dibromofluorometilfosfato de dietilo (1,48 mL) en THF (75 mL) y la mezcla se enfrió hasta $-78^\circ C$. Posteriormente, se añadió 1,6 mol/L de n-butil-litio en hexano (11,3 mL) gota a gota y la mezcla se agitó durante 40 min. Posteriormente, el te aldehído obtenido con anterioridad (3,68 g) en THF (25,0 mL) se añadió gota a gota durante 10 min. La mezcla se dejó calentar hasta $0^\circ C$ y se agitó durante 5 horas. Después de la adición de cloruro de amonio acuoso, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo luego se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó en una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 10 : 1 a 1 : 1). Como resultado, la forma Z se obtuvo del primer eluato as en forma de un aceite amarillo (1,70 g) y la forma E se obtuvo del segundo eluato en forma de un aceite amarillo (667 mg).

Forma Z: Ejemplo 251

FABMS: 664 ($[M+H]^+$).

30 1H -RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,31–1,38 (6H, m), 1,43 (9H, s), 1,88–2,00 (2H, m), 2,69–2,83 (2H, m), 4,13–4,22 (4H, m), 4,80–4,90 (1H, m), 5,02 (2H, s), 5,15–5,30 (1H, br), 6,08–6,30 (1H, m), 6,87–6,88 (1H, m), 6,90–6,95 (2H, m), 7,11–7,15 (2H, m), 7,22 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,31–7,39 (6H, m).

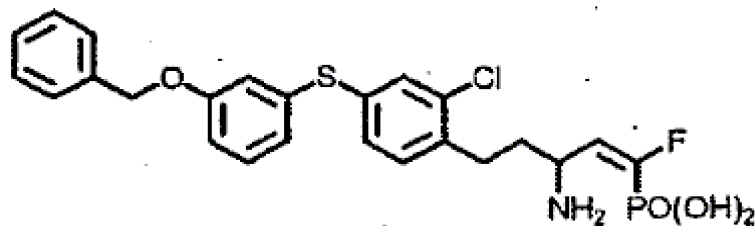
Forma E: Ejemplo 252

FABMS: 663 ($[M]^+$).

35 1H -RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,34–1,36 (6H, m), 1,44 (9H, s), 1,82–1,88 (2H, m), 2,71–2,78 (2H, m), 4,15–4,23 (4H, m), 4,60–4,65 (2H, m), 5,02 (2H, s), 5,80–6,00 (1H, m), 6,89 (1H, dd, J = 1,4, 7,9Hz), 6,93–6,95 (2H, m), 7,11–7,17 (2H, m), 7,23 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,31–7,41 (6H, m).

<Ejemplo 253>

Ácido (Z)-3-amino-5-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-1-fluoro-1-pentenilfosfónico



Usando el compuesto del Ejemplo 251, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 236 para obtener el producto deseado en forma de un polvo incoloro.

FABMS: 508 ($[M+H]^+$).

- 5 ^1H -RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,8–1,98 (2H, m), 2,69 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 4,19 (1H, br), 5,08 (2H, s), 5,47–5,62 (1H, m), 6,90 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 6,97–6,99 (2H, m), 7,20 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,29–7,40 (8H, m), 8,67 (2H, br).

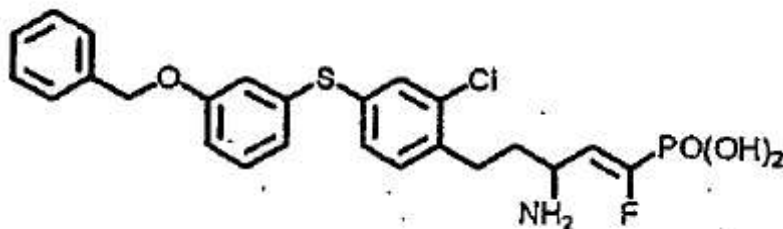
p. f. = 285–288 °C.

Análisis elemental (%): $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{ClFNO}_4\text{PS} \cdot 13/10 \text{H}_2\text{O}$

	C	H	N
10 Calc.:	54,25	5,05	2,64
Exp.:	54,54	5,49	2,44

<Ejemplo 254>

Ácido (E)-3-amino-5-(4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil)-1-fluoro-1-pentenilfosfónico



- 15 Usando el compuesto del Ejemplo 252, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 236 para obtener el producto deseado en forma de un polvo incoloro.

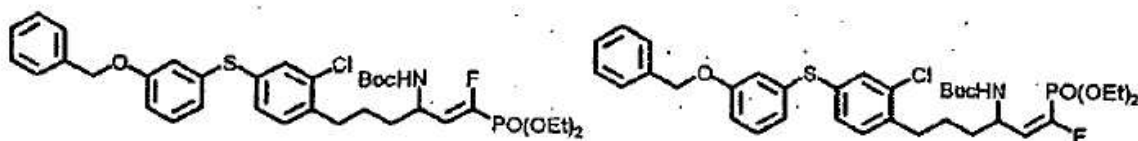
FABMS: 508 ($[M+H]^+$)

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,7–1,91 (1H, m), 1,91–2,02 (1H, m), 2,58–2,70 (2H, m), 3,84–3,98 (1H, m), 5,08 (2H, s), 5,43–5,62 (1H, m), 6,90 (1H, m), 6,95–6,99 (2H, m), 7,1–7,38 (9H, m), 8,68 (2H, br).

- 20 p. f. = 288–290 °C.

<Ejemplos 255 y 256>

(Z)- y (E)-6-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil-3-t-butoxicarbonilamino-1-fluoro-1-hexenilfosfonatos de dietilo



- 25 El compuesto del Ejemplo 193 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplos 251 y 252 para obtener la forma Z (Ejemplo 255) y la forma E (Ejemplo 256) deseadas, respectivamente. Cada producto se obtuvo en forma de un aceite amarillo.

Forma Z: Ejemplo 255

FABMS: 678 ([M+H]⁺).

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1,31–1,37 (6H, m), 1,41 (9H, s), 1,61–1,71 (4H, m), 2,73 (2H, m), 4,10–4,18 (4H, m), 4,84 (1H, br), 5,02 (2H, s), 5,06–5,15 (1H, m), 6,01–6,19 (1H, m), 6,87 (1H, dd, J = 1,2, 9,7Hz), 6,91–6,94 (2H, m), 7,12–7,16 (2H, m), 7,22 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,30–7,39 (6H, m).

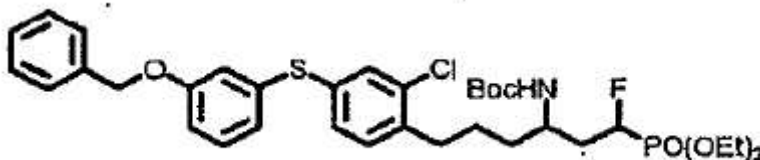
Forma E: Ejemplo 256

FABMS: 678 ([M+H]⁺).

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1,32–1,37 (6H, m), 1,43 (9H, s), 1,61–1,66 (4H, m), 2,72 (2H, t, J = 7,3Hz), 4,11–4,17 (4H, m), 4,50–4,60 (2H, m), 5,02 (2H, s), 5,73–5,90 (1H, m), 6,86–6,89 (1H, m), 6,92–6,96 (2H, m), 7,10 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,13 (1H, dd, J = 1,2, 7,9Hz), 7,23 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,31–7,40 (6H, m).

<Ejemplo 257>

6-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-3-tbutoxicarbonilamino-1-fluorohexilfosfonato de dietilo



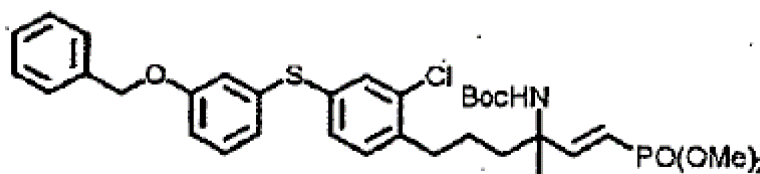
Usando los compuestos de los Ejemplos 255 y 256, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 123 para obtener el producto deseado en forma de un aceite amarillo.

FABES: 679 ([M+H]⁺).

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1,35 (6H, s), 1,43 (9H, s), 1,49–1,57 (2H, m), 1,58–1,75 (4H, m), 2,65–2,80 (2H, m), 3,82–3,94 (1H, m), 4,20 (4H, q, J = 7,3Hz), 4,35–4,55 (1H, m), 4,74–4,94 (1H, m), 5,02 (2H, s), 6,87–6,99 (1H, m), 6,92–6,95 (2H, m), 7,11–7,17 (2H, m), 7,23 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,32–7,43 (6H, m).

<Ejemplo 258>

6-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-3-t-butoxicarbonilamino-3-metil-1-hexenilfosfonato de dimetilo

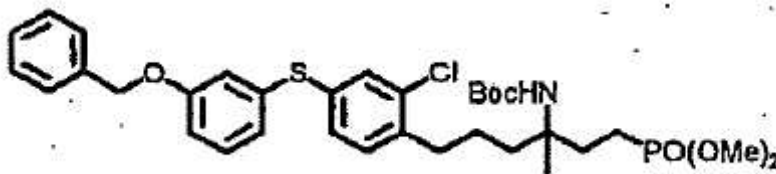


De acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 229, el compuesto del Ejemplo 226 se hizo reaccionar para formar un producto de Boc y, según el mismo procedimiento que en el Ejemplo 193, el producto se oxidó en un aldehído. Posteriormente, usando metilenbisfosfonato de metilo, se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 232 para dar el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido. FABMS: 646 ([M+H]⁺).

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1,36 (3H, s), 1,40 (9H, s), 1,54–1,64 (2H, m), 1,67–1,70 (1H, m), 1,82–1,92 (1H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,9Hz), 3,72 (6H, d, J = 11,0Hz), 4,55 (1H, br), 5,02 (2H, s), 5,62 (1H, dd, J = 17,1, 18,3Hz), 6,75 (1H, dd, J = 17,1, 22,6Hz), 6,80–6,89 (1H, m), 6,93–6,96 (2H, m), 7,10 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,15 (1H, dd, J = 1,8, 7,9Hz), 7,23 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,31–7,41 (6H, m).

<Ejemplo 259>

6-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-3-t-butoxicarbonilamino-3-metilhexilfosfonato de dimetilo



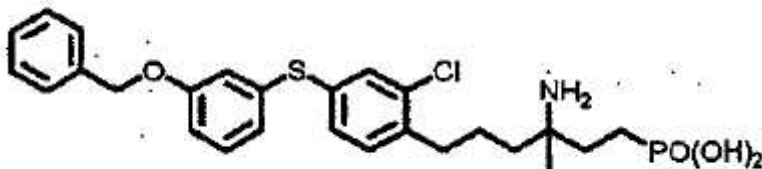
El compuesto del Ejemplo 258 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 123 para obtener el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido.

FABMS: 648 ([M+H]⁺).

- 5 ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1,13 (3H, s), 1,41 (9H, s), 1,50–1,60 (2H, m), 1,65–1,86 (4H, m), 2,02–2,08 (2H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,73 (6H, d, J = 11,0Hz), 4,32 (1H, br), 5,01 (2H, s), 6,87 (1H, dd, J = 2,4, 8,5Hz), 6,91–6,95 (2H, m), 7,11 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,14 (1H, dd, J = 1,8, 7,9Hz), 7,22 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,31–7,40 (6H, m).

<Ejemplo 260>

Ácido 3-amino-6-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-3metilhexilfosfónico



10

El compuesto del Ejemplo 259 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 236 para obtener el producto deseado en forma de un polvo incoloro.

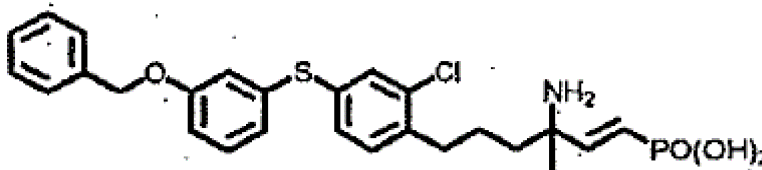
FABMS: 520 ([M+H]⁺).

- 15 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,16 (3H, s), 1,20 (2H, br), 1,501,60 (6H, m), 1,73 (2H, t, J = 7,3Hz), 2,65–2,70 (2H, m), 5,07 (2H, s), 6,89 (1H, d, J = 7,4Hz), 6,94–6,98 (2H, m), 7,21–7,22 (1H, m), 7,31–7,37 (8H, m)

p. f. = 195–197 °C.

<Ejemplo 261>

Ácido 3-amino-6-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-3-metil-1-hexenilfosfónico



- 20 El compuesto del Ejemplo 258 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 236 para obtener el producto deseado en forma de un polvo incoloro.

FABMS: 518 ([M+H]⁺).

- 25 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (3H, s), 1,39–1,57 (2H, m), 1,65–1,79 (2H, m), 2,52–2,70 (2H, m), 5,05 (2H, s), 5,77–5,94 (1H, m), 6,08–6,26 (1H, m), 6,85 (1H, d, J = 6,7Hz), 6,91–6,99 (2H, m), 7,10–7,42 (9H, m), 8,39–9,20 (2H, br).

p. f. = 243–245 °C.

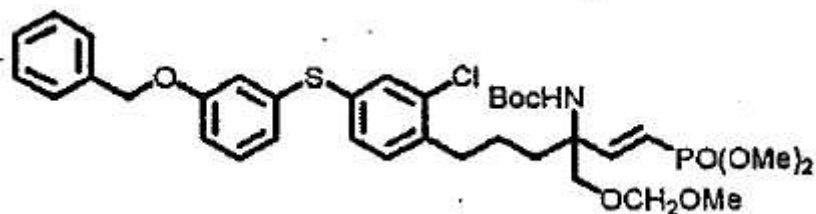
Análisis elemental (%): C₂₆H₂₉ClFNO₄PSH₂O

	C	H	N
Calc.:	58,26	5,83	2,61

Exp.: 57,80 5,31 2,74

<Ejemplo 262>

6-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-3-t-butoxicarbonilamino-3-metoximetiloximetil-lhexenilfosfonato de dimetilo



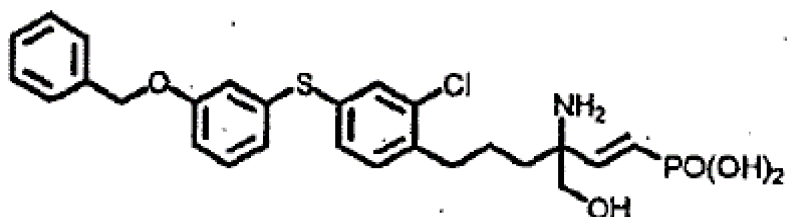
- 5 El compuesto del Ejemplo 222 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 232 para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

FABMS: 706 ([M+H]⁺).

- 10 ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1,41 (9H, s), 1,56–1,69 (2H, m), 1,75–1,90 (1H, m), 1,93–3,99 (1H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,9Hz), 3,33 (3H, s), 3,60–3,63 (2H, m), 3,71 (6H, d, J = 11,0Hz), 4,55 (2H, s), 4,88 (1H, br), 5,02 (2H, s), 5,70 (1H, dd, J = 17,7, 18,4Hz), 6,75 (1H, dd, J = 17,7, 23,2Hz), 6,87 (1H, dd, J = 2,4, 9,2Hz), 6,92–6,96 (2H, m), 7,10 (1H, d, J = 7,9), 7,14 (1H, dd, J = 1,8, 7,9Hz), 7,23 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,30–7,41 (6H, m).

<Ejemplo 263>

Ácido 3-amino-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-3-hidroximetil-1-hexenilfosfónico



- 15 El compuesto del Ejemplo 262 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 236 para obtener el producto deseado en forma de un polvo incoloro.

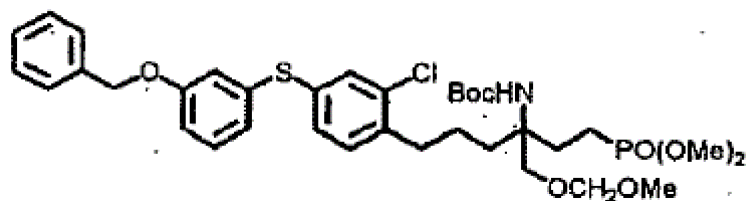
FABMS: 534 ([M+H]⁺).

- 20 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,46–1,74 (4H, m), 2,57–2,61 (2H, m), 3,41–3,52 (2H, m), 5,07 (2H, s), 5,87–5,96 (1H, m), 6,03–6,16 (1H, m), 6,87 (1H, d, J = 7,3Hz), 6,95–6,97 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 9,0Hz), 7,27–7,39 (8H, m), 7,81–8,83 (2H, br).

p. f. = 243–246 °C.

<Ejemplo 264>

6-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-3-t-butoxicarbonilamino-3-metoximetiloximetilhexilfosfonato de dimetilo



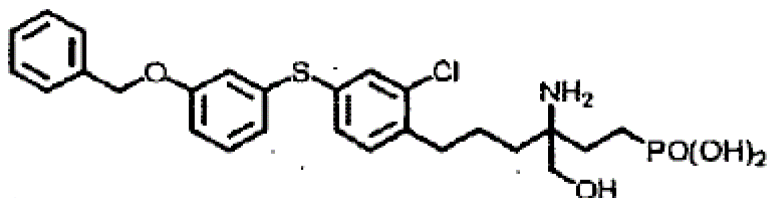
- 25 El compuesto del Ejemplo 262 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 123 para obtener el producto deseado en forma de un polvo incoloro.

FABMS: 708 ([M+H]⁺).

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,41 (9H, s), 1,51–1,67 (2H, m), 1,70–2,05 (6H, m), 2,68 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 3,33 (3H, s), 3,47–3,53 (2H, m), 3,73 (6H, d, $J = 11,0\text{Hz}$), 4,58 (2H, s), 4,61 (1H, br), 5,02 (2H, s), 6,88 (1H, dd, $J = 1,8, 7,9\text{Hz}$), 6,92–6,96 (2H, m), 7,11 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,14 (1H, dd, $J = 1,8, 7,9\text{Hz}$), 7,23 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,30–7,41 (6H, m).

<Ejemplo 265>

- 5 Ácido 3-amino-(4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil)-3-hidroxi metilhexilfosfónico



El compuesto del Ejemplo 264 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 236 para obtener el producto deseado en forma de un polvo incoloro.

FABMS: 536 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

- 10 ^1H -RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,36–1,73 (8H, m), 2,60–2,68 (2H, m), 3,31–3,40 (2H, m), 5,07 (2H, s), 6,88 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 6,96–6,98 (2H, m), 7,20–7,40 (9H, m), 7,94–8,94 (2H, br).

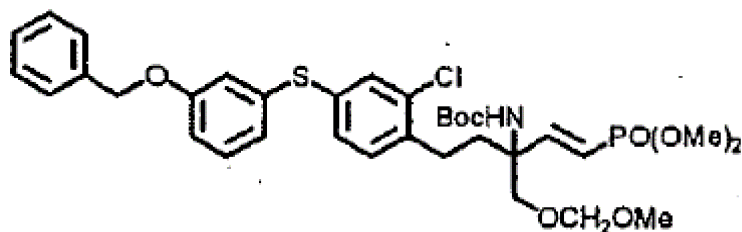
p. f. = 193–196 °C.

Análisis elemental (%): $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClNO}_5\text{PS} \cdot \text{H}_2\text{O}$

	C	H	N
15 Calc.:	56,36	6,00	2,53
Exp.:	56,18	5,61	2,51

<Ejemplo 266>

- 5-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-3-t-butoxicarbonilfosfonato de dimetilo



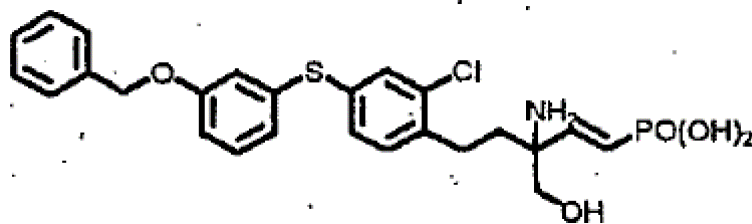
- 20 De acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 193, el compuesto del Ejemplo 219 se oxidó y, según el mismo procedimiento que en el Ejemplo 232, el producto se hizo reaccionar con metileno bisfosfonato de metilo para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

FABMS: 692 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

- 25 ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,45 (9H, s), 2,10–2,17 (2H, m), 2,66 2,73 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,67–3,78 (2H, m), 3,73 (6H, d, $J = 11,0\text{Hz}$), 4,63 (2H, s), 4,80–4,85 (1H, br), 5,02 (2H, s), 5,78 (1H, dd, $J = 17,8, 18,3\text{Hz}$), 6,82 (1H, dd, $J = 17,8, 24,2\text{Hz}$), 6,87–6,95 (3H, m), 7,12–7,13 (2H, m), 7,23 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,30–7,41 (6H, m).

<Ejemplo 267>

- Ácido 3-amino-5-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-3-hidroxi metil-1-pentenilfosfónico



El compuesto del Ejemplo 266 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 236 para obtener el producto deseado en forma de un polvo incoloro.

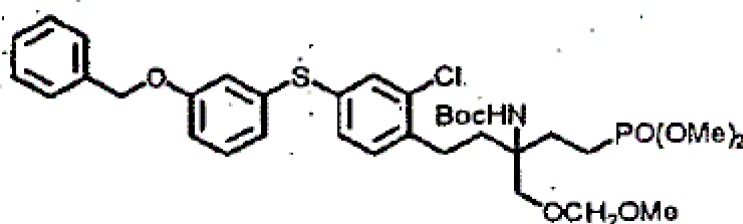
FASMS: 520 ([M+H]⁺)

- 5 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,76–1,98 (2H, br), 2,50–2,72 (2H, br), 3,47–3,70 (3H, m), 5,05 (2H, s), 6,03–6,11 (1H, m), 6,21–6,33 (1H, m), 6,85 (1H, d, J = 7,4Hz), 6,94 (2H, m), 7,15–7,36 (9H, m), 8,74 (2H, br s)

p. f. = 245–248 °C.

<Ejemplo 268>

5-[4-(3-benciloxifenil)-2-clorofenil]-3-t-butoxicarbonilamino-3-metoximetiloximetilpentilfosfonato de dimetilo



10

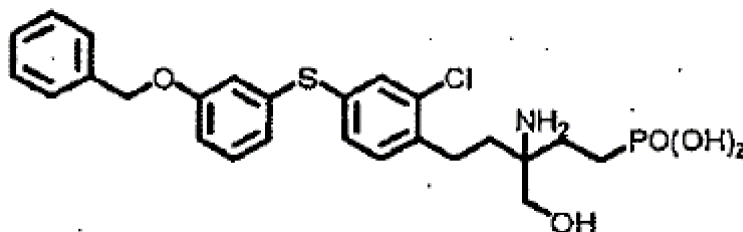
El compuesto del Ejemplo 266 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 123 para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

FABMS: 694 ([M+H]⁺).

- 15 ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1,44 (9H, s), 1,54–1,60 (2H, m), 1,82–1,87 (2H, m), 1,98–2,05 (2H, m), 2,67–2,70 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,58–3,64 (2H, m), 3,74 (6H, d, J = 11,0Hz), 4,64 (2H, s), 4,74 (1H, br), 5,02 (2H, s), 6,87 (1H, dd, J = 1,8, 7,9Hz), 6,91–6,95 (2H, m), 7,10–7,15 (2H, m), 7,23 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,31–7,41 (6H, m).

<Ejemplo 269>

Ácido 3-amino-5-[4-(3-benciloxifenil)-2-clorofenil]-3-hidroximetilpentilfosfónico



- 20 El compuesto del Ejemplo 268 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 236 para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

FABMS: 522 ([M+H]⁺).

- 25 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,45–1,58 (2H, m), 1,69–1,91 (4H, m), 2,58–2,72 (2H, m), 3,10–3,75 (2H, br), 5,07 (2H, s), 6,88 (1H, d, J = 7,3Hz), 6,96–6,99 (2H, m), 7,21 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,27–7,40 (8H, m), 7,93–9,02 (2H, br).

p. f. = 205–208 °C.

Análisis elemental (%): $C_{25}H_{29}ClNO_5PS \cdot H_2O$

	C	H	N
Calc.:	55,60	5,79	2,59
Exp.:	55,21	5,40	2,68

5 <Ejemplo 270>

Monoéster de (+)-2-amino-4-(4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-hidroximetilbutilfosfonato ((+)-Ejemplo 237)

El Ejemplo 245 (250 mg) se disolvió en una solución de ácido clorhídrico al 10%-metanol (10 mL) y la mezcla se dejó reposar durante la noche. Posteriormente, el disolvente se eliminó por destilación y el residuo se disolvió en acetato de etilo, seguido de la adición de trietilamina para ajustar el pH a 7. El hidrocloreto de trietilamina cristalizado se separó por filtración y se lavó con acetato de etilo. El solvente se eliminó por destilación para dar un producto libre de Boc en forma de un aceite incoloro (250 mg). Este producto se disolvió en acetonitrilo (5 mL) mientras la solución se enfriaba rápidamente en un baño de hielo. A esta solución, se añadió yoduro de trimetilsililo (26,7 mL) y la mezcla se agitó durante 30 min a la misma temperatura. Posteriormente, el disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (cromatografía de sílice en fase inversa, agua : acetonitrilo = 9 : 1 a 6 : 1 a 3 : 1 a 1 : 1 a sólo acetonitrilo) para dar el producto deseado en forma de un polvo incoloro (97 mg).

$[\alpha]^{25}_D = +2,77$ (C = 1,00, DMSO)

FABMS: 524 ($[M+H]^+$)

1H -RMN (400MHz, DMSO + TFA) δ 1,78–1,85 (2H, m), 2,78–2,80 (2H, m), 3,56 (1H, d, J = 11,0Hz), 3,61 (1H, d, J = 11,0Hz), 3,97 (2H, d, J = 5,5Hz), 5,08 (2H, s), 6,87–6,98 (3H, m), 7,20–7,38 (9H, m).

Análisis elemental (%): $C_{24}H_{27}ClHO_5PS \cdot H_2O$

	C	H	N
Calc.:	53,56	5,25	2,60
Exp.:	53,21	5,25	2,41

25 <Ejemplo 271>

Monoéster del ácido (–)-2-amino-4-(4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-hidroximetilbutilfosfónico

((–)-Ejemplo 237) Usando el compuesto del Ejemplo 246, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 270 para obtener el producto deseado en forma de un polvo incoloro.

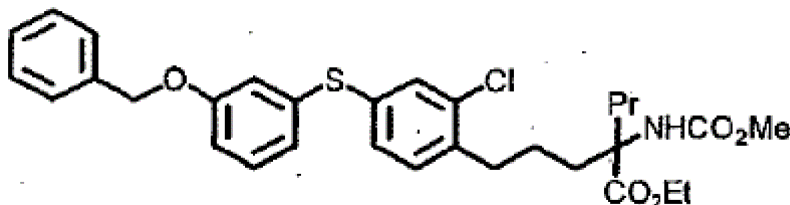
$[\alpha]^{25}_D = 2,61$ (C = 1,00, DMSO).

30 FABMS: 524 ($[M+H]^+$)

1H -RMN (400MHz, DMSO + TFA) δ 1,76–1,85 (2H, m), 2,68–2,78 (2H, m), 3,57 (1H, d, J = 11,0Hz), 3,60 (1H, d, J = 11,0Hz), 3,97 (2H, d, J = 5,5Hz), 5,08 (2H, s), 6,87–6,98 (3H, m), 7,20–7,38 (9H, m).

<Ejemplo 272>

5-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-metoxycarbonilamino-2-propilpentanoato de etilo



35

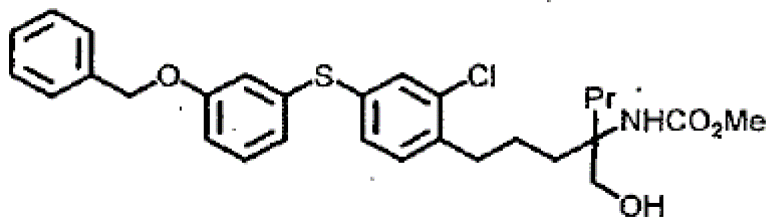
Usando propilmalonato de dietilo, el compuesto del Ejemplo de referencia 252 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 194 para obtener 5-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-etoxycarbonil-2-propilpentanoato de etilo en forma de un aceite amarillo. Este producto se hidrolizó como en el Ejemplo 198 para obtener un semiéster. El semiéster se trató de la misma manera que en el Ejemplo 202 para obtener el producto

deseado en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 0,87 (3H, t, J = 7,3Hz), 0,89–1,02 (1H, m), 1,24 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,23–1,33 (2H, m), 1,52–1,78 (3H, m), 2,24–2,40 (2H, m), 2,63–2,68 (2H, m), 3,62 (3H, s), 4,17–4,22 (2H, m), 5,02 (2H, s), 5,79 (1H, br s), 6,85–6,94 (3H, m), 7,09 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,14 (1H, dd, J = 1,8, 7,9Hz), 7,22 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,29–7,43 (6H, m).

<Ejemplo 273>

5-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-metoxycarbonilamino-2-propilpentan-1-ol



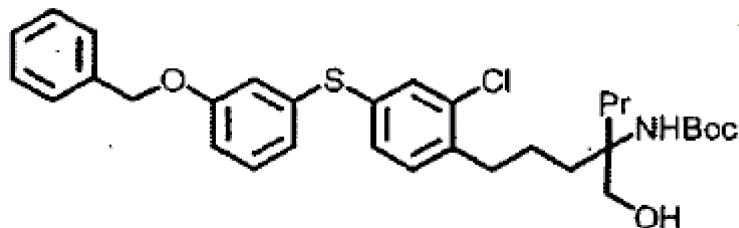
Usando el compuesto del Ejemplo 272, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 76 para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

FABMS: 528 ([M+H]⁺).

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 0,90 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,15–1,35 (2H, m), 1,48–1,69 (6H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,62 (3H, s), 3,70 (2H, s), 4,71 (1H, br s), 5,01 (2H, s), 6,85–6,94 (3H, m), 7,12–7,24 (3H, m), 7,31–7,40 (6H, m).

<Ejemplo 274>

5-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-tbutoxycarbonilamino-2-propilpentan-1-ol



Usando el compuesto del Ejemplo 273, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 226 para sintetizar 2-amino-5-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-propilpentan-1-ol. Como en el Ejemplo 229, el producto se hizo reaccionar para formar un producto Boc, obteniendo así el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 0,90 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,15–1,35 (2H, m), 1,42 (9H, s), 1,48–1,73 (6H, m), 2,70 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,63–3,66 (2H, m), 4,51 (1H, br s), 5,02 (2H, s), 6,86–6,95 (3H, m), 7,12–7,24 (3H, m), 7,33–7,41 (6H, m)

<Ejemplos 275 y 276>

(+) y (-)-5-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-t-butoxycarbonilamino-2-propilpentan-1-oles

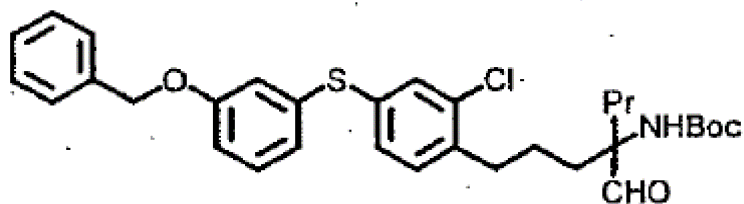
El compuesto del Ejemplo 274 se resolvió ópticamente por HPLC (Chiralpak OD-H, hexano : etanol = 97 : 3, longitud de onda de detección = UV 254 nm, velocidad de flujo = 3 mL/min). Los productos deseados se obtuvieron del primer eluato (Ejemplo 275) y el segundo eluato (Ejemplo 276), respectivamente, cada uno en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo 275 [α]_D²⁵ -10,2°(C = 1,03, CHCl₃)

Ejemplo 276 [α]_D²³ +9,48°(C = 1,16, CHCl₃).

<Ejemplo 277>

5-(4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil)-2-tbutoxycarbonilamino-2-propilpentanal

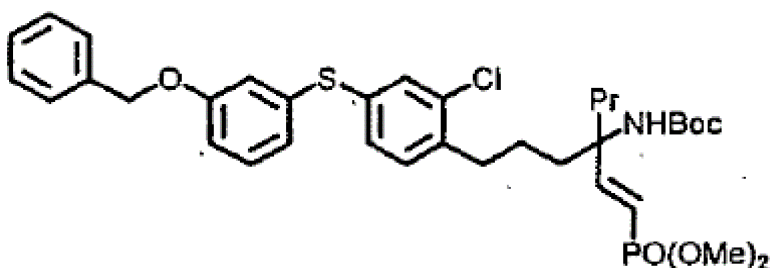


Usando el compuesto del Ejemplo 274, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 193 para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

5 ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 0,88 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 1,03–1,37 (2H, m), 1,42 (9H, s), 1,48–1,77 (4H, m), 2,02–2,25 (2H, m), 2,65–2,70 (2H, m), 5,02 (2H, s), 5,27 (1H, br s), 6,86–6,94 (3H, m), 7,07–7,14 (2H, m), 7,23 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,30–7,41 (6H, m), 9,23 (1H, s)

<Ejemplo 278>

6-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-3-t-butoxicarbonilamino-3-propil-1-hexenilfosfonato de dimetilo



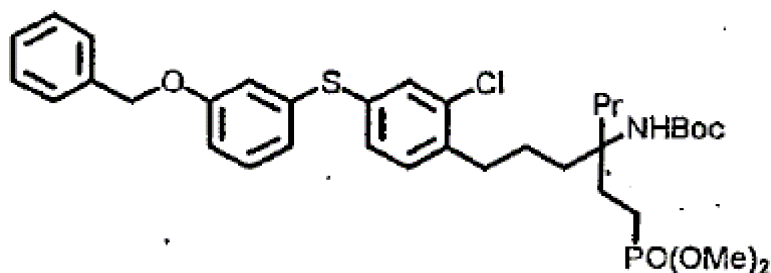
10 Como en el Ejemplo 232, el compuesto del Ejemplo 277 se hizo reaccionar con metilénbifosfonato de metilo para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

FABMS: 67,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

15 ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 0,88 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 1,17–1,23 (2H, m), 1,40 (9H, m), 1,51–1,87 (6H, m), 2,68 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 3,69 (3H, d, $J = 11,0\text{Hz}$), 3,70 (1H, d, $J = 11,0\text{Hz}$), 4,47 (1H, br), 5,02 (2H, s), 5,59 (1H, t, $J = 17,7\text{Hz}$), 6,65 (1H, dd, $J = 23,3, 17,1\text{Hz}$), 6,86–6,89 (3H, m), 7,09–7,15 (2H, m), 7,23 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,31–7,41 (6H, m).

<Ejemplo 279>

6-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-3-t-butoxicarbonilamino-3-propilhexilfosfonato de dimetilo



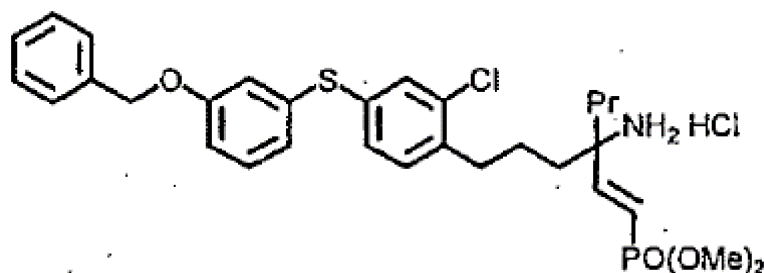
20 Usando el compuesto del Ejemplo 278, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 123 para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

FABMS: 676 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 0,88 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 1,15–1,28 (2H, m), 1,40 (9H, m), 1,51–2,02 (10H, m), 2,67 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 3,72 (6H, d, $J = 11,0\text{Hz}$), 4,13 (1H, br), 5,02 (2H, s), 6,87–6,95 (3H, m), 7,10–7,25 (3H, m), 7,32–7,39 (6H, m).

25 <Ejemplo 280>

Hidrocloreto de 3-amino-6-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-3-propil-1-hexenilfosfonato de dimetilo



Usando el compuesto del Ejemplo 278, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 233 para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

FABMS: 574 ($[M+H]^+$).

- 5 ^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 0,85 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,15–1,28 (2H, m), 1,53–1,76 (6H, m), 2,66 (2H, t, J = 7,9Hz), 3,59 (3H, d, J = 11,0Hz), 3,62 (3H, d, J = 11,0Hz), 5,08 (2H, s), 6,00 (1H, t, J = 17,7Hz), 6,57 (1H, dd, J = 23,8, 17,7Hz), 6,89–7,00 (3H, m), 7,22–7,41 (9H, m), 8,47 (3H, br s)

<Ejemplos 281 y 282>

Hidrocloruros de (+)- y (-)-3-amino-6-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-3-propil-1-hexenilfosfonato de dimetilo

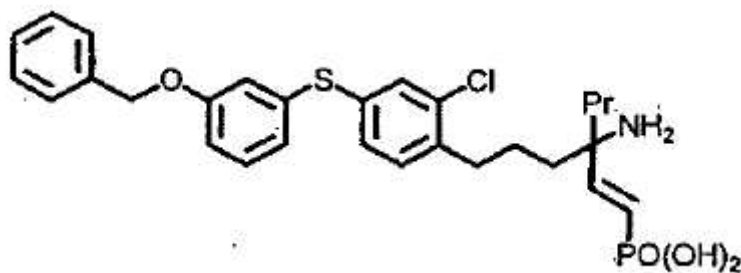
- 10 Usando el compuesto del Ejemplo 275, los mismos procedimientos que en los Ejemplos 277, 278 y 280 se realizaron secuencialmente para obtener el producto deseado en forma de un compuesto amorfo amarillo pálido.

($[\alpha]^{28,2}_D +2,9^\circ$ (C = 1,0, MeOH)) (Ejemplo 281). Por otra parte, usando el compuesto del Ejemplo 276, se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 281 para obtener el producto deseado en forma de un compuesto amorfo amarillo pálido

- 15 ($[\alpha]^{28}_D -1,9^\circ$ (C = 1,0, MeON)) (Ejemplo 282).

<Ejemplo 283>

Ácido 3-amino-6-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-3-propil-1-hexenilfosfónico



- 20 Usando el compuesto del Ejemplo 278, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 236 para obtener el producto deseado en forma de un polvo incoloro.

FABMS: 546 ($[M+H]^+$).

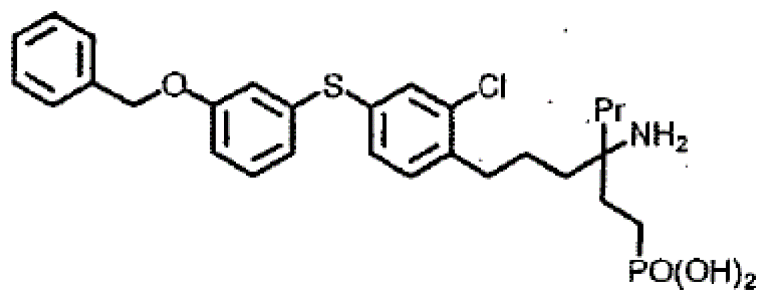
^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 0,85 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,19–1,21 (2H, m), 1,51–1,69 (6H, s), 2,67 (2H, t, J = 7,9Hz), 5,08 (2H, s), 5,87 (1H, dd, J = 17,7, 15,2Hz), 6,32 (1H, dd, J = 23,8, 17,7Hz), 6,88–7,00 (3H, m), 7,22–7,41 (9H, m).

Análisis elemental (%): $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClNO}_4\text{PS} \cdot 2/3 \text{H}_2\text{O}$

- | | C | H | N |
|--------|-------|------|------|
| Calc.: | 60,26 | 6,20 | 2,51 |
| Exp.: | 60,11 | 5,91 | 2,32 |

<Ejemplo 284>

Ácido 3-amino-6-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-3-propilhexilfosfónico



Usando el compuesto del Ejemplo 279, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 236 para obtener el producto deseado en forma de un polvo incoloro.

FABMS: 548 ($[M+H]^+$).

- 5 ^1H -RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,85 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 1,18–1,21 (2H, m), 1,42–1,54 (8H, m), 1,68–1,74 (2H, m), 2,67 (2H, br s), 5,08 (2H, s), 6,88–7,00 (3H, m), 7,22–7,41 (9H, s).

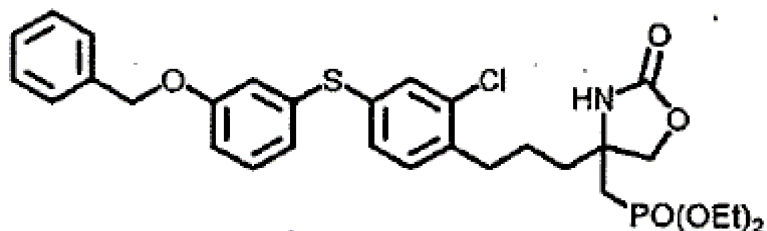
Análisis elemental (%): $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{ClNO}_4\text{PS} \cdot \text{H}_2\text{O}$

	C	H	N
Calc.:	59,41	6,59	1,83
10 Exp.:	59,05	6,14	2,29

p. f.: 197–199 °C.

<Ejemplo 285>

4-[4-(3-benzyloxyfeniltio)-2-clorofenil]propil-4-etoxifosforilmetil-2-oxazolidinona



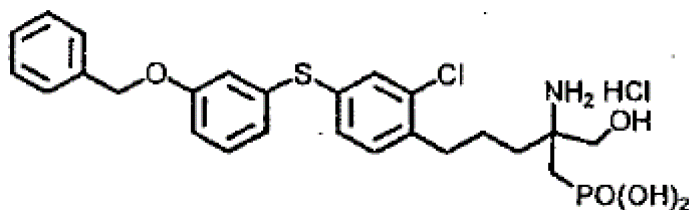
- 15 El compuesto del Ejemplo 188 (330 mg) se disolvió en trietilfosfito (120 μL) y la solución se calentó a reflujo durante 3 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 1 a 1 : 5) para dar el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido (320,mg).

FABMS: 604 ($[M+H]^+$)

- 20 ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,31–1,35 (6H, m), 1,59–1,72 (2H, m), 1,84–1,88 (2H, m), 2,13 (1H, d, $J = 19,0\text{Hz}$), 2,11 (1H, d, $J = 19,0\text{Hz}$), 2,74 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 4,06–4,14 (5H, m), 4,17–4,20 (1H, m), 5,03 (2H, s), 5,89 (1H, br.s), 6,88 (1H, dd, $J = 1,2, 7,3\text{Hz}$), 6,94–6,97 (2H, m), 7,10 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,14 (1H, dd, $J = 1,8, 7,9\text{Hz}$), 7,24 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,31–7,41 (6H, m).

<Ejemplo 286>

Hidrocloruro de 2-amino-5-[4-(3-benzyloxyfeniltio)-2-clorofenil]-2-hidroximetilpentilfosfonato



El compuesto del Ejemplo 285 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 190 y el compuesto resultante se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 233 para obtener el producto deseado en forma de un polvo incoloro.

FABMS: 522 ($[M+H]^+$).

- 5 ^1H -RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,4–1,62 (2H, m), 1,72–1,78 (2H, m), 2,64–2,66 (2H, m), 3,20–3,31 (2H, m), 3,43–3,52 (2H, m), 5,08 (2H, s), 6,88–6,90 (1H, m), 6,94–7,00 (2H, m), 7,21–7,24 (1H, dd, $J = 2,5, 7,9\text{Hz}$), 7,29–7,41 (8H, m).

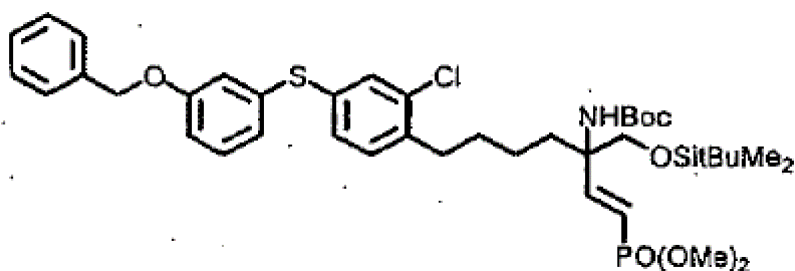
p. f. = 98–101 °C.

Análisis elemental (%): $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClINO}_5\text{PS} \cdot \text{HCl}$

10	C	H	N
	Calc.:	53,77	5,41
	Exp.:	54,18	5,29

<Ejemplo 287>

- 15 7-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-3-t-butoxicarbonilamino-3-t-butildimetilsiloximetil-1-heptenilfosfonato de dimetilo



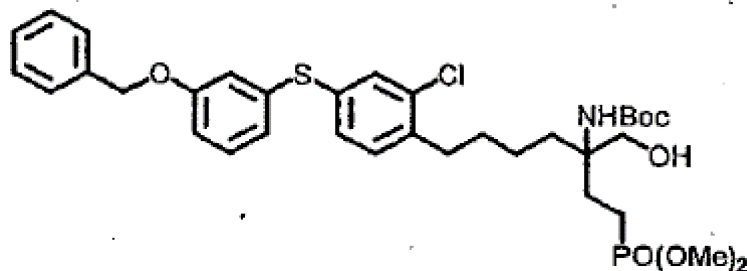
- 20 El compuesto del Ejemplo 130 se hizo reaccionar con $t\text{-BuMe}_2\text{SiCl}$ de la misma manera que en el Ejemplo 191. El producto resultante de sililo se oxidó de la misma manera que en el Ejemplo 193 para obtener un aldehído. Posteriormente, este aldehído se hizo reaccionar con metilenbifosfonato de metilo de la misma manera que en el Ejemplo 232 para obtener el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido

FABMS: 790 ($[M+H]^+$).

- 25 ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 0,04 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,30–1,37 (2H, m), 1,41 (9H, s), 1,50–1,60 (2H, m), 1,75–1,85 (2H, m), 2,68 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 3,64–3,70 (2H, m), 3,71 (6H, d, $J = 11,6\text{Hz}$), 4,77 (1H, br s), 5,02 (2H, s), 5,67 (1H, dd, $J = 17,1, 18,3\text{Hz}$), 6,72 (1H, dd, $J = 17,1, 22,6\text{Hz}$), 6,67–6,88 (1H, m), 6,91–6,94 (2H, m), 7,11 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,14 (1H, dd, $J = 1,8, 7,9\text{Hz}$), 7,22 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,31–7,39 (6H, m).

<Ejemplo 288>

7-(4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil)-3-t-butoxicarbonilamino-3-hidroximetilheptilfosfonato de dimetilo



- 30 El compuesto del Ejemplo 287 se redujo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 123 y el compuesto resultante (107 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (5,0 mL). Una solución 1 mol/L de TBAF-tetrahidrofurano (160 μL) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente

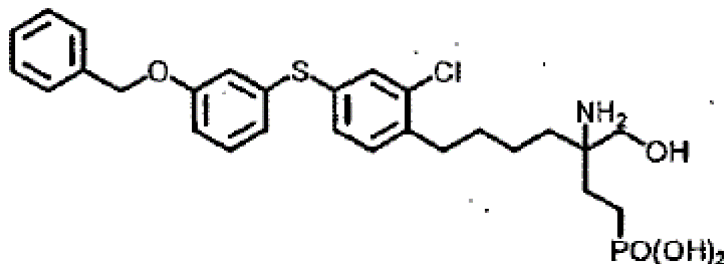
se eliminó por destilación y el residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo solo) para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro (47 mg).

FABS: 678 ($[M+H]^+$).

- 5 ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,42 (9H, s), 1,25–1,38 (6H, s), 1,70–1,80 (2H, m), 1,83–1,95 (2H, m), 2,70 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 3,62 (2H, br s), 3,75 (6H, d, $J = 11,0\text{Hz}$), 4,63 (1H, br s), 5,02 (2H, s), 6,86–6,89 (1H, m), 6,92–6,94 (2H, m), 7,10–7,16 (2H, m), 7,21–7,23 (1H, m), 7,30–7,40 (6H, m).

<Ejemplo 289>

Ácido 3-amino-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-3-hidroximetilheptilfosfónico



- 10 Usando el compuesto del Ejemplo 288, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 236 para obtener el producto deseado en forma de un polvo incoloro.

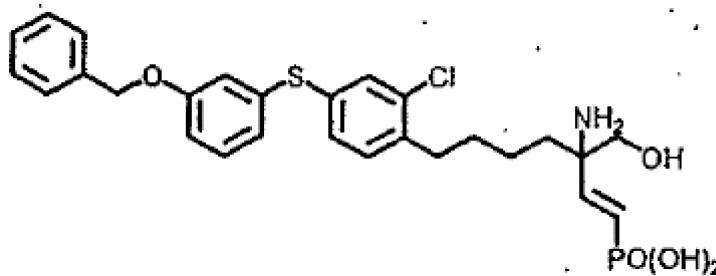
FABMS: 550 ($[M+H]^+$).

^1H -RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,22–1,32 (2H, m), 1,48–1,60 (6H, m), 1,68–1,76 (2H, m), 2,64–2,68 (2H, m), 3,39–3,50 (2H, m), 5,08 (2H, s), 6,88–6,90 (1H, m), 6,95–6,99 (2H, m), 7,20 (1H, dd, $J = 1,9, 9,8\text{Hz}$), 7,28–7,40 (8H, m).

- 15 p. f. = 180–183 °C.

<Ejemplo 290>

Ácido 3-amino-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-3-hidroximetil-1-heptenilfosfónico



- 20 De acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 244, el compuesto del Ejemplo 287 se desililó y el producto resultante se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 236 para obtener el producto deseado en forma de un polvo incoloro.

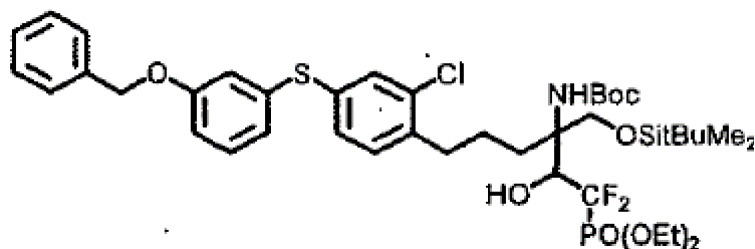
FABMS: 548 ($[M+H]^+$).

- 25 ^1H -RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,27–1,38 (2H, m), 1,43–1,52 (2H, m), 1,61–1,72 (2H, m), 2,53–2,66 (2H, m), 3,46–3,58 (2H, m), 5,02 (2H, s), 5,88–5,97 (1H, m), 6,06–6,11 (1H, m), 6,85–6,87 (1H, m), 6,94–6,96 (2H, m), 7,15–7,17 (1H, m), 7,26–7,38 (8H, m).

p. f. = 258–260 °C.

<Ejemplo 291>

6-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-3-t-butoxicarbonilamino-3-t-butildimetilsililoxi-1,1-difluoro-2-hidroxihexilfosfonato de dietilo



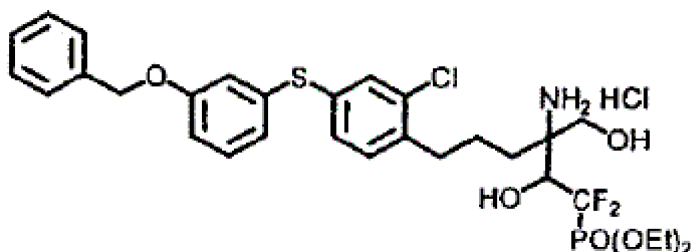
El compuesto del Ejemplo 128 se hizo reaccionar con $t\text{-BuMe}_2\text{SiCl}$ de la misma manera que en el Ejemplo 191. El producto resultante de sililo se oxidó de la misma manera que en el Ejemplo 193 para obtener un aldehído. Este aldehído se hizo reaccionar de la siguiente manera: una solución 1,58 mol/L de LDA-tetrahydrofurano (1,50 mL) se añadió a una solución de tetrahydrofurano (9 mL) mientras que la mezcla se mantenía a 78 °C. A la mezcla resultante, se añadió difluorometilfosfonato de dietilo (372 μL) gota a gota durante 15 min y la mezcla se agitó durante 20 min. A esta mezcla, el aldehído (490 mg) en tetrahydrofurano (1,0 mL) se añadió gota a gota durante 20 ml, mientras se mantenía la temperatura interna a -73°C o menos. Posteriormente, la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió luego a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación y el residuo resultante se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 3 : 1) para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro (439 mg).

FABMS: 858 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 0,06 (6H, s), 0,88 (9H, s), 1,33–1,40 (6H, m), 1,46 (9H, s), 1,56–1,70 (4H, m), 2,69 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 3,82–3,84 (1H, m), 4,23–4,33 (6H, m), 5,02 (2H, s), 5,05 (1H, br s) 6,85–6,88 (1H, m), 6,91–6,95 (2H, m), 7,12–7,14 (2H, m), 7,22 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,31–7,40 (6H, m).

<Ejemplo 292>

Hidrocloreto de 3-amino-6-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-hidroxi metilhexilfosfonato de dietilo



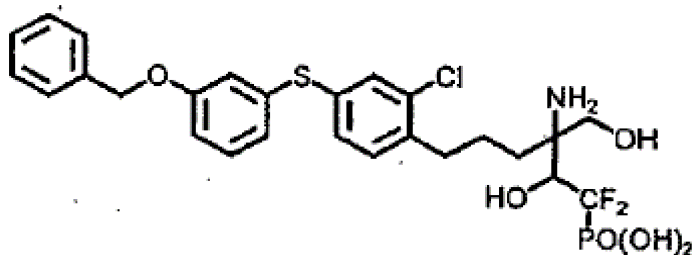
Según el mismo procedimiento que en el Ejemplo 244, el compuesto del Ejemplo 291 se desililó y el producto resultante se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 233 para obtener el producto deseado en forma de un producto amorfo incoloro.

FABMS: 644 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,22–1,27 (6H, m), 1,55–1,79 (4H, n), 2,62–2,65 (2H, m), 3,59–3,73 (2H, m), 4,04–4,11 (4H, m), 4,68–4,90 (7H, m), 5,09 (2H, s), 6,88–6,90 (1H, m), 6,94–7,00 (2H, m) 7,22–7,25 (1H, m), 7,29–7,41 (8H, m).

<Ejemplo 293>

Ácido 3-amino-6-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-hidroxi metilhexilfosfónico



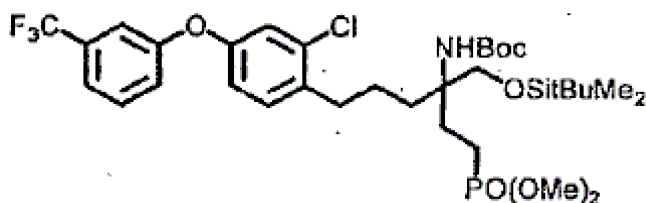
Usando el compuesto del Ejemplo 292, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 236 para obtener el producto deseado en forma de un producto amorfo incoloro.

FABMS: 588 ($[M+H]^+$).

- 5 ^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,55–1,86 (4H, m), 2,55–2,65 (2H, m), 3,51–3,67 (4H, m), 3,78–3,84 (1H, m), 5,08 (2H, s), 6,88 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 6,90–7,00 (2H, m), 7,20–7,23 (1H, m), 7,29–7,41 (8H, m).

<Ejemplo 294>

3-*t*-butoxicarbonilamino-3-*t*-butildimetilsiloximetil-6-(2-cloro-4-(3-trifluorometilfenoxi)fenil)hexilfosfonato de dimetilo



10

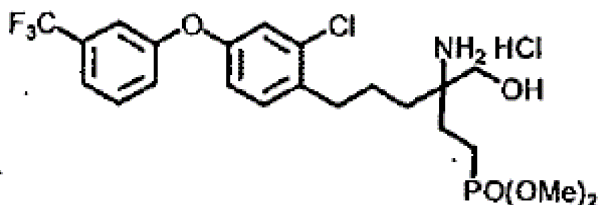
El compuesto del Ejemplo 149 se hizo reaccionar con *t*-BuMe₂SiCl de la misma manera que en el Ejemplo 191. El producto resultante de sililo se oxidó de la misma manera que en el Ejemplo 193 para obtener un aldehído. Posteriormente, según el mismo procedimiento que en el Ejemplo 232, este aldehído se condensó con metilénbifosfonato de metilo y, según el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 123, se redujo el producto resultante para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

15

^1H -RMN (400MHz, CDCl₃) δ 0,04 (6H, s), 0,88 (9H, s), 1,42 (9H, s), 1,56–1,64 (4H, m), 1,64–1,77 (2H, m), 1,90–1,97 (2H, m), 2,69 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 3,49–3,50 (2H, m), 3,73 (6H, d, $J = 11,0\text{Hz}$), 4,47 (1H, br s), 6,5 (1H, dd, $J = 2,5, 8,6\text{Hz}$), 7,01 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$), 7,14–7,18 (2H, m), 7,25–7,26 (1H, m), 7,36 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,45 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$).

<Ejemplo 295>

- 20 Hidrocloruro de 3-amino-6-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenoxi)fenil]-3-hidroximetilhexilfosfonato de dimetilo



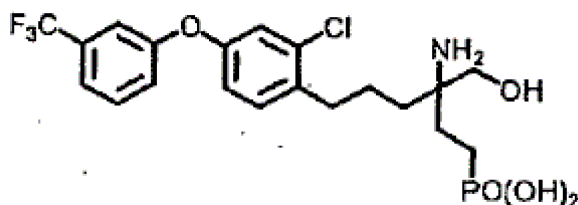
De acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 244, el compuesto del Ejemplo 294 se desililó y el producto resultante se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 233 para obtener el producto deseado en forma de un producto amorfo incoloro.

- 25 FABMS: 510 ($[M+H]^+$).

^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,54–1,64 (4H, m), 1,67–1,80 (4H, m), 2,65–2,69 (2H, m), 3,40–3,41 (2H, m), 3,68 (6H, d, $J = 4\text{Hz}$), 5,51 (1H, br s), 7,03 (1H, dd, $J = 2,4, 8,6\text{Hz}$), 7,20 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 7,28–7,29 (1H, m), 7,35 (1H, s), 7,39 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,51 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,63 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,91 (3H, br s).

<Ejemplo 296>

Ácido 3-amino-6-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenilo)fenil]-3-hidroxi-6-hexilfosfónico



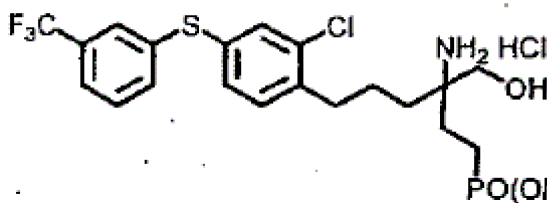
Usando el compuesto del Ejemplo 295, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 236 para obtener el producto deseado en forma de un producto amorfo incoloro.

5 FABMS: 482 ($[M+H]^+$).

^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,48–1,60 (6H, m), 1,60–1,75 (2H, m), 2,60–2,67 (2H, m), 3,40 (2H, s), 7,01 (1H, dd, $J = 2,4, 7,9\text{Hz}$), 7,15–7,19 (1H, m), 7,28 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,35 (1H, s), 7,39 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,50 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,62 (1H, t, $J = 7,9$), 7,77–8,11 (3H, br).

<Ejemplo 297>

10 Hidrocloruro de 3-amino-6-(2-cloro-4-(3-trifluorometilfenil)tio)fenil]-3-hidroxi-6-hexilfosfonato de dimetilo



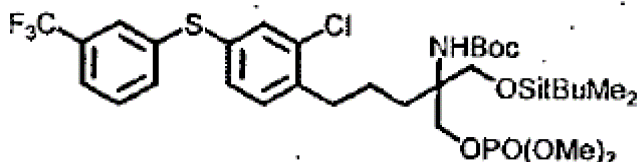
El compuesto del Ejemplo 76 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 294 y el compuesto resultante se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 295 para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

15 FABMS: 525 ($[M+H]^+$).

^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,46–1,62 (4H, m), 1,62–1,83 (4H, m), 2,64–2,66 (2H, m), 3,40–3,45 (2H, m), 3,61 (6H, d, $J = 10,4\text{Hz}$), 7,34 (1H, dd, $J = 1,8, 8,0\text{Hz}$), 7,40–7,42 (1H, m), 7,49 (1H, dd, $J = 1,8\text{Hz}$), 7,54–7,56 (1H, m), 7,59–7,62 (2H, m), 7,66–7,68 (1H, m), 7,86 (3H, br s).

<Ejemplo 298>

20 2-*t*-butoxicarbonilamino-2-*t*-butildimetilsiloximetil-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenil)tio)fenil]-1-dimetoxifosforiloxipentano



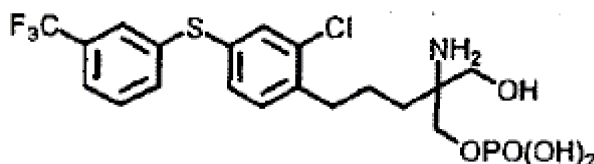
De acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 191, el compuesto del Ejemplo 76 se hizo reaccionar con *t*-BuMe₂SiCl y, según el mismo procedimiento que en el Ejemplo 223, el producto resultante de sililo se hizo reaccionar para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

25 FABMS: 741 ($[M+H]^+$).

^1H -RMN (400MHz, CDCl₃) δ 0,05 (6H, s), 0,87 (9H, s), 1,41 (9H, s), 1,60–1,91 (4H, m), 2,71 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 3,60 (1H, d, $J = 9,2\text{Hz}$), 3,64 (1H, d, $J = 9,2\text{Hz}$), 3,76 (6H, d, $J = 11,0\text{Hz}$), 4,09–4,15 (2H, m), 4,66 (1H, br), 7,14–7,20 (2H, m), 7,30–7,55 (5H, m).

<Ejemplo 299>

Monoéster de 2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-hidroximetilpentilfosfonato



A una solución en tetrahidrofurano (20 mL) del compuesto del Ejemplo 298 (1,29 g), se añadió gota a gota una solución 1 mol/L de TBAF-tetrahidrofurano (2,09 mL) y la mezcla se agitó durante 9 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la fase orgánica luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 1 a acetato de etilo solo) para obtener un producto desililado en forma de un aceite incoloro (1,00 g). El compuesto resultante (1,00 g) se disolvió en una solución de ácido clorhídrico al 10%-metanol (20 mL) y la mezcla se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. Posteriormente, el disolvente se eliminó por destilación y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se neutralizó con trietilamina. El hidrocloreto de trietilamina cristalizado se separó por filtración y el disolvente se eliminó por destilación para dar un aceite incoloro (1,00 g). El aceite se disolvió en acetonitrilo (15 mL) mientras la solución se enfriaba rápidamente en un baño de hielo. A esta solución, se añadió TMSI (905 µL) y la mezcla se agitó durante 60 min. La mezcla de reacción se concentró y se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (agua : acetonitrilo = 9 : 1 a 6 : 1 a 3 : 1 a 1 : 1 a acetonitrilo solo) para obtener el producto deseado en forma de un polvo incoloro (384 g).

FABMS: 500 ([M+H]⁺).

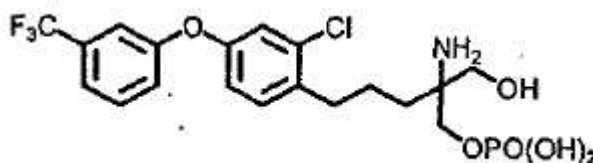
¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,60 (4H, br s), 2,66 (2H, br s), 3,36–3,45 (2H, m), 3,68–3,76 (2H, m), 7,32 (1H, dd, J = 1,8, 8,5Hz), 7,38–7,45 (2H, m), 7,50–7,56 (1H, m), 7,57–7,68 (3H, m).

Análisis elemental (%): C₁₉H₂₂ClF₅NO₅PS • 1/4 H₂O

	C	H	N
Calc.:	45,24	4,50	2,78
Exp.	45,05	4,31	2,72

<Ejemplo 300>

Monoéster de 2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenoxi)fenil]-2-hidroximetilpentilfosfonato



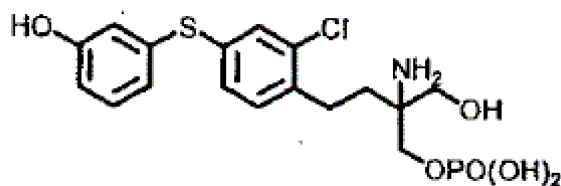
El compuesto del Ejemplo 149 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 298 y el compuesto resultante se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 299 para obtener el producto deseado en forma de un polvo incoloro.

FABMS: 484 ([M+H]⁺).

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,61 (4H, br), 2,64 (2H, br), 3,41 (1H, d, J = 11,6Hz), 3,51 (1H, d, J = 11,6Hz), 3,69–3,80 (2H, m), 7,00 (1H, dd, J = 2,5, 8,6Hz), 7,16 (1H, d, J = 2,5Hz), 7,29 (1H, dd, J = 2,5, 8,6Hz), 7,35 (1H, s), 7,40 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,61 (1H, t, J = 8,0Hz).

<Ejemplo 301>

Monoéster de 2-amino-4-[2-cloro-4-(3-hidroxifeniltio)fenil]-2-hidroximetilbutilfosfonato



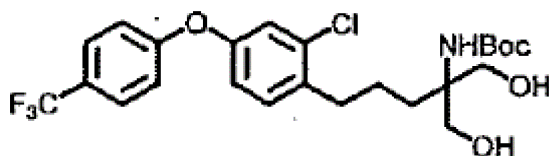
Usando el compuesto del Ejemplo 223, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 238 para obtener el producto deseado en forma de un polvo incoloro.

FABMS: 434 ([M+H]⁺).

- 5 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,72–1,92 (2H, m), 2,63–2,82 (2H, m), 3,48–3,60 (2H, m), 3,7,1–3,90 (2H, min), 6,66–6,78 (3H, m), 7,14–7,37 (4H, m).

<Ejemplo 302>

2-t-butoxicarbonilamino-2-[2-cloro-4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil]propil-1,3-propanodiol

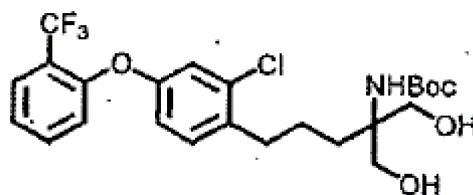


- 10 El compuesto del Ejemplo de referencia 323 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 1 y el compuesto se redujo de la misma manera que en el Ejemplo 76 para obtener el producto deseado en forma de un polvo incoloro.

- 15 ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1,44 (9H, s), 1,57–1,74 (4H, m), 2,70 (2H, t, J = 6,7Hz), 3,33 (2H, br s), 3,61 (2H, dd, J = 6,7, 11,6Hz), 3,84 (2H, dd, J = 6,7, 11,6Hz), 4,93 (1H, br s), 6,89 (1H, dd, J = 2,5, 8,0Hz), 6,98–7,07 (3H, m), 7,21 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,59 (2H, d, J = 8,6Hz).

<Ejemplo 303>

2-t-butoxicarbonilamino-2-(2-cloro-4-(2-trifluorometilfenoxi)fenil]propil-1,3-propanodiol



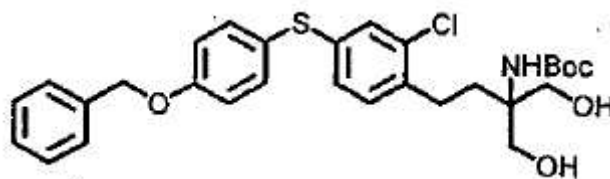
- 20 El compuesto del Ejemplo de referencia 324 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 1 y el compuesto resultante se redujo de la misma manera que en el Ejemplo 76 para obtener el producto deseado en forma de un polvo incoloro.

FABMS: 504 ([M+H]⁺).

- 25 ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1,44 (9H, s), 1,58–1,66 (4H, m), 2,70 (2H, t, J = 6,7Hz), 3,35 (2H, br s), 3,60 (2H, dd, J = 7,3, 3,16Hz), 3,84 (2H, dd, J = 7,3, 13,6Hz), 4,92 (1H, br s), 6,87 (1H, dd, J = 2,5, 8,0Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,03–(1H, d, J = 2,5Hz), 7,15–7,22 (2H, m), 7,48 (1H, t, J = 7,3Hz), 7,68 (1H, d, J = 6,7Hz).

<Ejemplo 304>

2-t-butoxicarbonilamino-2-[4-(4-benciloxiferiltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol



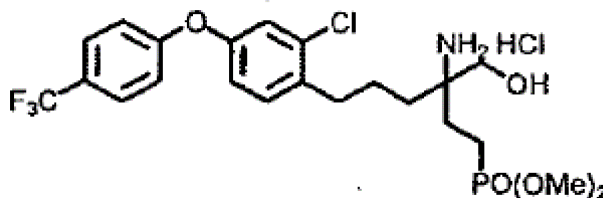
El compuesto del Ejemplo de referencia 327 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 1 y el compuesto resultante se redujo de la misma manera que en el Ejemplo 76 para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

5 FABMS: 543 ($[M+H]^+$).

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,45 (9H, s), 1,78–1,84 (2H, m), 2,64–2,71 (2H, m), 3,23–3,39 (2H, m), 3,65 (2H, dd, $J = 6,7, 11,6\text{Hz}$), 3,84 (2H, dd, $J = 6,7, 13,6\text{Hz}$), 5,07 (1H, s), 5,08 (2H, s), 6,96–7,00 (3H, m), 7,07–7,13 (2H, m), 7,34–7,44 (7H, m).

<Ejemplo 305>

10 Hidrocloruro de 3-amino-6-(2-cloro-4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil]-3-hidroximetilhexilfosfonato de dimetilo



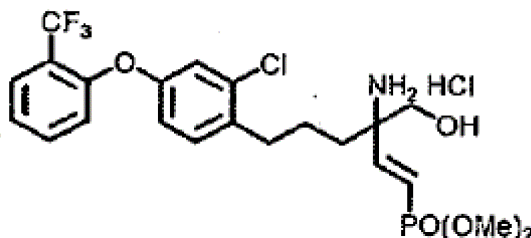
El compuesto del Ejemplo 302 se trató de la misma manera que en el Ejemplo 294 y el compuesto resultante se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 295 para obtener el producto deseado en forma de un producto amorfo incoloro.

15 FABMS: 510 ($[M+H]^+$)

^1H -RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,51–1,60 (4H, m), 1,65–1,82 (4H, m), 2,68 (2H, br s), 3,42 (2H, s), 3,61 (6H, d, $J = 11,0\text{Hz}$), 7,08 (1H, dd, $J = 2,4, 8,6\text{Hz}$), 7,15 (2H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 7,26 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 7,42 (1H, s, $8,6\text{Hz}$), 7,75 (2H, d, $8,6\text{Hz}$), 7,89 (3H, br s).

<Ejemplo 306>

20 Hidrocloruro de 3-amino-6-[2-cloro-4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil]-3-hidroximetil-1-hexenilfosfonato de dimetilo



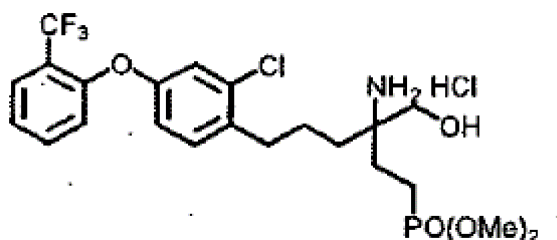
El compuesto del Ejemplo 303 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 287 y el compuesto resultante se desililó de la misma manera que en el Ejemplo 244. El producto desililado se hizo reaccionar luego de la misma manera que en el Ejemplo 233 para obtener el producto deseado en forma de un producto amorfo.

25 FABMS: 508 ($[M+H]^+$).

^1H -RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,42–1,62 (2H, m), 1,68–1,82 (2H, m), 2,66 (2H, t, $J = 2,7\text{Hz}$), 3,42 (2H, br s), 3,60 (6H, d, $J = 11,0\text{Hz}$), 6,00 (1H, t, $J = 17,7\text{Hz}$), 6,56 (1H, dd, $J = 17,7, 22,6\text{Hz}$), 6,97 (1H, dd, $J = 2,5, 8,6\text{Hz}$), 7,11 (1H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 7,13 (1H, $J = 2,5\text{Hz}$), 7,32–7,40 (2H, m), 7,67 (1H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,79 (1H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 8,22–8,38 (3H, br s).

<Ejemplo 307>

Hidrocloreto de 3-amino-6-[2-cloro-4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil]-3-hidroximetilhexilfosfonato de dimetilo



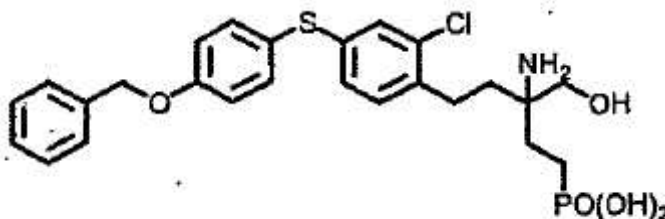
- 5 Usando el compuesto del Ejemplo 303, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 305 para obtener el producto deseado en forma de un producto amorfo incoloro.

FAHMS: 510 ($[M+H]^+$).

^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,50–1,60 (4H, m), 1,65–1,82 (4H, m), 2,60–2,70 (2H, m), 3,52–3,55 (2H, m), 3,61 (6H, d, $J = 11,0\text{Hz}$), 6,98 (1H, dd, $J = 2,4, 8,6\text{Hz}$), 7,08 (1H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 7,13 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 7,33–7,41 (2H, m), 7,68 (1H, t, $J = 7,3$), 7,80 (1H, d, $J = 7,3\text{Hz}$), 7,75–7,85 (3H, br s).

10 <Ejemplo 308>

Ácido 3-amino-5-[4-(4-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-3-hidroximetilpentilfosfónico



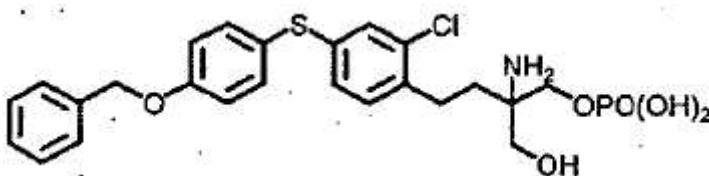
- 15 El compuesto del Ejemplo 304 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 294 y el compuesto resultante se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 290 para obtener el producto deseado en forma de un polvo incoloro.

FABMS; 522 ($[M+H]^+$).

^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 2,55–2,67 (2H, m), 3,40–3,54 (2H, m), 5,12 (2H, s), 6,98–7,10 (4H, m), 7,25–7,51 (8H, m), 1,47–1,62 (2H, m), 1,62–1,91 (4H, m)

<Ejemplo 309>

- 20 Monoéster de 2-amino-4-[4-(4-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-hidroximetilbutilfosfonato



El compuesto del Ejemplo 304 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 298 y el compuesto resultante se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 299 para obtener el producto deseado en forma de un polvo incoloro.

- 25 FABMS: 524 ($[M+H]^+$).

^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,70–1,77 (2H, m), 2,65–2,69 (2H, m), 3,49–3,53 (2H, m), 3,72–3,86 (2H, m), 5,13 (2H, s), 7,06–7,10 (4H, m), 7,25–7,27 (1H, m), 1,33–7,46 (7H, m).

A continuación, se describirán algunos ejemplos experimentales que demuestran la eficacia del compuesto de la presente invención.

<Ejemplo Experimental 1> Ensayo de la capacidad de los compuestos de ensayo para inducir movilización intracelular de Ca^{2+} en células que expresan receptores S1P humano (esfingosina-1-fosfato)

- 5 Las células de CHO que expresan los receptores de S1P humano (es decir, células CHO que expresan los receptores de hS1P₁ o receptores de hS1P₃) se subcultivaron en medio Ham F-12 suplementado con suero bovino fetal al 10% y 200 $\mu\text{g/mL}$ de geneticina. Las células se sembraron en una placa de base cara negra de 96 cavidades (COSTAR) a 4×10^4 células/cavidad y se cultivaron durante la noche a 37 °C en 5% de CO_2 . Se añadió un reactivo fluorescente que emite fluorescencia después de la unión con Ca^{2+} (Calcium Screening Kit (DOJINDO)) al cultivo y
- 10 as células luego se cultivaron durante 60 min a 37 °C en 5% de CO_2 . Después de cultivar, se usó un espectrofluorómetro de microplacas (estación FLEX, MOLECULAR DEVICES) para medir la intensidad de la fluorescencia con una longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda de detección de 525 nm. S1P o un compuesto de ensayo se ajustó con medio de cultivo a una concentración 10 veces mayor que la concentración final (concentración final de DMSO = 0,1%). Cada solución de compuesto de ensayo se añadió se
- 15 añadió 18 seg después de comenzar con la medición de la fluorescencia. La intensidad de la fluorescencia se midió cada 1,5 seg durante 100 seg. Para cada compuesto de ensayo, se determinó la diferencia entre la intensidad máxima de fluorescencia y la intensidad mínima de fluorescencia (es decir, el aumento de la fluorescencia) a partir de las mediciones. La tasa de aumento de la fluorescencia (%) para cada compuesto de ensayo se calculó por la diferencia (100%) del aumento de la fluorescencia entre disolvente solo y S1P (10^{-6} M). Usando este valor como un
- 20 índice de la capacidad del compuesto de ensayo de inducir la movilización intracelular de Ca^{2+} , se determinó la EC_{50} por software (GraphPad). En la tabla 11, el símbolo “—” indica que se determinó que el compuesto de ensayo tenía una EC_{50} de 1 $\mu\text{mol/L}$ o superior, el símbolo “+” indica que el compuesto de ensayo tenía una EC_{50} inferior a 1 $\mu\text{mol/L}$ y mayor o igual que 0,1 $\mu\text{mol/L}$, el símbolo “++” indica que el compuesto de ensayo tenía una EC_{50} inferior a 0,1 $\mu\text{mol/L}$ y mayor o igual que 0,01 $\mu\text{mol/L}$ y el símbolo “+++” indica que el compuesto de ensayo tenía una EC_{50}
- 25 inferior a 0,01 $\mu\text{mol/L}$.

Tabla 11

Ejemplo N.º	S1P1	S1P3	Ejemplo N.º	S1P1	S1P3
236	++	++	265	+++	+
237	+++	+++	267	+++	-
238	+	-	269	++	-
239	+++	+++	280	+	+
240	++	+	283	++	++
241	+	-	284	++	+
242	+	-	286	++	-
249	++	+++	290	+++	++
250	+	-	293	+	+
253	+	+	296	++	-
254	++	-	299	++	-
260	++	+	300	++	-
261	+	-	307	+	-
263	+++	+	308	+	-

Estos resultados indican que los compuestos de la presente invención actúan sobre los receptores de S1P humano.

<Ejemplo experimental 2> Ensayo de la capacidad de los compuestos de ensayo de inducir la activación de quinasas

de regulación extracelular (ERK) en células que expresan receptores S1P humano

Las células CHO que expresan receptores de S1P humano (es decir, células CHO que expresan receptores de hS1P₄) se subcultivaron en medio Ham F-12 suplementado con suero bovino fetal al 10% y 200 µg/mL de geneticina. Las células se sembraron en una placa de cultivo de 6 cavidades (COSTAR) a 3x10 células/cavidad y se cultivaron durante la noche a 37 °C en 5% de CO₂. Al día siguiente, el medio se reemplazó con medio Ham F-12 libre de FBS (con albúmina sérica bovina libre de ácido graso al 0,1%) y las células se cultivaron durante la noche a 37 °C en 5% de CO₂. S1P o un compuesto de ensayo se ajustó con medio Ham F-12 (con albúmina sérica bovina libre de ácido graso al 0,1%) hasta una concentración 10 veces mayor que la concentración final (concentración final de DMSO al 0,1%). Cada solución de compuesto de ensayo se añadió a esta placa de cultivo. Las células se cultivaron durante 5 min a 37 °C en 5% de CO₂. El medio se eliminó y las células se lavaron con 200 µmol/L de PBS helado con contenido de Na₃VO₄. Luego se añadió un tampón de lisis (20 mmol/L de Tris-HCl pH 7,5, 1% de Triton X-100, 1 mmol/L de EDTA, 1 mmol/L de EGTA, 0,5 mmol/L de Na₃VO₄, 0,1% de β-mercaptoetanol, 50 mmol/L de NaF, 5 mmol/L de Na₄OP₃, 10 mmol/L de CH₃O₆Na, 1 µmol/L de Microcistin LR, 1xComplete Protease Inhibitor Cocktail (ROCHE)) a las células y la reacción se llevó a cabo en hielo durante 5 min para lisar las células. El lisado celular se sometió a electroforesis de gel de poliacrilamida y dodecilsulfato sódico (SDS-PAGE) para separar las proteínas. Las proteínas se transfirieron a una membrana de PVDF (Hibond-P, Amersham Biosciences). La membrana se hizo reaccionar durante la noche a 4 °C con anticuerpo monoclonal anti-fosfo ERK (p42/44 MAPK) (E10, Cell Signaling Technologies) diluido 1000 veces y se hizo reaccionar posteriormente durante 1 hora a temperatura ambiente con anticuerpo anti-ratón IgG rotulado con fosfatasa alcalina (Molecular Probe) diluido 6000 veces. Después de lavar con 20 mmol/L de Tris-HCl y 150 mmol/L de solución de NaCl, la membrana de PVDF se fluorotizó con DDAO fosfato (DyeChrome Western Blot Stain Kit, Molecular Probe), un sustrato fluorescente de fosfatasa alcalina. La fluorescencia se detectó usando un analizador de imágenes variable (Typhoon 8600, Amersham Biosciences). La señal detectada de ERK fosforilado se cuantificó usando software ImageQuant (Molecular Dynamics). La velocidad de activación de ERK (%) para cada compuesto de ensayo se calculó por la diferencia (100%) de la intensidad de señal entre disolvente solo y S1P (10⁻⁶ mol/L). Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 12.

Tabla 12

Ejemplo N.º	Concentración de compuesto (nmol/L)	Efecto de inducción de la activación de ERK en células CHO que expresan hS1P (tasa de activación (%)) respecto de ERK activado a S1P10 ⁻⁶ mol/L)
238	1	8,0
	10	119,5
237	1	35,8
	10	80,7

Estos resultados indican que los compuestos de la presente invención inducen activación de ARK que actúa sobre los receptores de S1P humano.

<Ejemplo experimental 3>

Efectos inhibidores de los compuestos de ensayo sobre rechazo de huésped vs. injerto en ratones.

Este experimento se realizó de acuerdo con el método descrito en Transplantation 55(3) (1993): 578-591. Se recogieron bazos de ratones machos BALB/c de 6 a 16 semanas de edad (CHARLES RIVER JAPAN). Los bazos se colocaron en un medio RPMI-1640 (SIGMA) y se presionar moderadamente entre dos cubreobjetos y luego se pasaron a un colador celular (70 µm, Falcon) para formar una suspensión celular. La suspensión luego se centrifugó y el sobrenadante se descartó. Un tampón isotónico de Tris de cloruro de amonio se añadió a la suspensión para lisar eritrocitos. Las células luego se centrifugaron tres veces en medio RPMI-1640 para lavar y luego se resuspendieron en un medio RPMI-1640. A esta suspensión, se añadió mitomicina C (KYOWA HAKKO KOGYO Co., Ltd.) a una concentración final de 25 µg/mL y la suspensión se incubó durante 30 minutos a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5%. Las células se centrifugaron tres veces en medio RPMI-1640 para lavar y se resuspendieron en un medio RPMI-1640, de modo que el medio contendría 2,5 x 10⁸ células/mL. Esta suspensión sirvió como una "suspensión celular de estimulación". Usando una aguja 27G con una microjeringa (Hamilton), se inyectaron por vía subcutánea 20 µL (5 x 10⁶ células/ratón) de la suspensión celular de estimulación en la almohadilla de la pata trasera derecha de ratones machos C3H/HeN de 6 a 8 semanas (CLEA JAPAN). Se inyectó grupo control normal con medio RPMI-1640 solo. 4 días después de la inyección, se recogieron ganglios linfáticos poplíteos derechos y se pesaron en una escala electrónica Mettler AT201 (METTLER TOLEDO Co., Ltd.). A cada animal se administró por vía intraperitoneal un compuesto de ensayo una vez por día durante cuatro días consecutivos, comenzando por el día de la inyección de las células de estimulación (es decir, un total de 4 veces). A los grupos control se administró el mismo vehículo usado en la preparación de cada compuesto de ensayo. Los resultados se muestran en la

siguiente Tabla 13. La inhibición (%) se determinó usando la siguiente fórmula

Fórmula 1: $\{(\text{Peso de los ganglios linfáticos poplíteos derechos del grupo de control positivo}) - (\text{peso de los ganglios linfáticos poplíteos derechos del grupo de compuesto de ensayo}) \times 900\} / \{[\text{Peso de los ganglios linfáticos poplíteos derechos del grupo de control positivo}] - [\text{peso de los ganglios linfáticos poplíteos derechos del grupo de compuesto de ensayo}]\}$

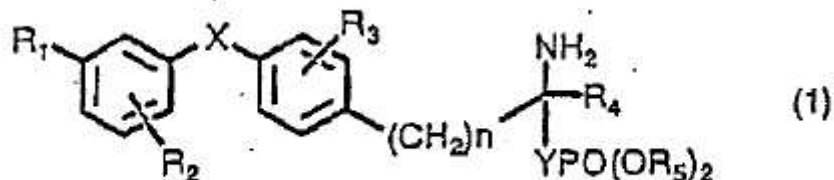
Tabla 13

Ejemplo N.º	Dosis (mg/kg)	Inhibición (%)
233	30	53
235	30	56
236	0,03	73
237	0,1	75
238	3	65
239	0,03	65
241	10	46
242	10	62
247	0,03	63

Tal como se establece, la presente invención se ha diseñado para reconocer el hecho de que nuevos derivados de ácido aminofosfónico con un grupo sulfuro de diarilo o éter diarílico exhiben una fuerte capacidad para modular los receptores de S1P. Los efectivos moduladores de los receptores de S1P, los compuestos de la presente invención tienen un gran potencial como agente preventivo o terapéutico contra enfermedades vasculares periféricas tales como arteriosclerosis, arteriosclerosis obliterans, fibrosis renal, fibrosis hepática, asma bronquial crónica, hamartoangiomiomatosis pulmonar difusa, síndrome de distrés respiratorio en adultos (ARDS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neumonía intersticial, neumonía intersticial idiopática, cáncer de pulmón, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedad de Buerger, neuropatía diabética, septicemia, angiítis, nefritis, neumonía, infarto cerebral, infarto de miocardio, edema, venas varicosas, aneurisma arterial de disección, estenocardia, DYC; pleuritis, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia orgánica múltiple, escaras, quemadura, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn. El compuestos de la presente invención también actúan como agentes preventivos o terapéuticos efectivos contra el rechazo de trasplantes cardíacos, trasplantes de riñón, trasplantes de piel, trasplantes de hígado y trasplantes de médula ósea o contra artritis reumatoidea, lupus nefrítico, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes, dermatitis atópica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis de contacto alérgica y otras diversas enfermedades.

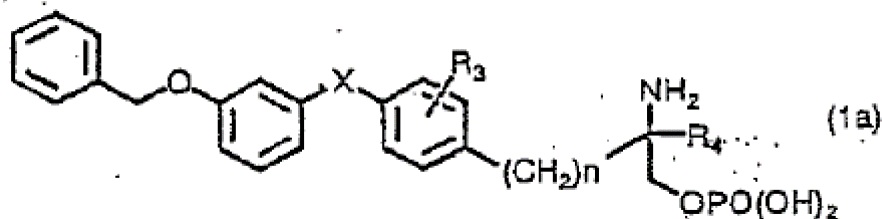
REIVINDICACIONES

1. Un derivado de ácido aminofosfónico representado por la siguiente fórmula general (1)



[en donde R₁ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior halogenado o no halogenado que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo aralquiloxi sustituido o no sustituido, en donde el grupo aralquilo tiene opcionalmente en alguna posición en su anillo benceno un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alcoxi inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroximetilo, un grupo acetilo o un grupo ciano; R₂ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior halogenado o no halogenado que tiene 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aralquiloxi; R₃ es un átomo de halógeno; R₄ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono o un grupo hidroximetilo; R₅ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono; X es S, SO o SO₂; Y es -CH₂O-, -CH₂-, -CH=CH-, -CH=CF-, -CH₂CH₂-, -CH₂CFH- o -CH(OH)CF₂-; y n es un número entero de 1 a 4], uno de sus isómeros ópticos, sales farmacéuticamente aceptables o hidratos.

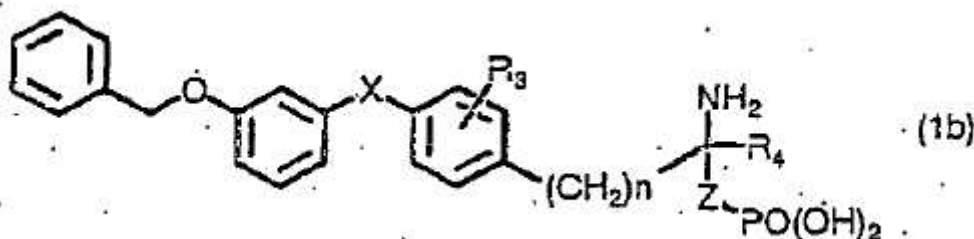
2. Un derivado de monoéster de ácido aminofosfónico de acuerdo con la reivindicación 1, uno de sus isómeros ópticos, sales farmacéuticamente aceptables o hidratos, en donde el compuesto representado por la fórmula general (1) comprende un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1a):



[en donde X, R₃, R₄ y n son como se definen con anterioridad].

3. Un derivado de monoéster de ácido aminofosfónico de acuerdo con la reivindicación 2, uno de sus isómeros ópticos, sales farmacéuticamente aceptables o hidratos, en donde R₃ es un átomo de cloro.

4. Un derivado de ácido aminofosfónico de acuerdo con la reivindicación 1, uno de sus isómeros ópticos, sales farmacéuticamente aceptables o hidratos, en donde el compuesto representado por la fórmula general (1) comprende un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1b):

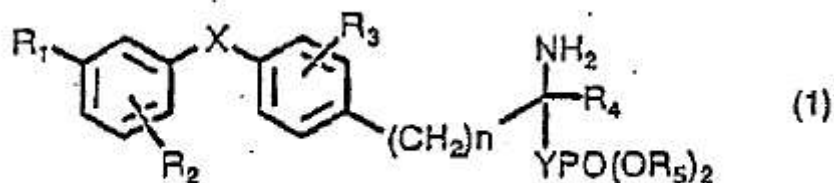


[en donde Z es -CH₂-, -CH=CH-, -CH=CF-, -CH₂CH₂-, -CH₂CHF- o -CH(OH)CF₂-; y X, R₃, R₄ y n son como se definieron con anterioridad].

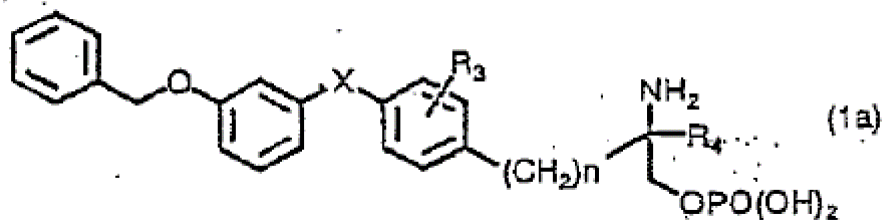
5. Un derivado de monoéster de ácido aminofosfónico de acuerdo con la reivindicación 4, uno de sus isómeros ópticos, sales farmacéuticamente aceptables o hidratos, en donde R₃ es un átomo de cloro.

6. Un derivado de ácido aminofosfónico de acuerdo con la reivindicación 1 y uno de sus isómeros ópticos, sales farmacéuticamente aceptables o hidratos, en donde el compuesto representado por la fórmula general (1) es

- 1) monoéster del ácido 2-amino-5-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-metilpentilfosfónico,
 - 2) monoéster del ácido 2-amino-4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-metilbutilfosfónico,
 - 3) monoéster del ácido 2-amino-5-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-hidroximetilpentilfosfónico,
 - 4) monoéster del ácido 2-amino-4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-hidroximetilbutilfosfónico,
 - 5) ácido 3-amino-5-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-3-hidroximetilpentilfosfónico o
 - 6) ácido 3-amino-6-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-3-hidroximetilhexilfosfónico.
7. Un modulador del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P) que contiene como ingrediente activo al menos un derivados de ácido aminofosfónico representado por la siguiente fórmula (1):

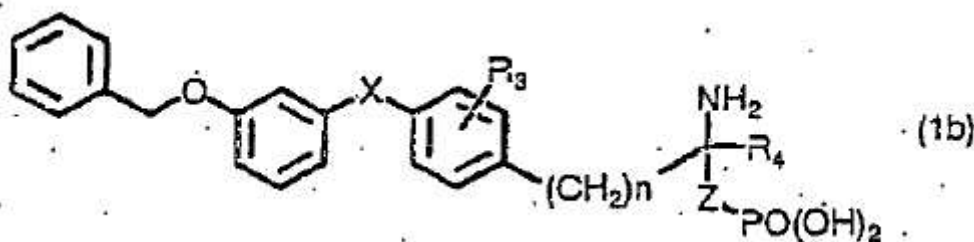


- [en donde R₁ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior halogenado o no halogenado que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo aralquilo inferior sustituido o no sustituido, en donde el grupo aralquilo tiene opcionalmente en alguna posición en su anillo benceno un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alcoxi inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroximetilo, un grupo acetilo o un grupo ciano; R₂ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior halogenado o no halogenado que tiene 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aralquilo inferior; R₃ es un átomo de halógeno; R₄ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono o un grupo hidroximetilo; R₅ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono; X es S, SO o SO₂; Y es -CH₂O-, -CH₂-, -CH=CH-, -CH=CF-, -CH₂CH₂-, -CH₂CFH- o -CH(OH)CF₂-; y n es un número entero de 1 a 4], uno de sus isómeros ópticos, sales farmacéuticamente aceptables o hidratos.
8. El modulador del receptor S1P de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el compuesto representado por la fórmula general (1) contiene como ingrediente activo al menos un derivado de monoéster de ácido aminofosfónico representado por la siguiente fórmula general (1a):



- [en donde X, R₃, R₄ y n son como se definen con anterioridad], uno de sus isómeros ópticos, sales farmacéuticamente aceptables o hidratos.

9. El modulador del receptor S1P de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el compuesto representado por la fórmula general (1) contiene como ingrediente activo al menos un derivado de monoéster de ácido aminofosfónico representado por la siguiente fórmula general (1b):



[en donde R_3 , R_4 , X , Z y n son como se definieron con anterioridad], uno de sus isómeros ópticos, sales farmacéuticamente aceptables o hidratos.

- 5 10. Un agente farmacéutico que contiene como ingrediente activo al menos un derivado de ácido aminofosfónico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, uno de sus isómeros ópticos, sales farmacéuticamente aceptables o hidratos.
11. Uso de al menos un derivado de ácido aminofosfónico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, uno de sus isómeros ópticos, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos para la preparación de un medicamento para modular el receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P).
- 10 12. Uso de al menos un derivado de ácido aminofosfónico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, uno de sus isómeros ópticos, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos para la preparación de un medicamento para prevenir o tratar una enfermedad vascular periférica.
- 15 13. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la enfermedad vascular periférica es arteriosclerosis, arteriosclerosis obliterans, fibrosis renal, fibrosis hepática, asma bronquial crónica, hamartoangiomiomatosis pulmonar difusa, síndrome de distrés respiratorio en adultos (ADS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neumonía intersticial, neumonía intersticial idiopática, cáncer de pulmón, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedad de Buerger, neuropatía diabética, septicemia, angiítis, nefritis, neumonía, infarto cerebral, infarto de miocardio, edema, venas varicosas, aneurisma arterial de disección, estenocardia, DIC, pleuritis, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia orgánica múltiple, escaras, quemadura, colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn.
- 20 14. Uso de al menos un derivado de ácido aminofosfónico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, uno de sus isómeros ópticos, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos para la preparación de un medicamento para prevenir o tratar el rechazo de un trasplante de corazón, un trasplante de riñón, un trasplante de piel, un trasplante de hígado o un trasplante de médula ósea.
- 25 15. Uso de al menos un derivado de ácido aminofosfónico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, uno de sus isómeros ópticos, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos para la preparación de un medicamento para prevenir o tratar artritis reumatoidea, lupus nefrítico, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes, dermatitis atópica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica o dermatitis de contacto alérgica.