

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 701**

51 Int. Cl.:
C07F 9/141 (2006.01)
C07D 207/08 (2006.01)
A61K 31/662 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05791144 .8**
96 Fecha de presentación: **18.07.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1778702**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.05.2007**

54 Título: **COMPUESTOS ANTIVIRALES.**

30 Prioridad:
16.07.2004 US 588633 P
27.07.2004 US 591635 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.12.2011

73 Titular/es:
GILEAD SCIENCES, INC.
333 LAKESIDE DRIVE FOSTER CITY
CA 94404, US

72 Inventor/es:
CHAUDHARY, Kleem;
FLEURY, Melissa;
KIM, Choung, U.;
MCMURTRIE, Darren, J. y
SHENG, Xiaoning C.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 369 701 T3

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

Compuestos antivirales

Campo de la invención

La invención se refiere en general a compuestos con una actividad inhibidora de VHC.

5 **Antecedentes de la invención**

10 La mejora del suministro de fármacos y otros agentes a las células y tejidos diana ha sido el enfoque de una investigación considerable durante muchos años. Aunque se han hecho muchos intentos por desarrollar procedimientos eficaces para importar moléculas biológicamente activas al interior de las células, tanto *in vivo* como *in vitro*, ninguno ha sido enteramente satisfactorio. La optimización de la asociación del fármaco inhibidor con su diana intracelular, mientras que se minimiza la redistribución intercelular del fármaco, por ejemplo, hacia las células vecinas, con frecuencia es difícil o ineficaz.

15 La mayoría de los agentes administrados actualmente a un paciente parenteralmente no están dirigidos, lo cual da como resultado el suministro sistémico del agente a las células y a los tejidos del cuerpo donde no es necesario y con frecuencia donde no es deseable. Esto puede dar como resultado efectos secundarios adversos del fármaco y con frecuencia limita la dosis de un fármaco (por ejemplo, glucocorticoides y otros fármacos anti-inflamatorios) que se puede administrar. En comparación, aunque la administración oral de los fármacos se reconoce en general como un procedimiento conveniente y económico de administrar, la administración oral puede dar como resultado o bien (a) la absorción del fármaco a través de las barreras celulares y de los tejidos, por ejemplo la barrera hematoencefálica, epitelial y de la membrana celular, dando
20 como resultado una distribución sistémica no deseable, o bien (b) la residencia temporal del fármaco dentro del tracto gastrointestinal. En consecuencia, una meta importante ha sido desarrollar procedimientos para dirigir específicamente los agentes hacia las células y tejidos. Los beneficios de este tratamiento incluyen evitar los efectos fisiológicos generales del suministro inapropiado de tales agentes a otras células y tejidos, tales como las células no infectadas.

25 La Hepatitis C es reconocida como una enfermedad viral crónica del hígado, la cual se caracteriza por enfermedad hepática. Aunque se utilizan ampliamente fármacos que se dirigen al hígado y han mostrado efectividad, su toxicidad y otros efectos secundarios han limitado su utilidad.

Los procedimientos de ensayo capaces de determinar la presencia, ausencia, o las cantidades de VHC son de utilidad práctica en la búsqueda de inhibidores, así como para diagnosticar la presencia de VHC.

30 Los inhibidores de VHC son útiles para limitar el establecimiento y el progreso de la infección por VHC, así como en los ensayos de diagnóstico para VHC.

35 Existe una necesidad de agentes terapéuticos para VHC, es decir, fármacos, que tengan mejores propiedades inhibidoras y farmacocinéticas, incluyendo una mejor actividad contra el desarrollo de resistencia vírica, mejor biodisponibilidad oral, mayor potencia y semivida eficaz prolongada *in vivo*. Los nuevos inhibidores de VHC deben tener menos efectos secundarios, programas de dosificación menos complicados y deben ser oralmente activos. En particular, existe una necesidad de un régimen de dosificación menos oneroso, tal como una píldora, una vez al día.

40 Se han descrito inhibidores de la proteasa NS3 del VHC en los documentos WO 02/060926, WO 03/064416, WO 03/064455, WO 98/17679, WO03/064456, WO03/066103, WO03/099316, WO03/053349, WO00/59929, WO02/060926, US 2004/ 048802, US2003/186895, US2003/224977, US6,608,027, WO03/099274, WO00/09543 y WO99/07733. En *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2003) 13: 2745-2748 se divulgan inhibidores dipeptídicos de fenetilamida de la proteasa NS3 del VHC.

Sumario de la invención

45 La dirección intracelular se puede lograr mediante procedimientos y composiciones que permitan la acumulación o retención de los agentes biológicamente activos dentro de las células. La presente invención proporciona composiciones y procedimientos para la inhibición de VHC o de actividad terapéutica contra VHC.

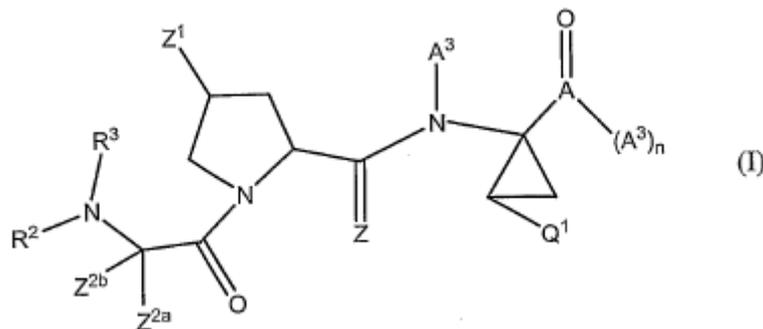
La presente invención se refiere en general a la acumulación o retención de los compuestos terapéuticos dentro de las células. La invención se refiere más particularmente a la obtención de altas concentraciones de moléculas de fosfonato en las células hepáticas. Esta dirección efectiva puede ser aplicable a una variedad de formulaciones y procedimientos terapéuticos.

50 Las composiciones de la invención incluyen compuestos anti-virales que tienen normalmente al menos un grupo fosfonato. De acuerdo con lo anterior, en una realización, la invención proporciona un compuesto de la invención que está enlazado con uno o más grupos fosfonato.

En otra realización, la invención proporciona un conjugado, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato

del mismo.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I:



5 o una sal, enantiómero, solvato, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ se selecciona independientemente de entre H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo, halógeno, haloalquilo, alquil-sulfonamido, aril-sulfonamido, -C(O)NHS(O)₂-, ó -S(O)₂-, opcionalmente sustituido con uno o más A³;

R² es -C(Y¹)(A³);

10 R³ es H o alquilo (C₁₋₆);

Y¹ es independientemente O, S, N(A³)

Z es O;

Z¹ es -Y¹-A³;

Z^{2a} es H, alquilo (C₁₋₁₀), alquenilo (C₂₋₁₀) o alquinilo (C₂₋₁₀), o Z^{2a} opcionalmente forma un ciclo con Q¹;

15 Z^{2b} es H, alquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₈) o alquinilo (C₂₋₈);

Q¹ es alquilo (C₁₋₈), alquenilo (C₂₋₈) o alquinilo (C₂₋₈);

A³ se selecciona independientemente de entre -OH, -C(O)OH, alquilo, alquenilo, alquinilo, amino, amido, imido, imino, halógeno, CF₃, CH₂CF₃, cicloalquilo, nitro, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, heterociclo, heteroarilo, -C(A²)₃, -C(A²)₂-C(O)A², -C(O)OA², -O(A²), -N(A²)₂, -S(A²), -(CH₂)_m-heterociclo, -(CH₂)_mC(O)Oalquilo, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-Oalquilo, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-(CH₂)_m-alquilo, -(CH₂)_mO-C(O)-O-alquilo, -(CH₂)_mO-C(O)-O-cicloalquilo, -N(H)C(Me)C(O)O-alquilo o alcoxi arilsulfonamida,

20 en la que A³ puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4

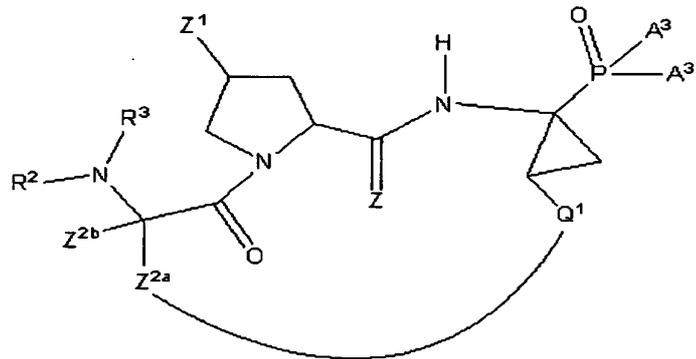
-R¹, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, carbociclo, heterociclo, aralquilo, aril sulfonamida, aril alquilsulfonamida, ariloxi sulfonamida, ariloxi alquilsulfonamida, ariloxi arilsulfonamida, alquil sulfonamida, alquiloxi sulfonamida, alquiloxi alquilsulfonamida, -(CH₂)_mheterociclo, -(CH₂)_m-C(O)O-alquilo, -O(CH₂)_mOC(O)Oalquilo, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-(CH₂)_m-alquilo, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-alquilo, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-cicloalquilo, -N(H)C(CH₃)C(O)O-alquilo o alcoxi arilsulfonamida, opcionalmente sustituidos con R¹;

A² se selecciona independientemente de entre H, alquilo, alquenilo, alquinilo, amino, aminoácido, alcoxi, ariloxi, ciano, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquil sulfonamida o aril sulfonamida; y

30 m es de 0 a 6,

en la que, si no se indica lo contrario, alquilo es alquilo (C₁₋₁₈); alquenilo es alquenilo (C₂₋₁₈); alquinilo es alquinilo (C₂₋₁₈); cicloalquilo es cicloalquilo (C₃₋₇); arilo es arilo (C₆₋₂₀); aralquilo es aralquilo (C₆₋₂₀); alcoxi es alcoxi (C₁₋₁₈); carbociclo es un monociclo (C₃₋₇), biciclo (C₇₋₁₂) o un policiclo con hasta 20 átomos de carbono saturado, insaturado o aromático; heterociclo es un carbociclo tal como se ha definido anteriormente, en el que 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono han sido reemplazados por O, N o S.

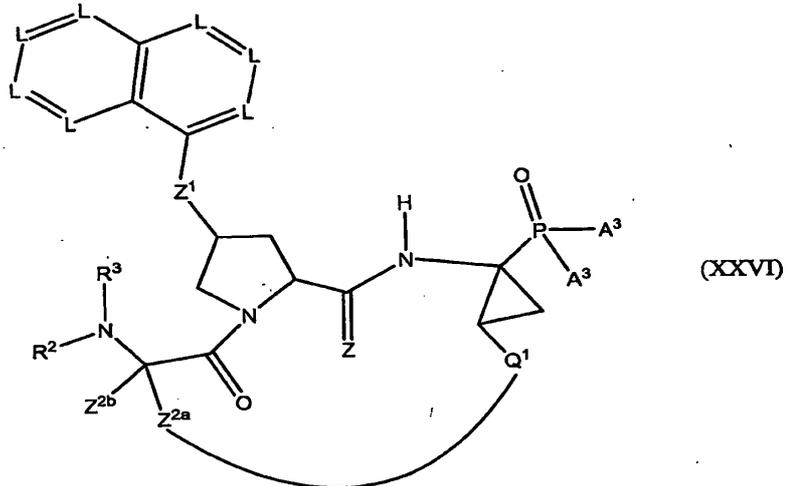
35 La presente invención proporciona un compuesto de fórmula XI,



XI

o una sal, enantiómero, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 , R^2 , R^3 , Z , Z^1 , Z^{2b} , m , A^3 y A^2 son tal como se han definido anteriormente y Z^{2a} forma un ciclo con Q^1 .

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula XXVI,

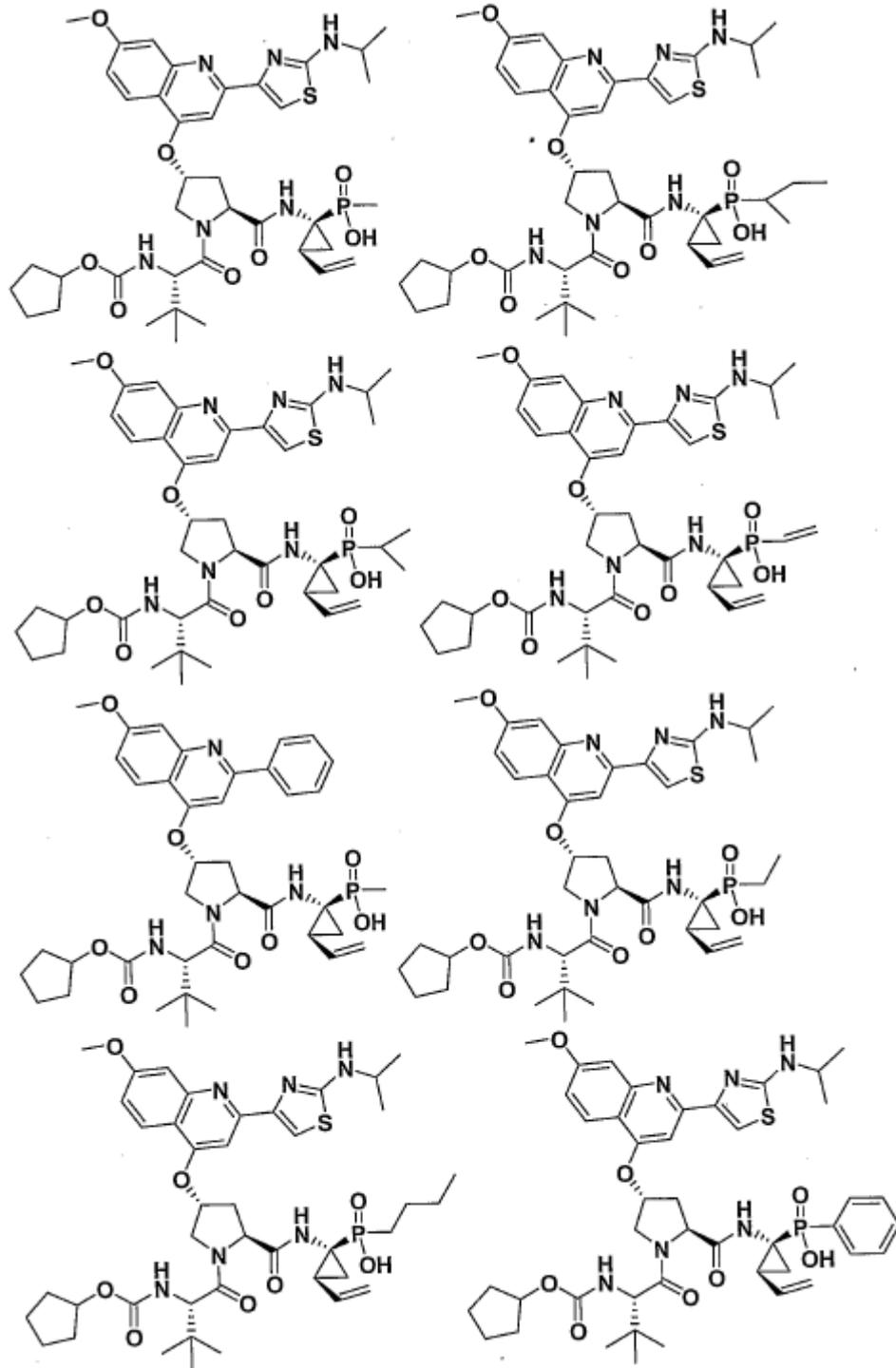


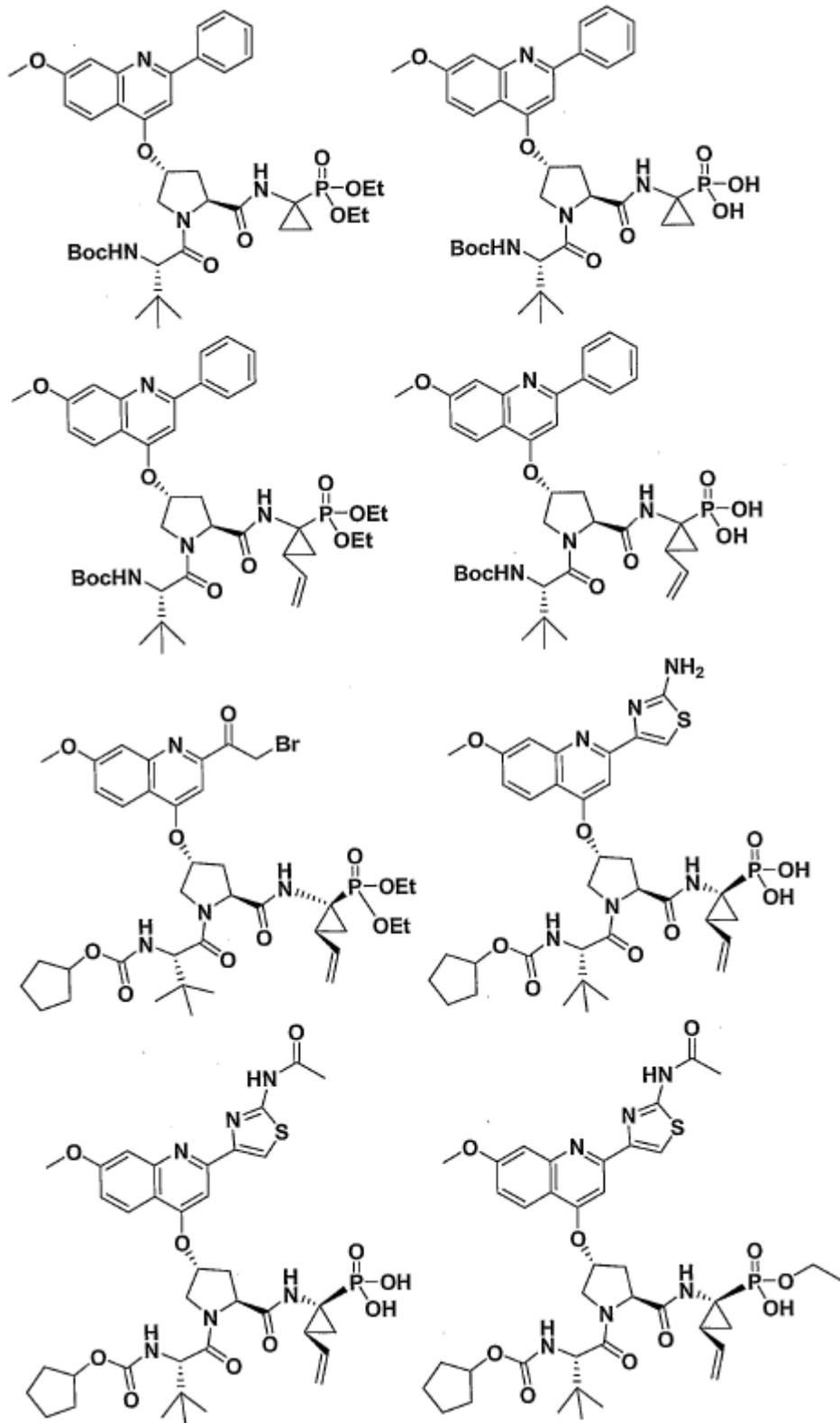
(XXVI)

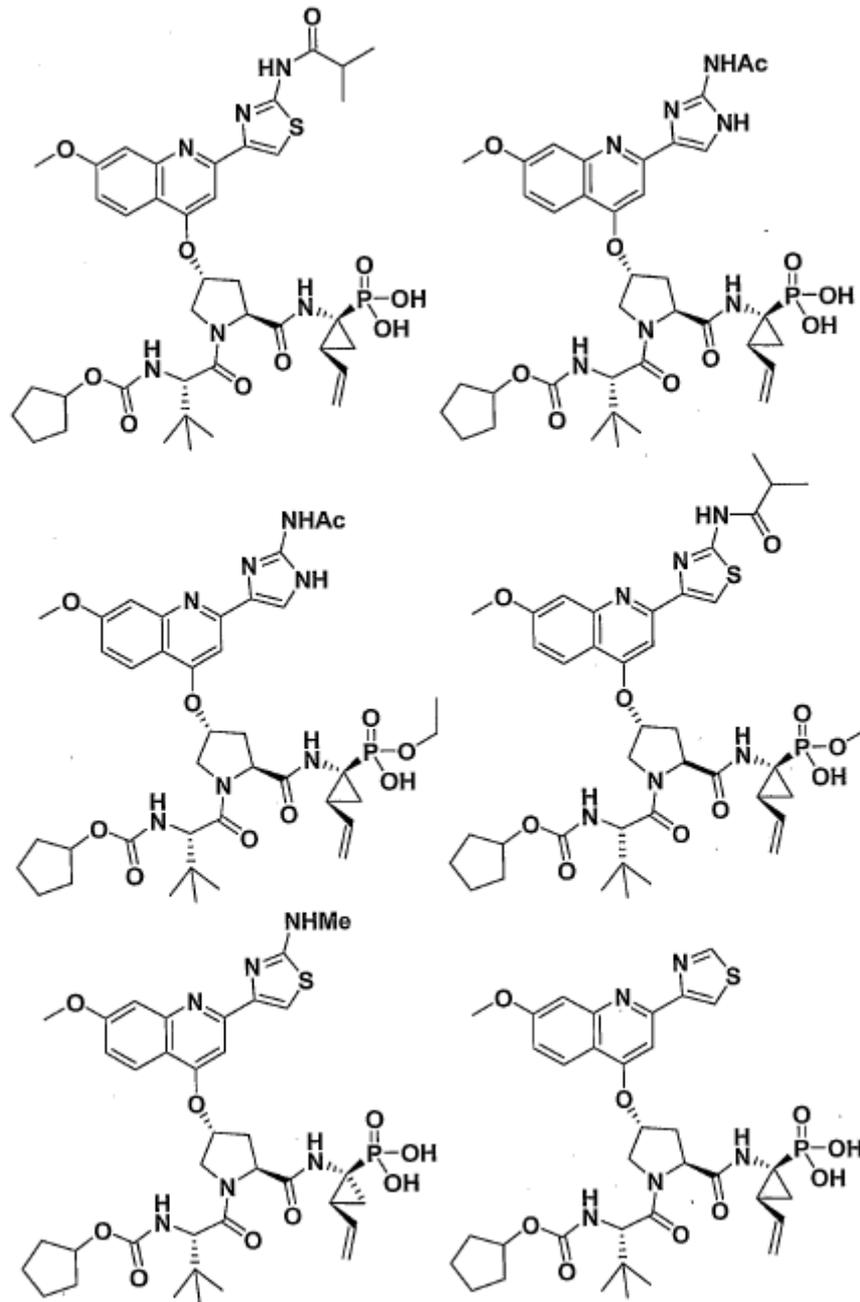
5

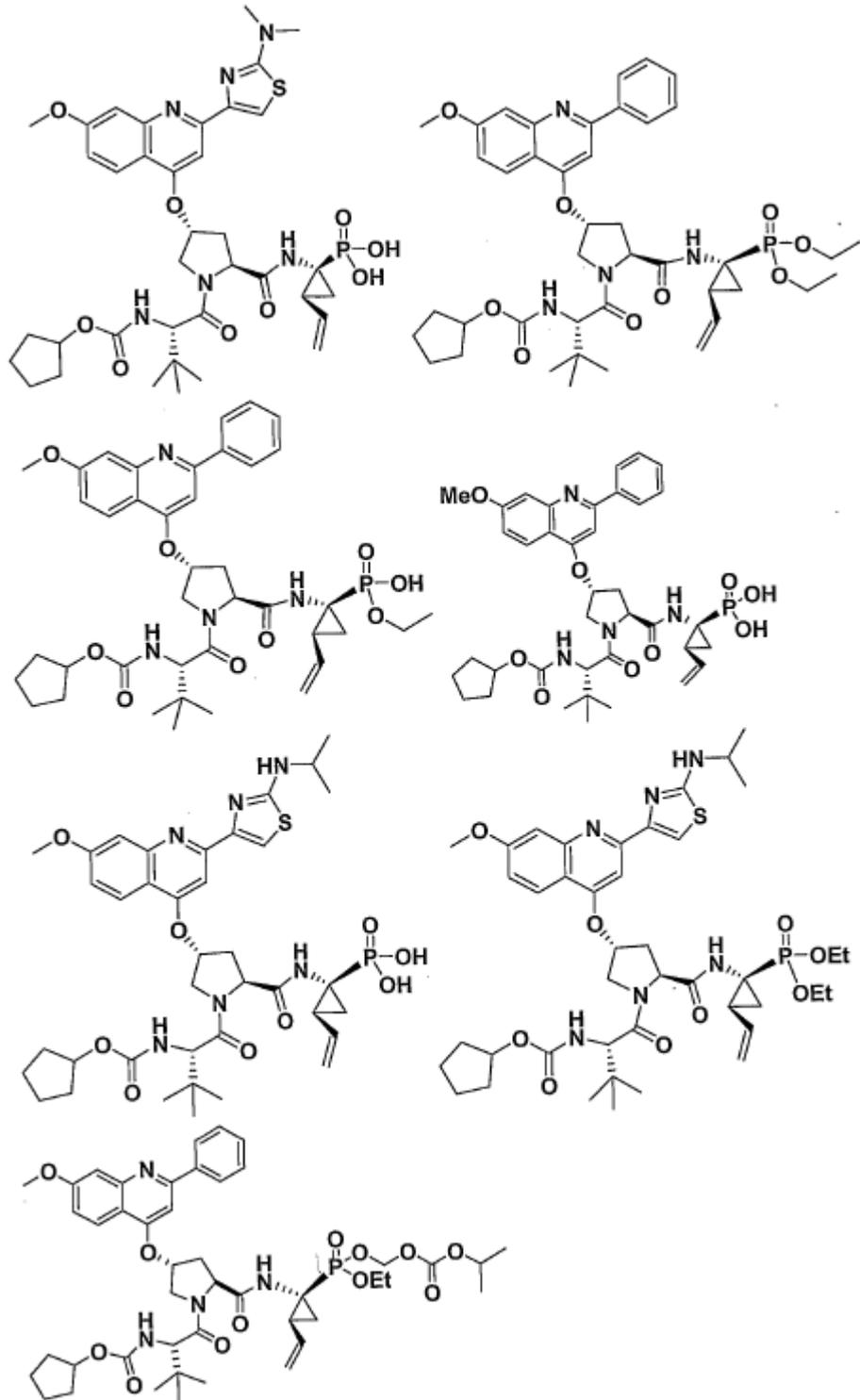
o una sal, enantiómero, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 , R^2 , R^3 , Z , Z^{2a} , Z^{2b} , Q^1 , m , A^3 son tal como se han definido con la fórmula XI y L se selecciona independientemente de entre C o N, siempre que no estén presentes más de tres N consecutivos, cada uno opcionalmente sustituido con uno o varios A^3 .

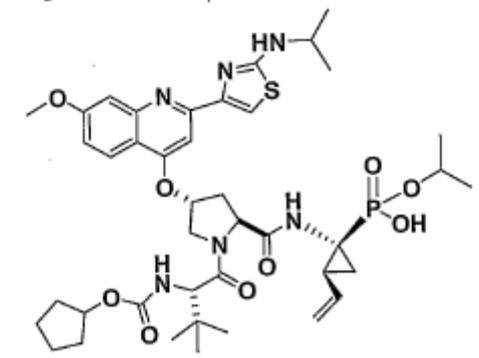
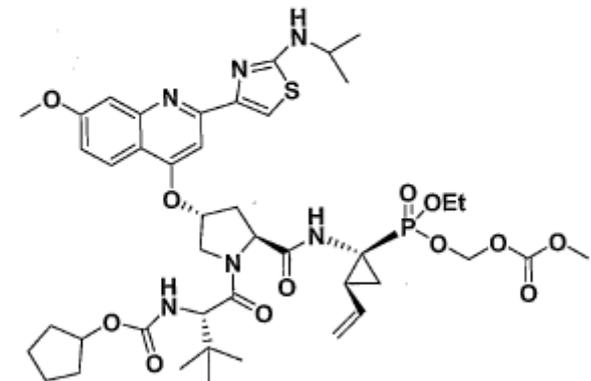
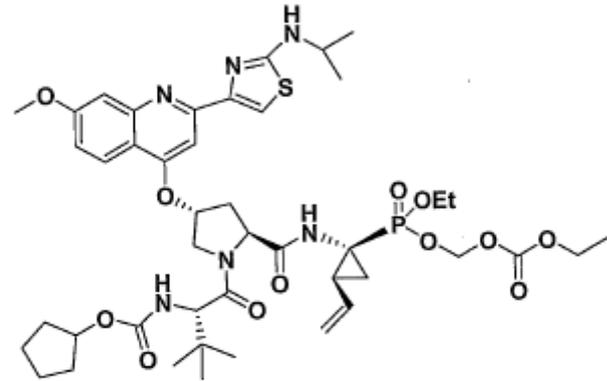
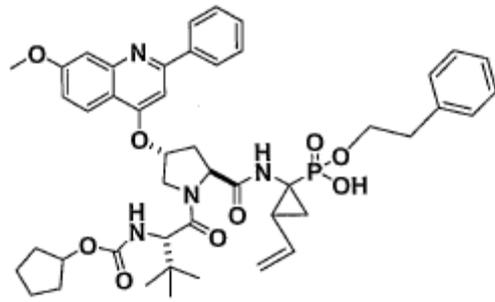
10 La presente invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

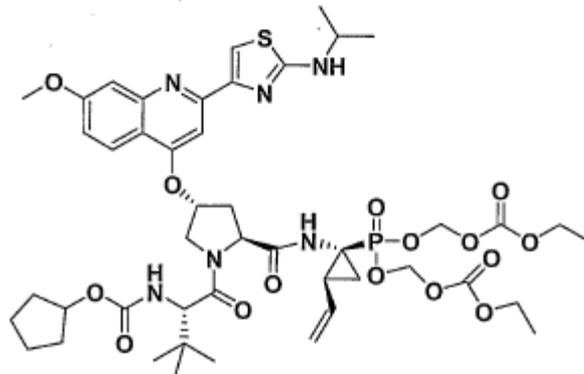
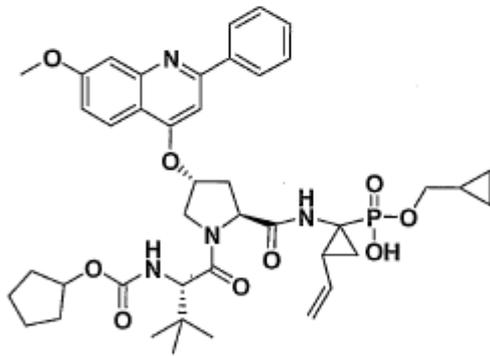
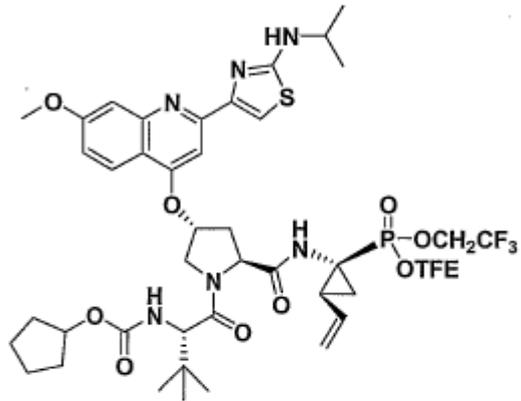
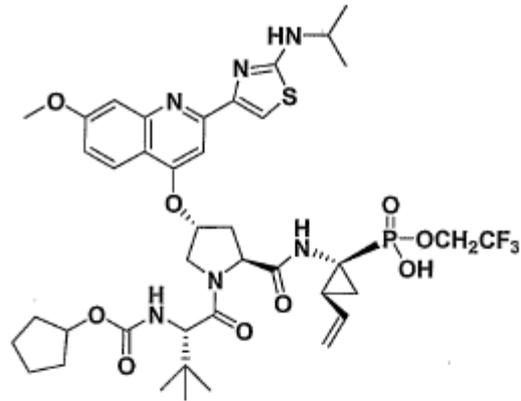


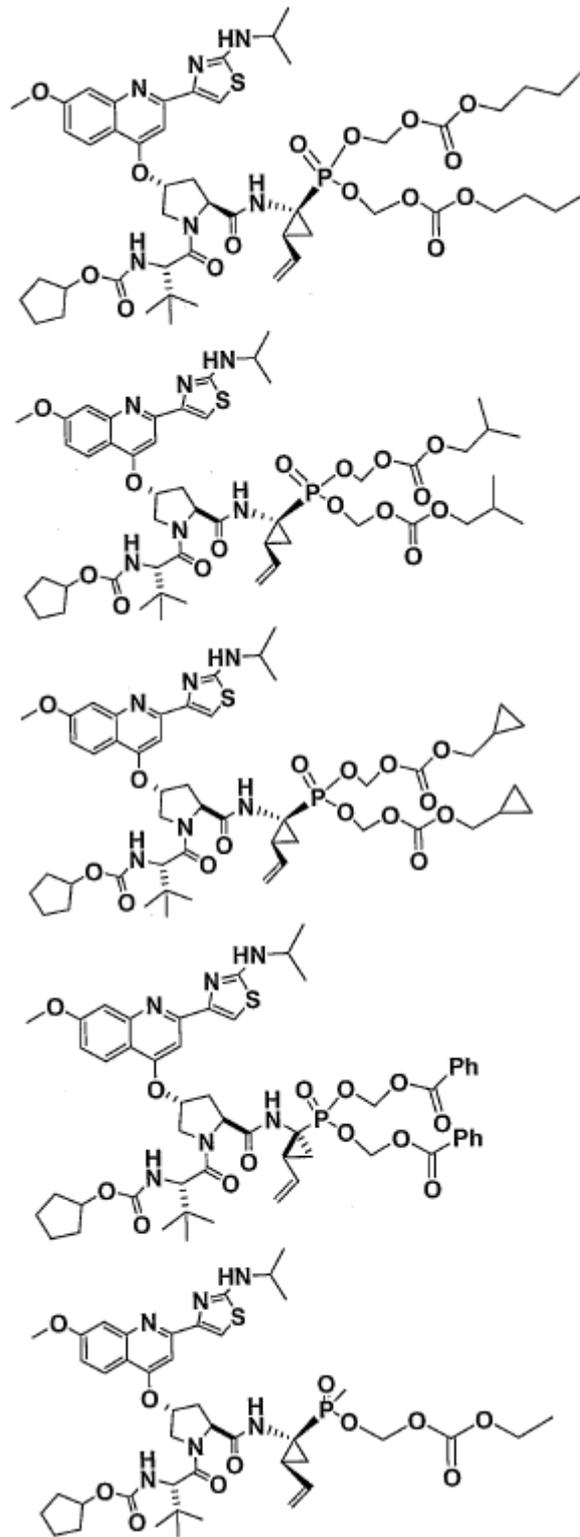


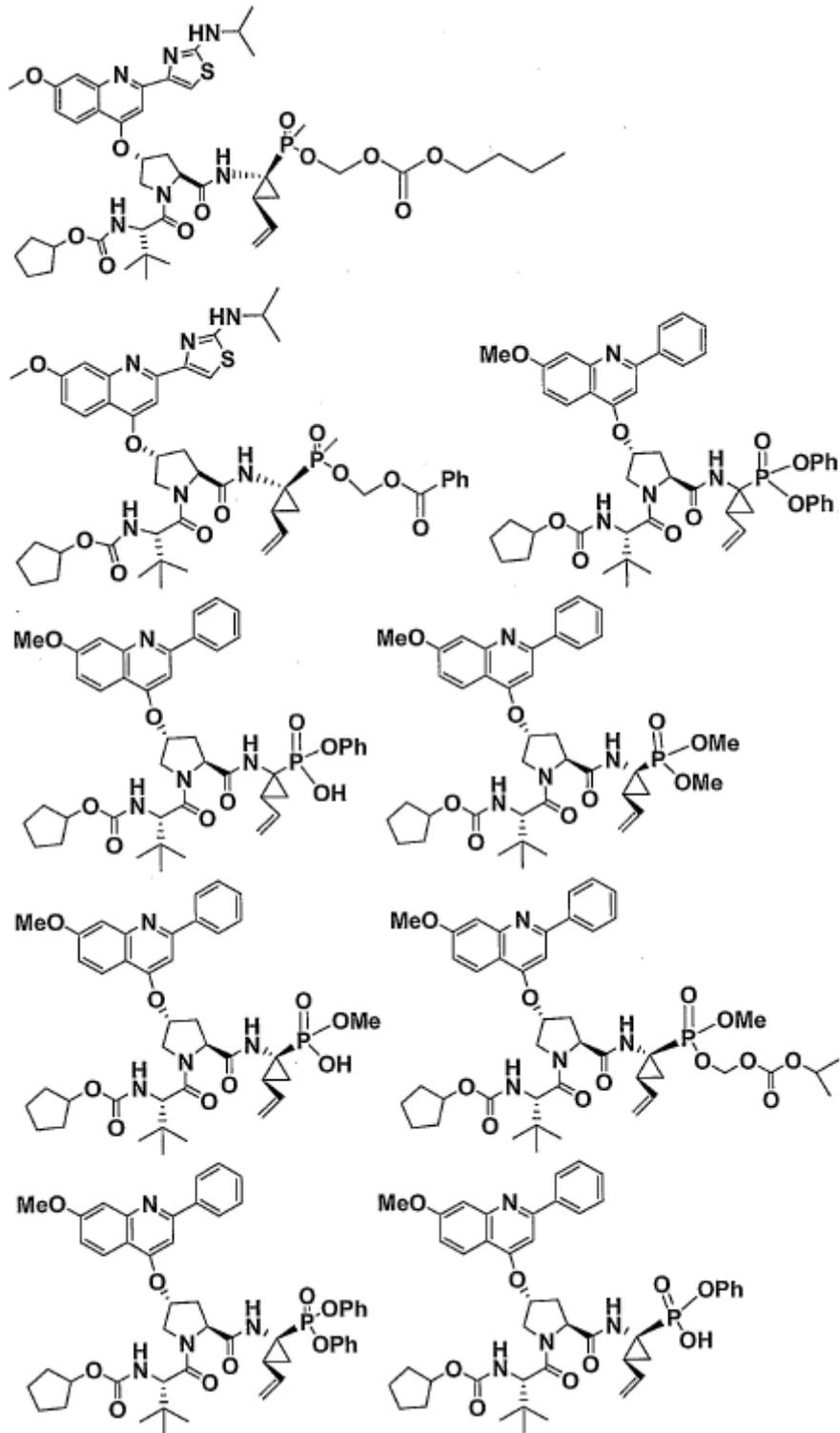


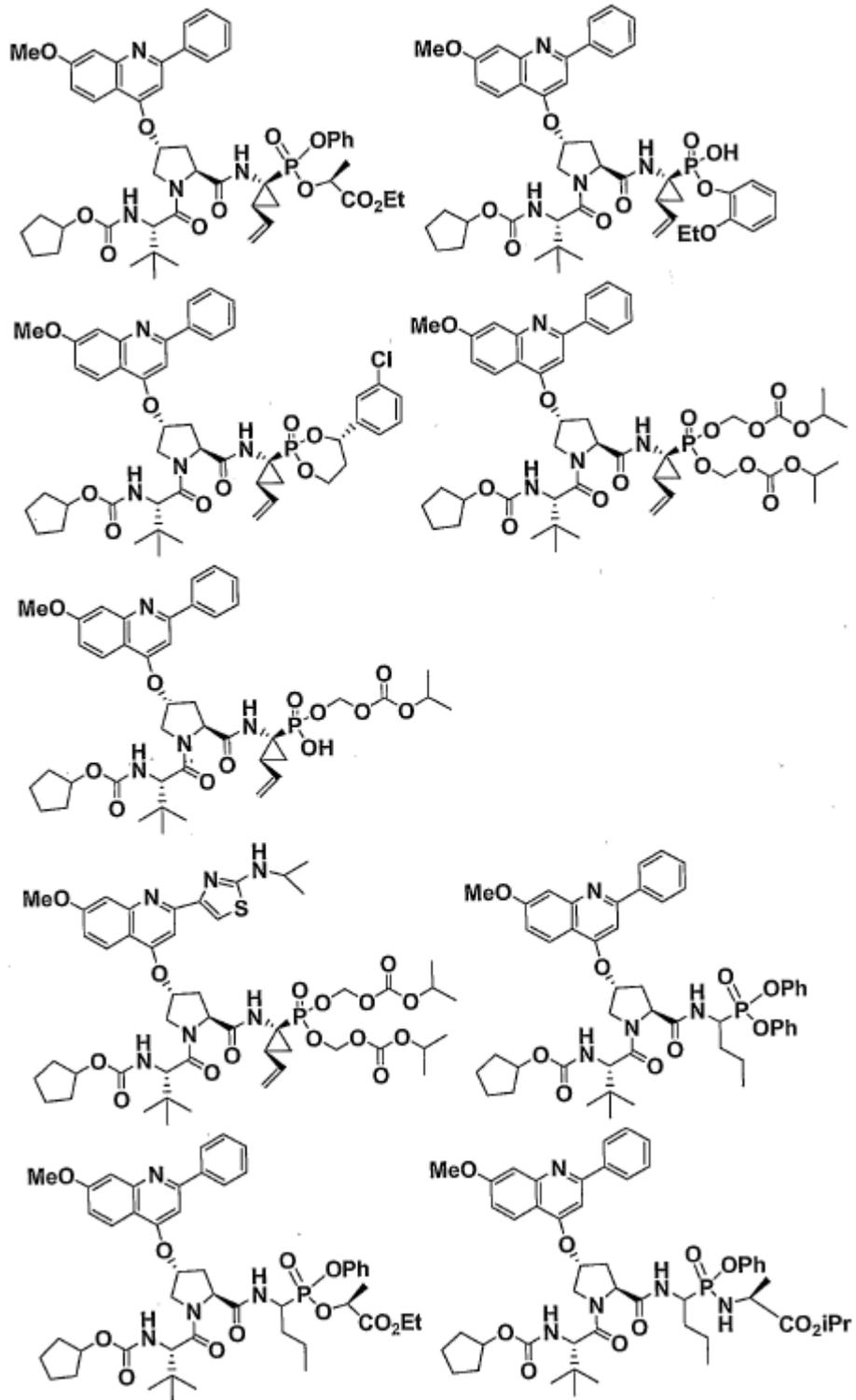


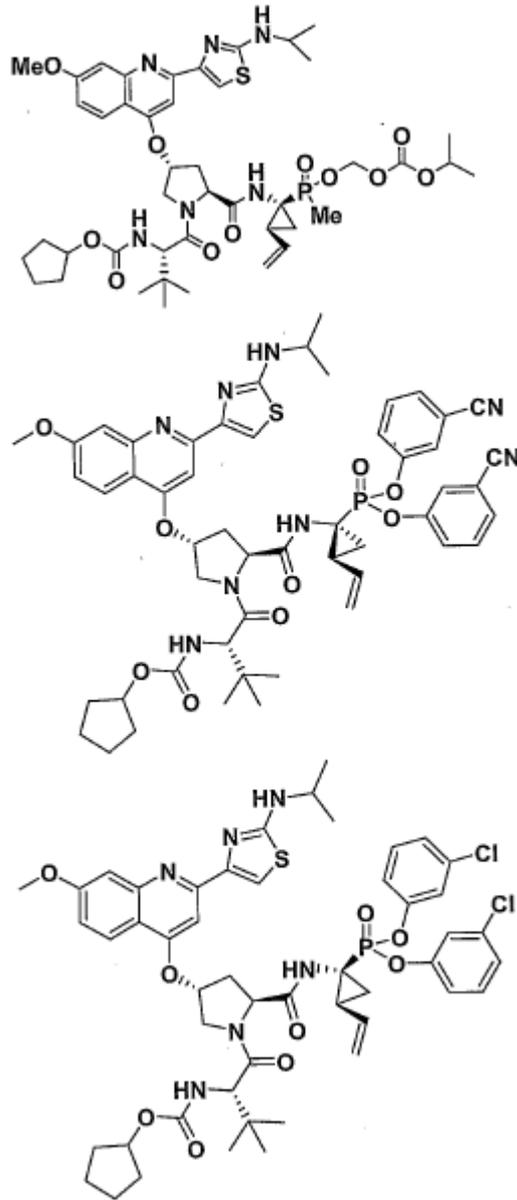


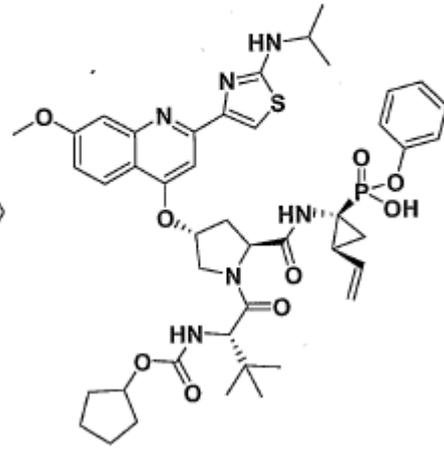
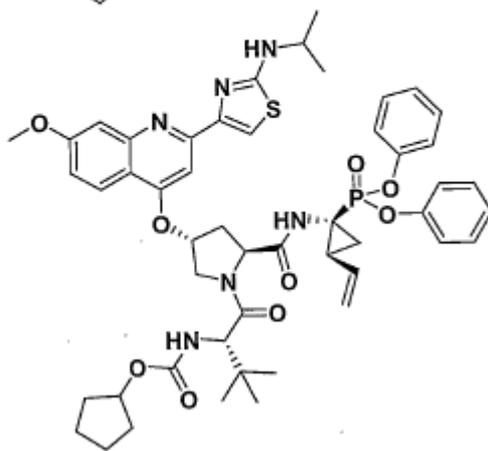
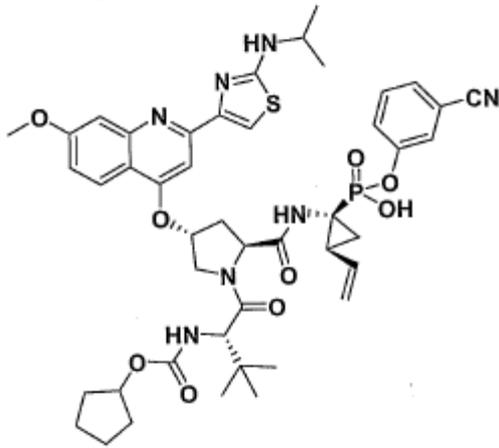
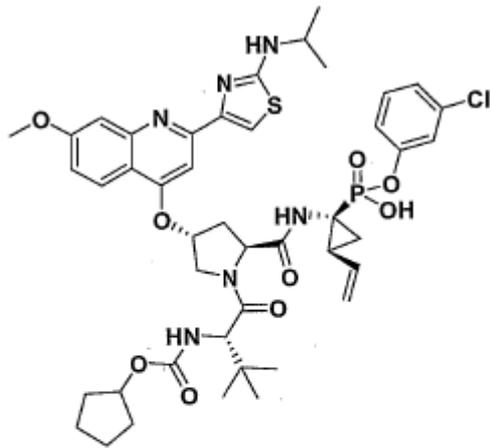


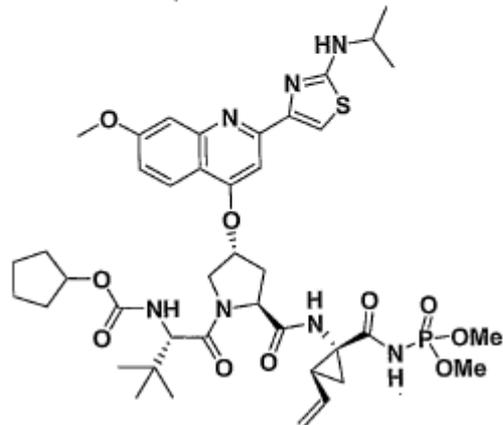
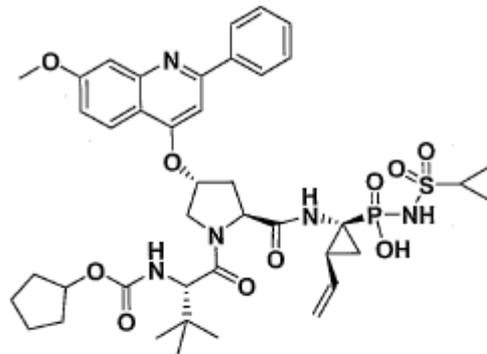
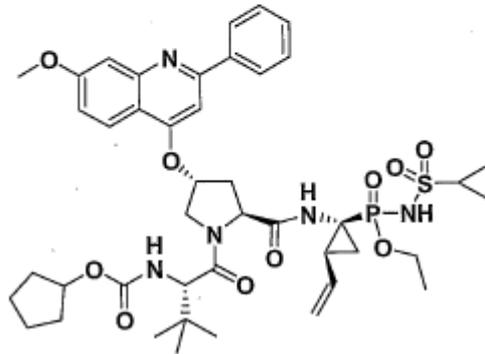
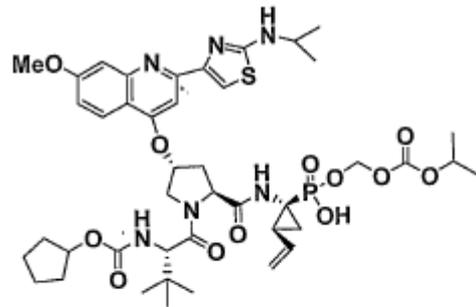


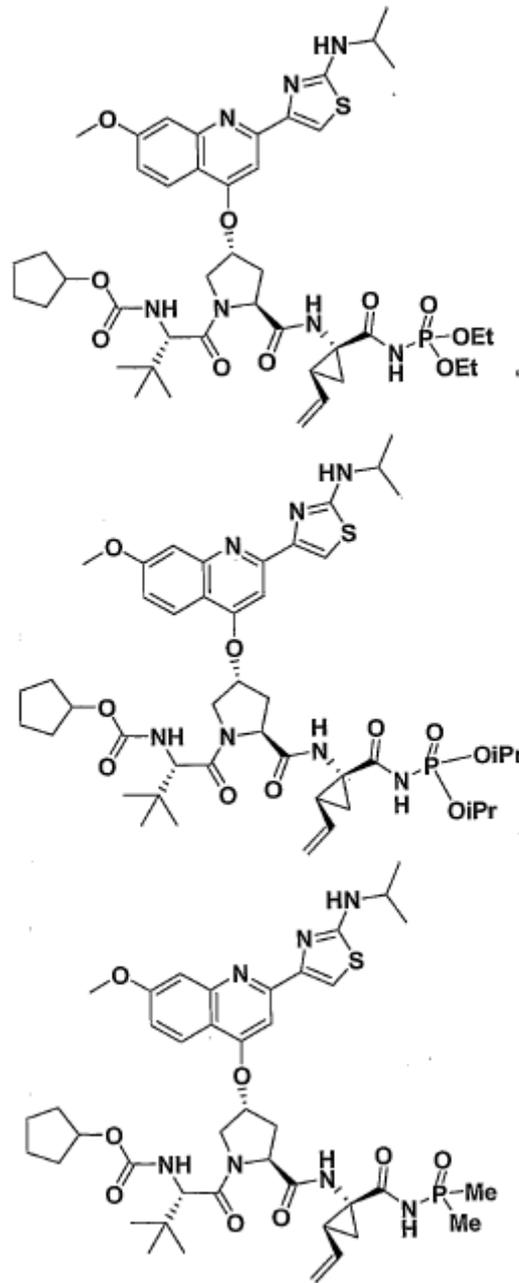


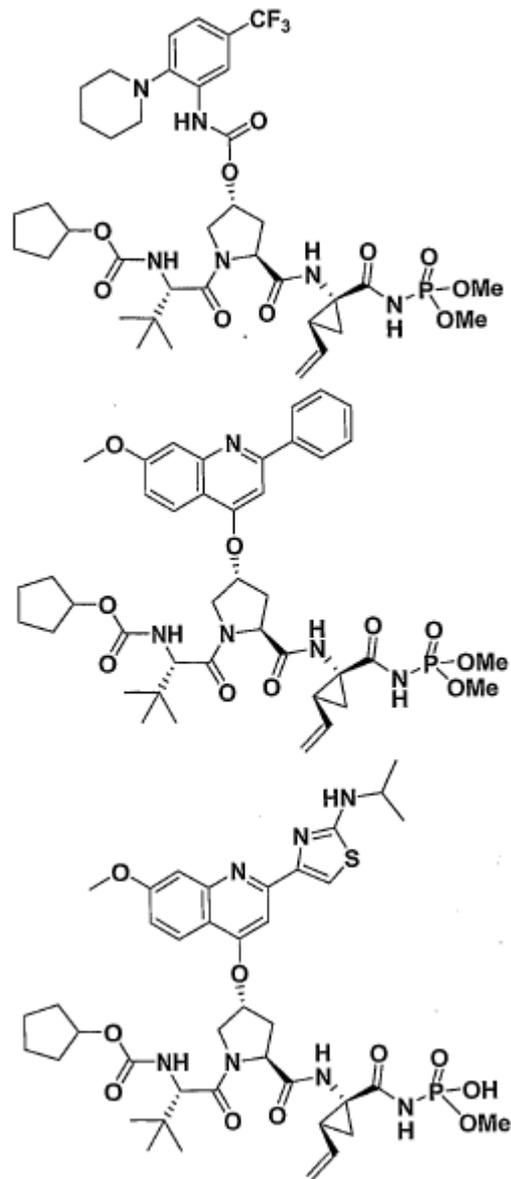


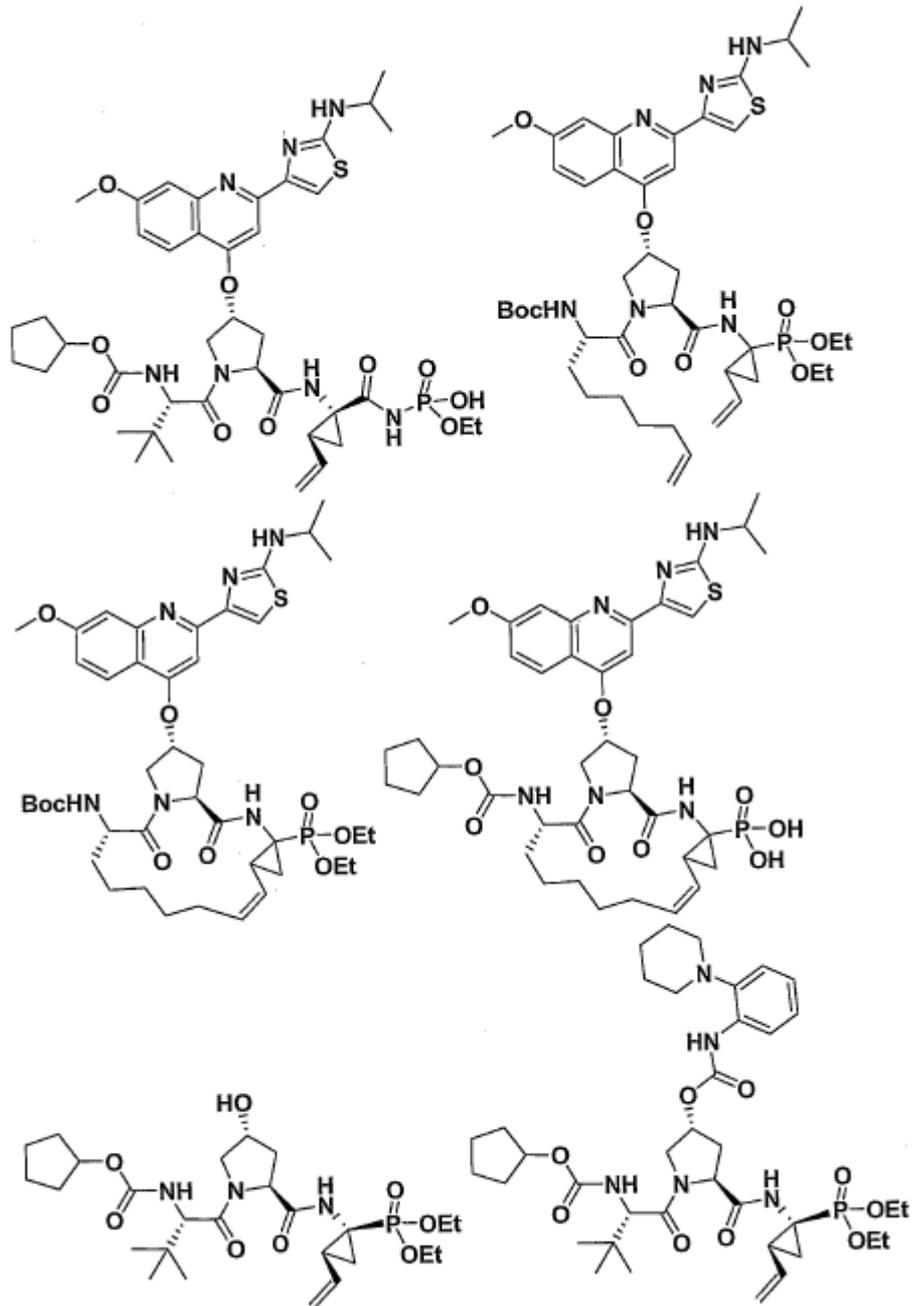


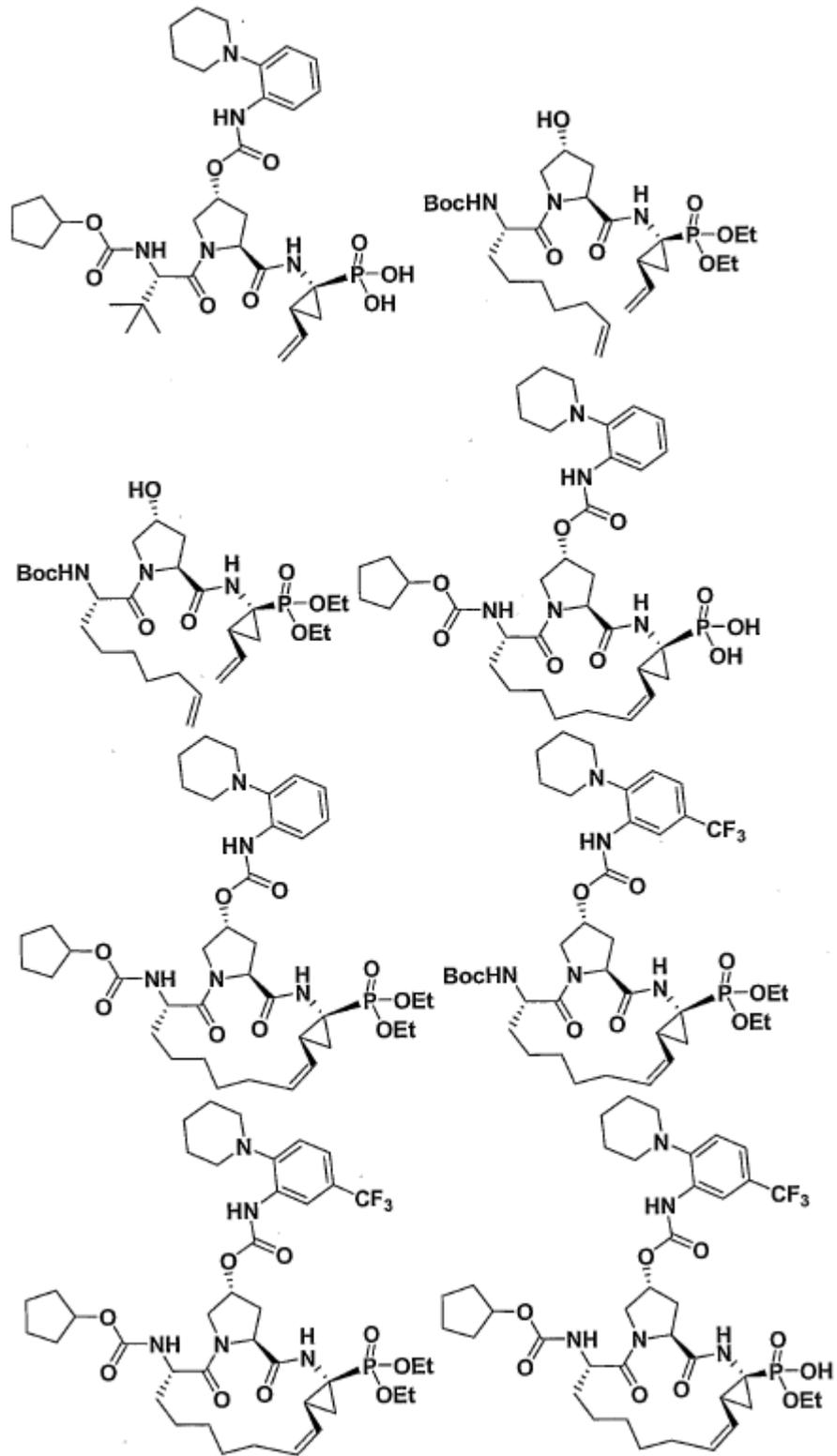


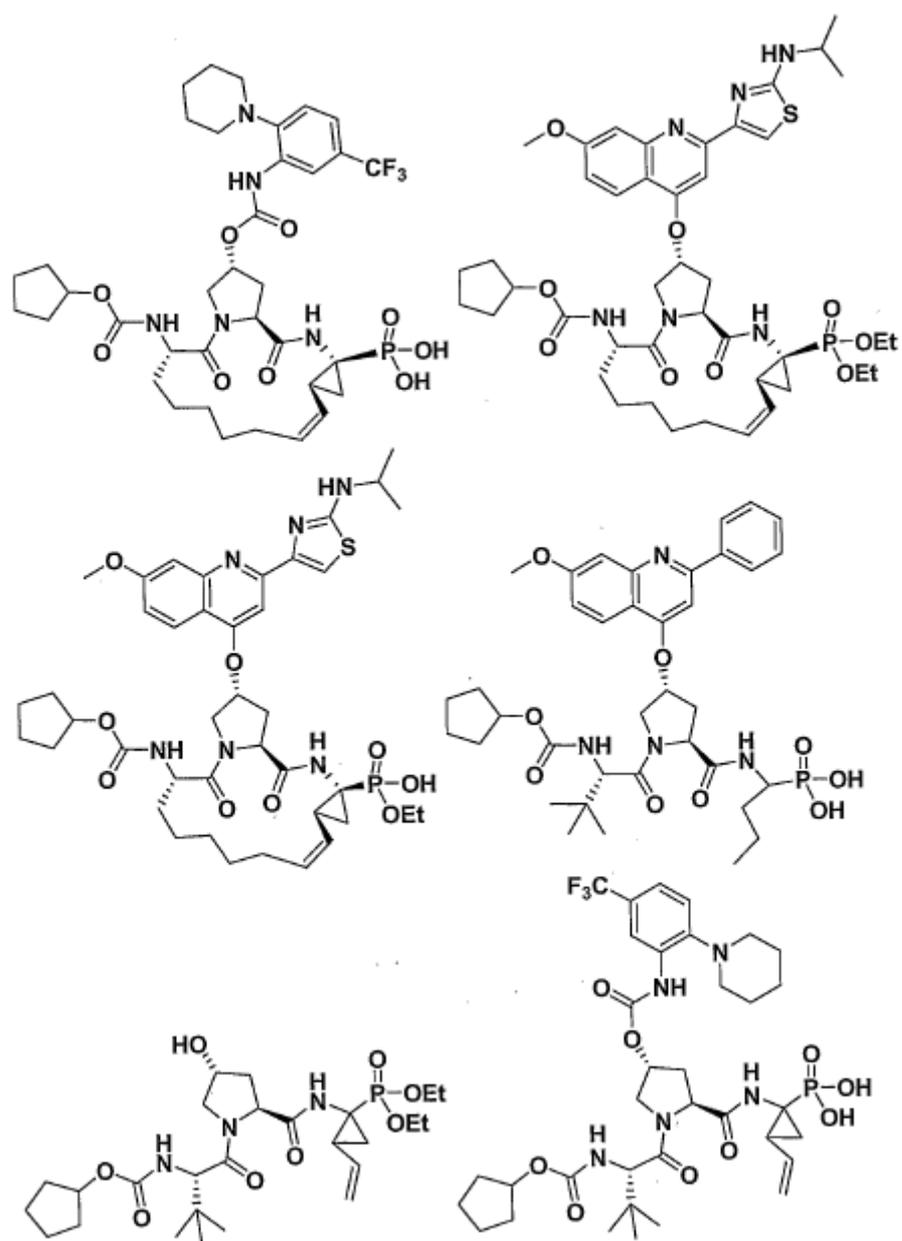


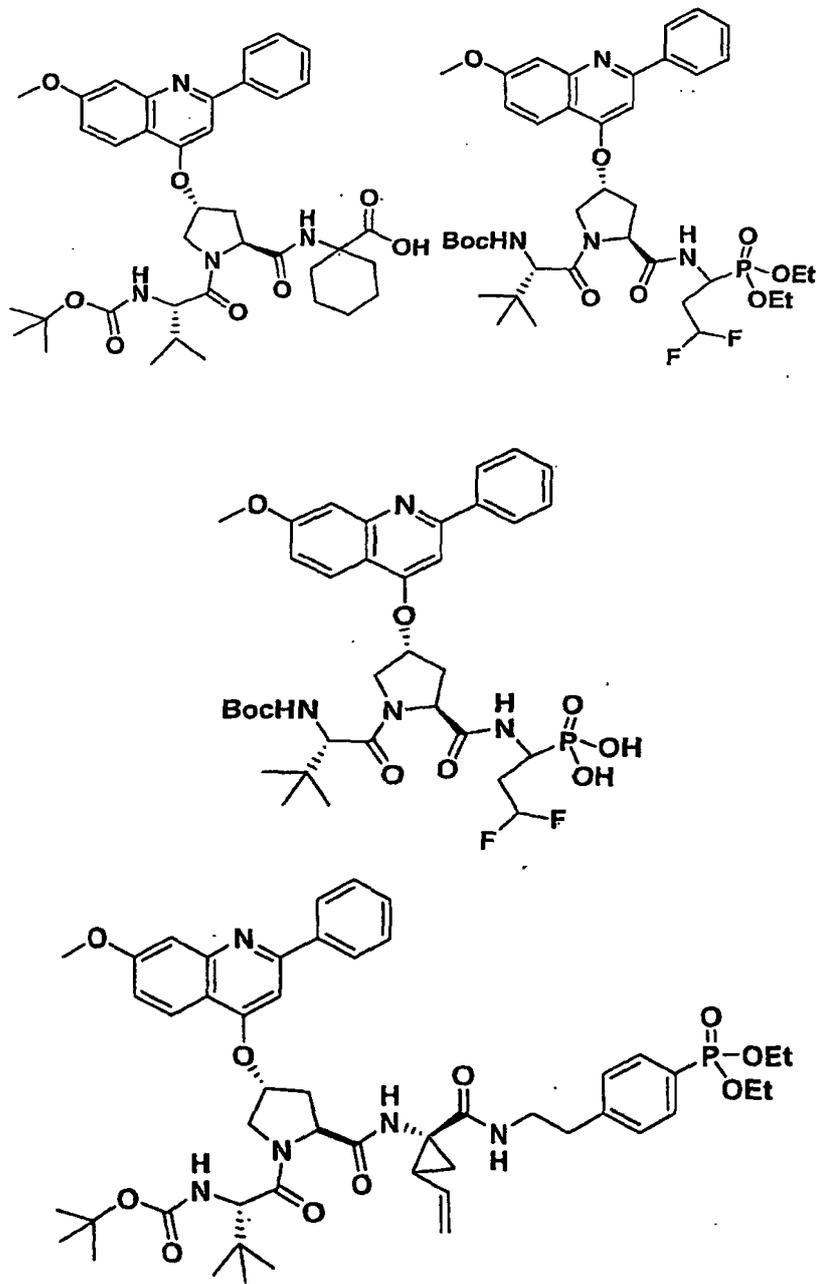




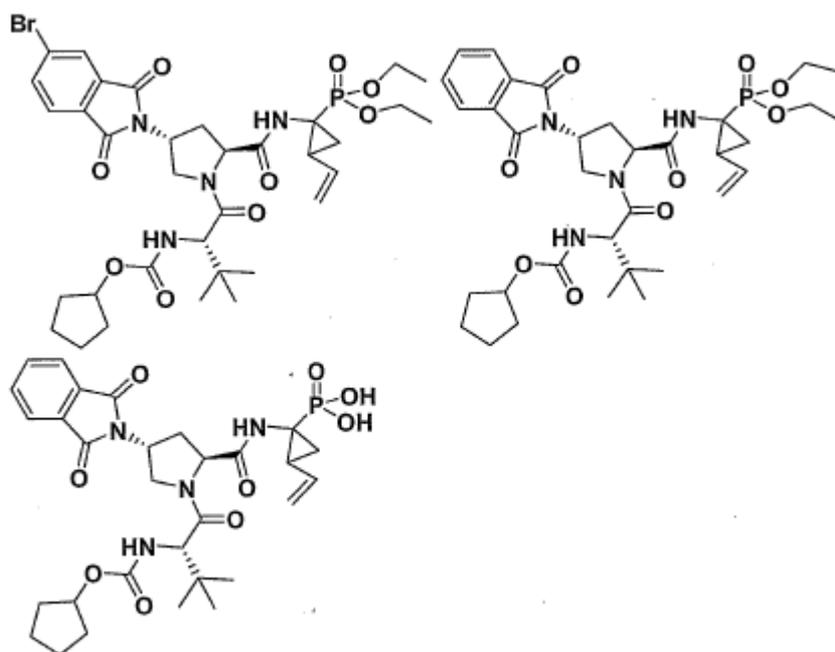




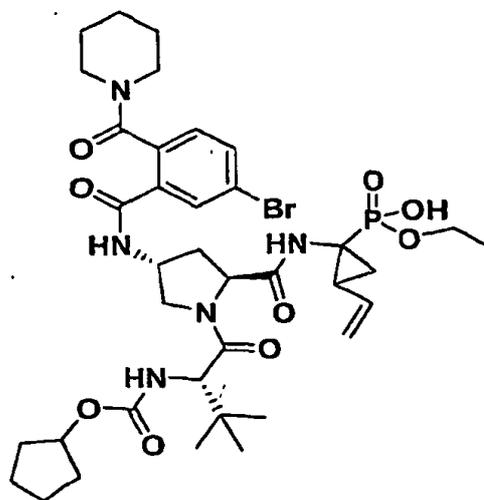




5 La presente invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo constituido por:



La presente invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



5

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito anteriormente y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de trastornos asociados con VHC.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene adicionalmente un análogo de nucleósido.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene adicionalmente un interferón o un interferón pegilado.

15 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica, en la que el análogo de nucleósido mencionado se selecciona a partir de ribavirina, viramidina, levovirina, un L-nucleósido e isatoribina, y el

interferón es interferón- α o interferón pegilado.

La presente invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento de los trastornos asociados con hepatitis C, comprendiendo este procedimiento administrar a un individuo una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos, incluidos los enantiómeros de los mismos, descritos anteriormente.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto o conjugado de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a un compuesto descrito anteriormente para su uso en un procedimiento para aumentar la acumulación celular y la retención de un compuesto fármaco, mejorando de esta manera su valor terapéutico y de diagnóstico, que comprende enlazar el compuesto a uno o más grupos fosfonato.

La presente invención también proporciona un compuesto descrito anteriormente para su uso en un procedimiento para inhibir VHC que comprende administrar a un mamífero afligido con una afección asociada con la actividad de VHC una cantidad de un compuesto de la invención eficaz para inhibir VHC.

La presente invención también proporciona un compuesto de la invención para su uso en terapia médica (preferentemente para su uso en la inhibición de VHC o en el tratamiento de una afección asociada con la actividad de VHC), así como el uso de un compuesto de la invención, para la fabricación de un medicamento útil para inhibir VHC o para el tratamiento de una afección asociada con la actividad de VHC en un mamífero.

La presente invención también proporciona procedimientos e intermedios novedosos dados a conocer en el presente documento, que son útiles para la preparación de los compuestos, incluyendo sus enantiómeros, de la invención. Algunos de los compuestos de la invención son útiles para preparar otros compuestos de la invención.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para inhibir la actividad de VHC en una muestra que comprende tratar la muestra con un compuesto o conjugado de la invención.

Descripción detallada de la invención

Ahora se hará referencia con detalle a determinadas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas acompañantes. Aunque la invención se describirá en conjunto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no se pretende limitar la invención a esas realizaciones. Por el contrario, se pretende que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que se puedan incluir dentro del alcance de la presente invención, tal como es definida por las realizaciones.

Composiciones de la Invención

Los compuestos de esta invención excluyen a los compuestos conocidos hasta ahora. Sin embargo, como será adicionalmente aparente más adelante en otras realizaciones, está dentro de la invención usar para propósitos antivirales los compuestos conocidos hasta ahora y solamente producidos y usados como intermedios en la preparación de los compuestos antivirales. Con respecto a los Estados Unidos, los compuestos o composiciones de la presente excluyen a los compuestos que se anticipan de acuerdo con el Título 35 del Código de los Estados Unidos, Sección 102, o lo que sea obvio de acuerdo con el Título 35 del Código de los Estados Unidos, Sección 103.

Siempre que un compuesto descrito en el presente documento esté sustituido con más de uno del mismo grupo designado, por ejemplo "R¹" o "A³", entonces se entenderá que los grupos pueden ser iguales o diferentes, es decir, cada grupo se selecciona de una manera independiente.

"Heterociclo" tal como se usa en el presente documento, incluye, a modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos descritos en Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, Nueva York, 1968), en particular los Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 hasta el presente), en particular los Volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y "J. Am. Chem. Soc.", 82: 5566 (1960).

Los ejemplos de los heterociclos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, piridilo, tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidro-tiofenilo oxidado con azufre, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-quinolinilo, tetrahidro-isoquinolinilo, decahidro-quinolinilo, octahidro-isoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatiinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-

indazolilo, purinilo, 4H-quinolizinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, e isatinoilo.

A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos enlazados con carbono se enlazan en la posición 2, 3, 4, 5 ó 6 de una piridina; en la posición 3, 4, 5 ó 6 de una piridazina; en la posición 2, 4, 5 ó 6 de una pirimidina; en la posición 2, 3, 5 ó 6 de una pirazina; en la posición 2, 3, 4 ó 5 de un furano, tetrahydro-furano, tiofurano, tiofeno, pirrol, o tetrahidropirrol; en la posición 2, 4 ó 5 de un oxazol, imidazol, o tiazol; en la posición 3, 4 ó 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol; en la posición 2 ó 3 de una aziridina; en la posición 2, 3 ó 4 de una azetidina; en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina; o en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina. Todavía más típicamente, los heterociclos enlazados con carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, ó 5-tiazolilo.

A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos enlazados con nitrógeno se enlazan en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol; en la posición 2 de un isoindol, o isoindolina; en la posición 4 de una morfolina; y en la posición 9 de un carbazol, o β -carbolina. Todavía más típicamente, los heterociclos enlazados con nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azettedilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo y 1-piperidinilo.

Los grupos A³ y A² no son funcionalidades críticas y pueden variar ampliamente. Cuando no son H, su función es servir como intermedios para la sustancia de fármaco progenitora. Esto no significa que sean biológicamente inactivos. Por el contrario, una función principal de estos grupos es convertir el fármaco progenitor en un profármaco, mediante lo cual, el fármaco progenitor se libera después de la conversión del profármaco *in vivo*. Debido a que los profármacos activos son absorbidos más efectivamente que el fármaco progenitor, de hecho con frecuencia poseen una mayor potencia *in vivo* que el fármaco progenitor. A³ o A² se eliminan ya sea *in vitro*, en el caso de los intermedios químicos, o bien *in vivo*, en el caso de los profármacos. Con los intermedios químicos, no es particularmente importante que los productos de pro-funcionalidad resultantes, por ejemplo alcoholes, sean fisiológicamente aceptables, aunque en general es más deseable que los productos sean farmacológicamente inocuos.

El término "PRT" se selecciona a partir de los términos "profármacos" y "grupos protectores", como se definen en el presente documento.

El término "profármaco", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier compuesto que, cuando se administra a un sistema biológico, genera la sustancia de fármaco, es decir, el ingrediente activo, como resultado de las reacciones químicas espontáneas, las reacciones químicas catalizadas por enzimas, fotólisis y/o las reacciones químicas metabólicas. Por consiguiente, un profármaco es un análogo covalentemente modificado o una forma latente de un compuesto terapéuticamente activo.

"Resto de profármaco" se refiere a un grupo funcional lábil que se separa del compuesto inhibidor activo durante el metabolismo, sistémicamente, dentro de una célula, mediante hidrólisis, disociación enzimática, o mediante algún otro procedimiento (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" en A Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krosggaard-Larsen y H. Bundgaard, Editores, Harwood Academic Publishers, páginas 113-191). Las enzimas que son capaces de tener un mecanismo de activación enzimática con los compuestos de profármaco de fosfonato de la invención incluyen, pero no se limitan a, amidasas, esterases, enzimas microbianas, fosfolipasas, colinesterasas y fosfasas. Los restos de profármaco pueden servir para mejorar la solubilidad, la absorción y la lipofilidad, con el fin de optimizar el suministro, la biodisponibilidad y la eficacia del fármaco. Un resto de profármaco puede incluir un metabolito activo o el fármaco mismo.

Los restos de profármaco de ejemplo incluyen los aciloxi-éster metílicos hidrolíticamente sensibles o lábiles -CH₂OC(=O)R⁹ y los carbonatos de aciloxi-metilo -CH₂OC(=O)OR⁹, en donde R⁹ es alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, arilo C₆-C₂₀ o arilo C₆-C₂₀ sustituido. El aciloxi-alquil-éster se utilizó primero como una estrategia de profármaco para los ácidos carboxílicos y luego fue aplicado a los fosfatos y fosfonatos por Farquhar y colaboradores (1983), *J. Pharm. Sci.*, 72: 324; también las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 4816570, 4968788, 5663159 y 5792756. Subsecuentemente, se usó el aciloxi-alquil-éster para suministrar ácidos fosfónicos a través de las membranas celulares y con el objeto de mejorar la biodisponibilidad oral. Una variante cercana del aciloxi-alquil-éster, el alcoxi-carboniloxi-alquil-éster (carbonato), también puede mejorar la biodisponibilidad oral como una fracción de profármaco en los compuestos de las combinaciones de la invención. Un aciloxi-éster metílico de ejemplo es el pivaloiloxi-metoxilo (POM) -CH₂OC(=O)C(CH₃)₃. Un resto de profármaco de carbonato de aciloxi-metilo de ejemplo es el carbonato de pivaloiloxi-metilo (POC) -CH₂OC(=O)OC(CH₃)₃.

El grupo fosfonato puede ser un resto de profármaco de fosfonato. El resto de profármaco puede ser sensible a la hidrólisis, tal como, pero no limitándose a, un carbonato de pivaloiloxi-metilo (POC) o un grupo pivaloiloxi-metoxilo. De modo alternativo, el resto de profármaco puede ser sensible a la disociación enzimáticamente potenciada, tal como un éster de lactato o un grupo éster de fosfonamido.

5 Se ha informado que los aril-ésteres de los grupos fosforosos, en especial los fenil-ésteres, mejoran la biodisponibilidad oral (De Lombaert y colaboradores (1994), *J. Med. Chem.*, 37: 498). También se han descrito los fenil-ésteres que contienen un éster carboxílico *orto* para el fosfato (Khamnei y Torrence, (1996), *J. Med. Chem.*, 39: 4109-4115). Se ha informado que los bencil-ésteres generan el ácido fosfónico progenitor. En algunos casos, los sustituyentes en la posición *orto* o *para* pueden acelerar la hidrólisis. Los análogos de
10 bencilo con un fenol acilado o con un fenol alquilado pueden generar el compuesto fenólico a través de la acción de las enzimas, por ejemplo las esterasas, oxidasas, etc., el cual a su vez sufre disociación en el enlace bencilico C-O para generar el ácido fosfórico y el intermedio de quinona-metida. Los ejemplos de esta clase de profármacos son descritos por Mitchell y colaboradores (1992), *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* 2345; Glazier, Publicación Internacional Número WO 91/19721. Se han descrito todavía otros profármacos bencilicos que contienen un grupo que contiene éster carboxílico unido al metileno bencilico (Glazier, Publicación Internacional Número WO 91/19721). Se ha informado que los profármacos que contienen tio son
15 útiles para el suministro intracelular de los fármacos de fosfonato. Estas proteínas contienen un grupo tioetilo, en donde el grupo tiol se esterifica con un grupo acilo, o bien se combina con otro grupo tiol para formar un disulfuro. La desesterificación o reducción del disulfuro genera el intermedio tio libre, el cual subsecuentemente se descompone dando el ácido fosfórico y el episulfuro (Puech y colaboradores (1993), *Antiviral Res.*, 22: 155-174; Benzaria y colaboradores (1996), *J. Med. Chem.*, 39: 4958). Los ésteres de fosfonato cíclicos también se han descrito como profármacos de los compuestos que contienen fósforo (Erion y colaboradores, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6.312.662).

"Grupo protector" se refiere a un resto de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto como un todo. Los grupos protectores químicos y las estrategias para la protección/desprotección, son bien conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991. Los grupos protectores se utilizan con frecuencia para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, con el fin de colaborar en la eficacia de las reacciones químicas deseadas, por ejemplo, crear y romper enlaces químicos de una
25 forma ordenada y planeada. La protección de los grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, tales como la polaridad, la lipofilidad (hidrofobicidad) y otras propiedades que se pueden medir mediante herramientas analíticas comunes. Los intermedios protegidos químicamente pueden ser por sí mismos biológicamente activos o inactivos.

35 Los compuestos protegidos pueden también exhibir propiedades alteradas y en algunos casos optimizadas, *in vitro* e *in vivo*, tales como el paso a través de las membranas celulares y la resistencia a la degradación enzimática o al secuestro. En este papel, los compuestos protegidos con efectos terapéuticos pretendidos, pueden ser denominados profármacos. Otra función de un grupo protector es convertir el fármaco progenitor en un profármaco, mediante lo cual se libera el fármaco progenitor después de la conversión del profármaco
40 *in vivo*. Debido a que los profármacos pueden ser absorbidos más eficazmente que el fármaco progenitor, los profármacos pueden poseer una mayor potencia *in vivo* que el fármaco progenitor. Los grupos protectores se eliminan ya sea *in vitro*, en el caso de los intermedios químicos, o bien *in vivo*, en el caso de los profármacos. Con los intermedios químicos, no es particularmente importante que los productos resultantes después de la desprotección, por ejemplo los alcoholes, sean fisiológicamente aceptables, aunque en general es más deseable que los productos sean farmacológicamente inocuos.

Cualquier referencia a cualquiera de los compuestos de la invención también incluye una referencia a una sal fisiológicamente aceptable del mismo. Los ejemplos de las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen las sales derivadas a partir de una base apropiada, tal como un metal alcalino (por ejemplo, sodio), un metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y NX_4^+ (en donde X es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono). Las sales fisiológicamente aceptables de un átomo de hidrógeno o de un
50 grupo amino incluyen las sales de los ácidos carboxílicos orgánicos, tales como los ácidos acético, benzoico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malónico, málico, isetiónico, lactobiónico y succínico; de los ácidos sulfónicos orgánicos, tales como los ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico; y de los ácidos inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, y sulfámico. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado, tal como Na^+ y NX_4^+ (en donde X selecciona independientemente de entre H o un grupo alquilo C_1-C_4).

Para uso terapéutico, las sales de los ingredientes activos de los compuestos de la invención serán fisiológicamente aceptables, es decir, serán las sales derivadas a partir de un ácido o base fisiológicamente
60 aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos o bases que no sean fisiológicamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto fisiológicamente aceptable. Todas las sales, ya sean derivadas o no a partir de un ácido o base fisiológicamente aceptable,

están dentro del alcance de la presente invención.

"Alquilo" es un hidrocarburo C₁-C₁₈ que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios, o cíclicos. Los ejemplos son metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃).

"Alqueno" es un hidrocarburo C₂-C₁₈ que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos, con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace sp² de carbono-carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etileno o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), ciclo-pentenilo (-C₅H₇) y 5-hexenilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂).

"Alquino" es un hidrocarburo C₂-C₁₈ que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos, con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp de carbono-carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, acetileno (-C≡CH) y propargilo (-CH₂C≡CH).

"Alquileno" se refiere a un radical de hidrocarburo saturado, de cadena ramificada o recta, o cíclico, de 1 a 18 átomos de carbono, y que tiene dos centros de radicales monovalentes derivados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno a partir de los mismos o dos diferentes átomos de carbono de un alcano progenitor. Los radicales de alquileno típicos incluyen, pero no se limitan a, metileno (-CH₂-), 1,2-etilo (-CH₂CH₂-), 1,3-propilo (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) y similares.

"Alquenoileno" se refiere a un radical de hidrocarburo insaturado, de cadena ramificada o recta, o cíclico, de 2 a 18 átomos de carbono, y que tiene dos centros de radicales monovalentes derivados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno a partir de los mismos o dos diferentes átomos de carbono de un alqueno progenitor. Los radicales de alquenoileno típicos incluyen, pero no se limitan a, 1,2-etileno (-CH=CH-).

"Alquinoileno" se refiere a un radical de hidrocarburo insaturado, de cadena ramificada o recta, o cíclico, de 2 a 18 átomos de carbono, y que tiene dos centros de radicales monovalentes derivados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno a partir de los mismos o dos diferentes átomos de carbono de un alquino progenitor. Los radicales de alquinoileno típicos incluyen, pero no se limitan a, acetileno (-C≡C-), propargilo (-CH₂C≡C-) y 4-pentinilo (-CH₂CH₂CH₂C≡CH-).

"Arilo" significa un radical de hidrocarburo aromático monovalente de 6 a 20 átomos de carbono derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno a partir de un solo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático progenitor. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, los radicales derivados a partir de benceno, benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo y similares.

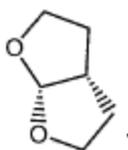
"Aril-alquilo" se refiere a un radical de alquilo acíclico en donde uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp³, es reemplazado por un radical arilo. Los grupos aril-alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-fenil-etan-1-ilo, naftil-metilo, 2-naftil-etan-1-ilo, naftobencilo, 2-nafto-fenil-etan-1-ilo y similares. El grupo aril-alquilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquilo, incluyendo los grupos alcanilo, alquenoileno o alquinoileno, del grupo aril-alquilo, es de 1 a 6 átomos de carbono y el resto de arilo es de 5 a 14 átomos de carbono.

"Alquilo sustituido", "arilo sustituido" y "arilalquilo sustituido" significan alquilo, arilo y aril-alquilo, respectivamente, en donde uno o más átomos de hidrógeno son cada uno independientemente reemplazados con un sustituyente que no es hidrógeno. Los sustituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a, -X, -R, -O⁻, -OR, -SR, -S⁻, -NR₂, -NR₃, =NR, -CX₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, NC(=O)R, -C(=O)R, -C(=O)NRR, -S(=O)₂O⁻, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂R, -OS(=O)₂OR, -S(=O)₂NR, -S(=O)R, -OP(=O)O₂RR, -P(=O)O₂RR, -P(=O)(O⁻)₂, -P(=O)(OH)₂, -C(=O)R, -C(=O)X, -C(S)R, -C(O)OR, -C(O)O⁻, -C(S)OR, -C(O)SR, -C(S)SR, -C(O)NRR, -C(S)NRR, -C(NR)NRR, en los que cada X es independientemente un halógeno: F, Cl, Br o I; y cada R es independientemente -H, alquilo, arilo, heterociclo, un grupo protector o una fracción de profármaco. Los grupos alquenoileno, alquenoileno y alquinoileno pueden estar también similarmente sustituidos.

"Heterociclo", tal como se usa en el presente documento, incluye, a modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos descritos en Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W. A. Benjamin, Nueva York, 1968), en particular los Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 hasta el presente), en particular los Volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82: 5566. En una realización específica de la invención,

"heterociclo" incluye un "carbociclo" como se define en el presente documento, en el que uno o más (por ejemplo, 1,2, 3, ó 4) átomos de carbono han sido reemplazados con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S).

Los ejemplos de los heterociclos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, piridilo, dihidro-piridilo, tetrahidro-piridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidro-tiofenilo, tetrahidro-tiofenilo oxidado con azufre, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-quinolinilo, tetrahidro-isoquinolinilo, decahidro-quinolinilo, octahidro-isoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzo-furanilo, cromenilo, xantenilo, fenoxantinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazano, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolínilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, isatinoílo y bis-tetrahidro-furanilo:



A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos enlazados con carbono se enlazan en la posición 2, 3, 4, 5 ó 6 de una piridina, en la posición 3, 4, 5 ó 6 de una piridazina; en la posición 2, 4, 5 ó 6 de una pirimidina; en la posición 2, 3, 5 ó 6 de una pirazina; en la posición 2, 3, 4 ó 5 de un furano, tetrahidro-furano, tiofurano, tiofeno, pirrol, o tetrahidropirrol; en la posición 2, 4 ó 5 de un oxazol, imidazol, o tiazol; en la posición 3, 4 ó 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol; en la posición 2 ó 3 de una aziridina; en la posición 2, 3 ó 4 de una azetidina; en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina; o en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina. Todavía más típicamente, los heterociclos enlazados con carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo.

A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos enlazados con nitrógeno se enlazan en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol; en la posición 2 de un isoindol, o isoindolina; en la posición 4 de una morfolina; y en la posición 9 de un carbazol, o β-carbolina. Todavía más típicamente, los heterociclos enlazados con nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetidilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo y 1-piperidinilo.

"Carbociclo" se refiere a un anillo saturado, insaturado o aromático, que tiene de 3 a 7 átomos de carbono como un monociclo, de 7 a 12 átomos de carbono como un biciclo, y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono como un policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 6 átomos del anillo y todavía más típicamente 5 ó 6 átomos del anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos del anillo, por ejemplo configurados como un sistema bicíclico [4,5], [5,5], [5,6], o [6,6], o 9 ó 10 átomos del anillo configurados como un sistema bicíclico [5,6] o [6,6]. Los ejemplos de los carbociclos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, fenilo, espirilo y naftilo.

"Enlazador" o "enlace" se refiere a un resto químico que comprende un enlace covalente o una cadena o grupo de átomos que une covalentemente un grupo fosfonato a un fármaco. Los enlazadores incluyen las porciones de sustituyentes A¹ y A³, que incluyen restos tales como: unidades de repetición de alquioxilo (por ejemplo, polietilenoxilo, PEG, polimetilenoxilo) y alquil-amino (por ejemplo, polietilenamino, Jeffamine^{MR}); y éster de diácido y amidas, incluyendo succinato, succinamida, diglicolato, malonato y caproamida.

El término "quiral" se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de no-superimponibilidad del componente de imagen de espejo, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que se pueden superponer sobre su componente de imagen de espejo.

El término "estereoisómeros" se refiere a los compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero que difieren con respecto a la configuración de los átomos o grupos en el espacio.

"Diaestereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes de espejo unas de otras. Los diaestereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diaestereómeros pueden separarse mediante procedimientos analíticos de alta resolución, tales como electroforesis y cromatografía.

"Enantiómeros" se refieren a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares que no se pueden superponer, uno del otro.

El término "tratamiento" o "tratar", hasta el grado en que se refiera a una enfermedad o afección, incluye impedir que se presente la enfermedad o afección, inhibir la enfermedad o afección, eliminar la enfermedad o afección, y/o aliviar uno o más síntomas de la enfermedad o afección.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas utilizadas en el presente documento en general se encuentran en S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad para rotar el plano de la luz polarizada en el plano. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L ó R y S se utilizan para denotar la configuración absoluta de la molécula alrededor de sus centros quirales. Los prefijos d y l ó (+) y (-) se usan para designar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, significando (-) ó l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con un prefijo (-) ó d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos, excepto que son imágenes de espejo uno del otro. Un estereoisómero específico también puede ser referido como un enantiómero y una mezcla de estos isómeros con frecuencia se denomina como una mezcla enantiomérica. Una mezcla de enantiómeros 50:50 es referida como una mezcla racémica o un racemato, lo cual puede ocurrir cuando no ha habido estereo-selección o estereo-especificidad en una reacción o proceso químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovistas de actividad óptica.

Grupos Protectores

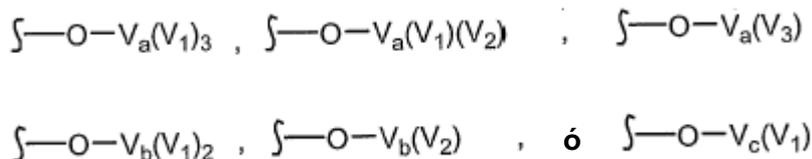
En el contexto de la presente invención, los grupos protectores incluyen los restos de profármaco y los grupos protectores químicos.

Los grupos protectores están disponibles, son conocidos y usados comúnmente y se utilizan opcionalmente para prevenir las reacciones secundarias con el grupo protegido durante los procedimientos sintéticos, es decir, las rutas o los procedimientos para preparar los compuestos de la invención. Para la mayor parte, la decisión sobre cuáles grupos proteger, cuándo hacerlo y la naturaleza del grupo protector químico "PG", dependerán de la química de la reacción contra la que se vayan a proteger (por ejemplo, condiciones ácidas, básicas, oxidativas, reductivas, u otras condiciones) y de la dirección pretendida de la síntesis. Los grupos PG no necesitan ser y en general no son iguales si el compuesto está sustituido con múltiples grupos protectores. En general, los grupos protectores se utilizarán para proteger a los grupos funcionales, tales como los grupos carboxilo, hidroxilo, tio o amino y, por lo tanto, para prevenir las reacciones secundarias, o para facilitar de otra manera la eficacia de la síntesis. El orden de desprotección para producir grupos desprotegidos libres, depende de la dirección pretendida de la síntesis y de las condiciones de reacción que se vayan a encontrar y puede presentarse en cualquier orden, tal como sea determinado por el experto.

Se pueden proteger diferentes grupos funcionales de los compuestos de la invención. Por ejemplo, los grupos protectores para los grupos -OH (ya sean hidroxilo, ácido carboxílico, ácido fosfónico u otras funciones) incluyen a los "grupos formadores de éter o de éster". Los grupos formadores de éter o de éster son capaces de funcionar como grupos protectores químicos en los esquemas sintéticos estipulados en el presente documento. Sin embargo, algunos grupos protectores de hidroxilo y tio no son grupos formadores de éter ni de éster, como será entendido por los expertos en la técnica y se incluyen con las amidas, que se tratan más adelante.

Un número muy grande de grupos protectores de hidroxilo y grupos formadores de amida y las reacciones de disociación química correspondientes, se describen en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) ("Greene"). Ver también Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994), que se incorpora como referencia en su totalidad en el presente documento. En particular el Capítulo 1, Protecting Groups: An Overview, páginas 1-20, Capítulo 2, Hydroxyl Protecting Groups, páginas 21-94, Capítulo 3, Diol Protecting Groups, páginas 95-117, Capítulo 4, Carboxyl Protecting Groups, páginas 118-154, Capítulo 5, Carbonyl Protecting Groups, páginas 155-184. Para los grupos protectores para ácido carboxílico, ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico y otros grupos protectores para ácidos, ver Greene como se estipula más adelante. Estos grupos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, ésteres, amidas, hidrazidas y similares.

A³ y A² pueden ser H, alquilo o un grupo formador de éter o de éster. "Grupo formador de éter" significa un grupo que es capaz de formar un enlace covalente estable entre la molécula progenitora y un grupo que tiene la fórmula:

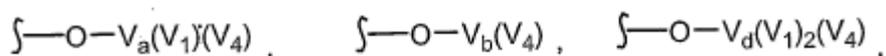


5

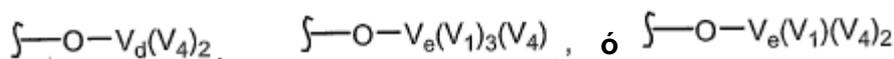
En la que V_a es un átomo tetravalente típicamente seleccionado a partir de C y Si; V_b es un átomo trivalente típicamente seleccionado a partir de B, Al, N y P, más típicamente N y P; V_c es un átomo divalente típicamente seleccionado a partir de O, S y Se, más típicamente S; V_1 es un grupo enlazado con V_a , V_b , ó V_c mediante un solo enlace covalente estable, típicamente V_1 es un grupo A^2 ; V_2 es un grupo enlazado con V_a o V_b mediante un doble enlace covalente estable, en el entendido de que V_2 no es =O, =S, ó =N-, típicamente V_2 es =C(V_1)₂, en donde V_1 es como se describe anteriormente; y V_3 es un grupo enlazado con V_a mediante un triple enlace covalente estable, típicamente V_3 es $\int C(V_1)$, en donde V_1 es tal como se describe anteriormente.

"Grupo formador de éster" significa un grupo que es capaz de formar un enlace covalente estable entre la molécula progenitora y un grupo que tiene la fórmula:

15



20



En las que V_a , V_b y V_1 son como se han descrito anteriormente; V_d es un átomo pentavalente típicamente seleccionado a partir de P y N; V_e es un átomo hexavalente, típicamente S; y V_4 es un grupo enlazado con V_a , V_b , V_d , o V_e mediante un doble enlace covalente estable, siempre que al menos un V_4 sea =O, =S, o =N- V_1 , típicamente V_4 , cuando es diferente de =O, =S, o =N-, es =C(V_1)₂, en las que V_1 es como se describe anteriormente.

25

Los grupos protectores para las funciones -OH (ya sean hidroxilo, ácido u otras funciones), son realizaciones de los "grupos formadores de éter o de éster".

Son de interés particular los grupos formadores de éter o de éster que son capaces de funcionar como grupos protectores en los esquemas sintéticos estipulados en el presente documento. Sin embargo, algunos grupos protectores de hidroxilo y tio no son grupos formadores de éter ni de éster, como será entendido por los expertos en la materia, y se incluyen con las amidas, que se tratan más adelante, y son capaces de proteger a los grupos hidroxilo o tio, de tal manera que la hidrólisis a partir de la molécula progenitora produce hidroxilo o tio.

35

En su papel formador de éster, A^3 o A^2 típicamente se enlaza con cualquier grupo ácido, tal como, a modo de ejemplo y no de limitación, un grupo -CO₂H o -C(S)OH, dando como resultado de esta manera -CO₂A² o -CO₂A³. A^2 , por ejemplo, se deduce de los grupos éster enumerados en la Publicación Internacional Número WO 95/07920.

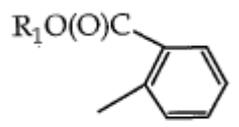
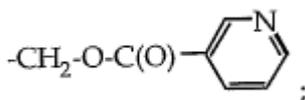
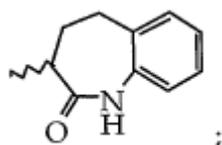
Los ejemplos de A^2 incluyen:

40

Heterociclo de 3 a 12 átomos de carbono (descrito anteriormente) o arilo. Estos grupos aromáticos son opcionalmente policíclicos o monocíclicos. Los ejemplos incluyen fenilo, espirilo, 2- y 3-pirrolilo, 2- y 3-tienilo, 2- y 4-imidazolilo, 2-, 4- y 5-oxazolilo, 3- y 4-isoxazolilo, 2-, 4- y 5-tiazolilo, 3-, 4- y 5-isotiazolilo, 3- y 4-pirazolilo, 1-, 2-, 3- y 4-piridinilo y 1-, 2-, 4- y 5-pirimidinilo, heterociclo de 3 a 12 átomos de carbono o arilo sustituido con halógeno, R^1 , R^1 -O-alquileo de 1 a 12 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 12 átomos de carbono, CN, NO₂, OH, carboxilo, carboxiéster, tiol, tioéster, haloalquilo de 1 a 12 átomos de carbono (de 1 a 6 átomos de halógeno), alqueno de 2 a 12 átomos de carbono, o alquino de 2 a 12 átomos de carbono. Estos grupos incluyen 2-, 3- y 4-alcoxi-fenilo (alquilo de 1 a 12 átomos de carbono), 2-, 3- y 4-metoxi-fenilo, 2-, 3- y 4-etoxi-fenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- y 3,5-dietoxi-fenilo, 2- y 3-carboetoxi-4-hidroxi-fenilo, 2- y 3-etoxi-4-hidroxi-fenilo, 2- y 3-etoxi-5-hidroxi-fenilo, 2- y 3-etoxi-6-hidroxi-fenilo, 2-, 3- y 4-O-acetil-fenilo, 2-, 3- y 4-

50

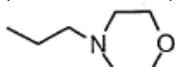
- 5 dimetil-amino-fenilo, 2-, 3- y 4-metil-mercapto-fenilo, 2-, 3- y 4-halofenilo (incluyendo 2-, 3- y 4-fluoro-fenilo y 2-, 3- y 4-cloro-fenilo), 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- y 3,5-dimetil-fenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- y 3,5-bis-carboxi-
 10 etil-fenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- y 3,5-dimetoxi-fenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- y 3,5-dihalofenilo (incluyendo 2,4-difluoro-fenilo y 3,5-difluoro-fenilo), 2-, 3- y 4-haloalquil-fenilo (de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo de 1 a 12 átomos de carbono incluyendo 4-trifluoro-metil-fenilo), 2-, 3- y 4-ciano-fenilo, 2-, 3- y 4-nitro-fenilo, 2-, 3- y 4-haloalquil-bencilo (de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo de 1 a 12 átomos de carbono incluyendo 4-trifluoro-metil-bencilo y 2-, 3- y 4-tricloro-metil-fenilo y 2-, 3- y 4-tricloro-metil-fenilo), 4-N-metil-piperidinilo, 3-N-metil-piperidinilo, 1-etil-piperazinilo, bencilo, alquil-salicil-fenilo (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, incluyendo 2-, 3- y 4-etil-salicil-fenilo), 2-, 3- y 4-acetil-fenilo, 1,8-dihidroxi-naftilo ($-C_{10}H_6-OH$) y ariloxi-etilo [arilo de 6 a 9 átomos de carbono (incluyendo fenoxi-etilo)], 2,2'-dihidroxi-bifenilo, 2-, 3- y 4-N,N-dialquil-amino-fenol, $-C_6H_4CH_2-N(CH_3)_2$, trimetoxi-bencilo, trietoxi-bencilo, 2-alquil-piridinilo (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono);



- 15 ésteres de 4 a 8 átomos de carbono de 2-carboxi-fenilo; y alquilenos de 1 a 4 átomos de carbono-arilo de 3 a 6 átomos de carbono (incluyendo bencilo, $-CH_2$ -pirrolilo, $-CH_2$ -tienilo, $-CH_2$ -imidazolilo, $-CH_2$ -oxazolilo, $-CH_2$ -isoxazolilo, $-CH_2$ -tiazolilo, $-CH_2$ -isotiazolilo, $-CH_2$ -pirazolilo, $-CH_2$ -piridinilo y $-CH_2$ -pirimidinilo) sustituido en el resto arilo por 3 a 5 átomos de halógeno o de 1 a 2 átomos o grupos seleccionados de entre halógeno, alcoxilo de 1 a 12 átomos de carbono (incluyendo metoxilo y etoxilo), ciano, nitro, OH, haloalquilo de 1 a 12 átomos de carbono (de 1 a 6 átomos de halógeno; incluyendo $-CH_2-CCl_3$), alquilo de 1 a 12 átomos de carbono (incluyendo metilo y etilo), alquenilo de 2 a 12 átomos de carbono, o alquínilo de 2 a 12 átomos de carbono;

alcoxi-etilo [alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, incluidos $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ (metoxi-etilo)];

alquilo sustituido con cualquiera de los grupos estipulados anteriormente para arilo, en particular OH, o por 1 a 3 átomos de halógeno (incluyendo $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2CH_3$, $-(CH_2)_3CH_3$, $-(CH_2)_4CH_3$,

- 25 $-(CH_2)_5CH_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$ y $-CH_2CCl_3$); ; -N-2-propil-morfolino, 2,3-dihidro-6-hidroxi-indeno, sesamol, monoéster de catecol, $-CH_2-C(O)-N(R^1)_2$, $-CH_2-S(O)(R^1)$, $-CH_2-S(O)_2(R^1)$, $-CH_2-CH(OC(O)CH_2R^1)-CH_2(OC(O)CH_2R^1)$, colesterol, enolpiruvato ($HOOC-C(=CH_2)-$), glicerol;

un monosacárido, disacárido u oligosacárido (de 3 a 9 residuos de monosacárido), de 5 ó 6 átomos de carbono;

- 30 triglicéridos, tales como α -D- β -diglicéridos (en los que los ácidos grasos que componen los lípidos de glicérido son en general ácidos grasos de 6 a 26 átomos de carbono, de 6 a 18 átomos de carbono o de 6 a 10 átomos de carbono, que se presentan de forma natural, saturados o insaturados, tales como ácidos linoleico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, oleico, palmitoleico, linoléico y ácidos grasos similares) enlazados con el acilo de los compuestos progenitores de la presente a través de un oxígeno de glicerilo del triglicérido;

- 35 fosfolípidos enlazados con el grupo carboxilo a través del fosfato del fosfolípido;

ftalidilo (mostrado en la Figura 1 de Clayton y colaboradores, *Antimicrob. Agents Chemo.* 5(6): 670-671 [1974]);

carbonatos cíclicos, tales como (5- R_d -2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-éster metílicos (Sakamoto y colaboradores,



Chem. Pharm. Bull. 32(6): 2241-2248 [1984]), en donde R_d es R_1 , R_4 , o arilo; y

- 40 Los grupos hidroxilo de los compuestos de esta invención opcionalmente están sustituidos con uno de los grupos III, IV, ó V dados a conocer en la Publicación Internacional Número WO 94/21604, o con isopropilo.

- 45 Como las realizaciones adicionales, la Tabla A enumera los ejemplos de los restos de éster A^2 que, por ejemplo, se pueden enlazar por medio de oxígeno con grupos $-C(O)O-$ y $P(O)(O)_2$. También se muestran varios amidatos, los cuales se enlazan directamente con $-C(O)-$ o $-P(O)_2$. Los ésteres de las estructuras 1 a 5, 8 a 10 y 16, 17, 19 a 22, se sintetizan mediante la reacción del compuesto de la presente que tiene un hidroxilo libre, con el haluro correspondiente (cloruro, o cloruro de acilo y similares) y N,N-diciclohexil-N-morfolin-carboxamidina (u otra base, tal como DBU, trietil-amina, $CsCO_3$, N,N-dimetil-anilina y similares), en

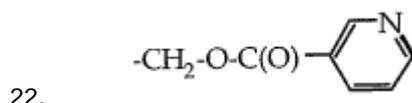
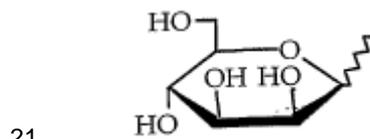
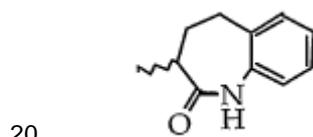
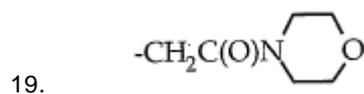
dimetil-formamida (u otro disolvente, tal como acetonitrilo o N-metil-pirrolidona). Cuando A³ es fosfonato, los ésteres de las estructuras 5 a 7, 11, 12, 21 y 23 a 26 se sintetizan mediante la reacción del alcohol o de la sal de alcóxido (o las aminas correspondientes en el caso de los compuestos tales como 13, 14 y 15) con el mono-cloro-fosfonato o di-cloro-fosfonato (u otro fosfonato activado).

5

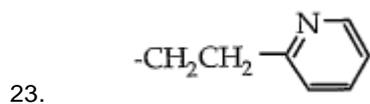
TABLA A

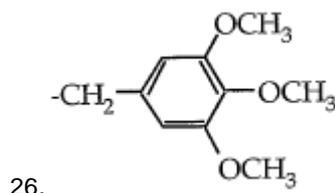
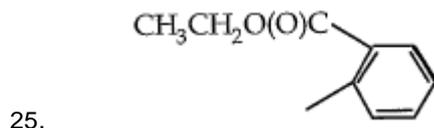
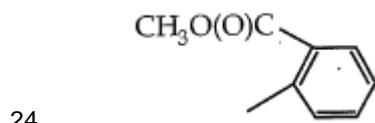
- 5
1. $-\text{CH}_2\text{-C(O)-N(R}_2)_2^*$
 2. $-\text{CH}_2\text{-S(O)(R}_1)$
 3. $-\text{CH}_2\text{-S(O)}_2(\text{R}_1)$
 4. $-\text{CH}_2\text{-O-C(O)-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$
 5. 3-colesterilo
 6. 3-piridilo
 7. N-etil-morfolino
 8. $-\text{CH}_2\text{-O-C(O)-C}_6\text{H}_5$
 - 10
 9. $-\text{CH}_2\text{-O-C(O)-CH}_2\text{CH}_3$
 10. $-\text{CH}_2\text{-O-C(O)-C(CH}_3)_3$
 11. $-\text{CH}_2\text{-CCl}_3$
 12. $-\text{C}_6\text{H}_5$
 13. $-\text{NH-CH}_2\text{-C(O)O-CH}_2\text{CH}_3$
 - 15
 14. $-\text{N(CH}_3)\text{-CH}_2\text{-C(O)O-CH}_2\text{CH}_3$
 15. $-\text{NHR}_1$
 16. $-\text{CH}_2\text{-O-C(O)-C}_{10}\text{H}_{15}$
 17. $-\text{CH}_2\text{-O-C(O)-CH(CH}_3)_2$
 18. $-\text{CH}_2\text{-C#H(OC(O)CH}_2\text{R}_1)\text{-CH}_2\text{-(OC(O)CH}_2\text{R}_1)^*$

20



25



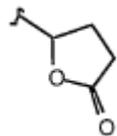


5

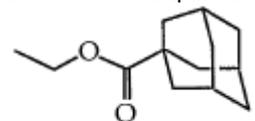
- el centro quiral es (R), (S), o racemato.

Otros ésteres que son adecuados para utilizarse en el presente documento se describen en la Patente Europea Número 632,048.

A² también incluye las pro-funcionalidades formadoras de "doble éster", tales como -CH₂OC(O)OCH₃,



10 CH(R¹)O((CO)R₃₇) o -CH(R¹)((CO)OR₃₈) (enlazado con el oxígeno del grupo ácido), en donde R₃₇ y R₃₈ son grupos alquilo, arilo o alquil-arilo (ver la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4.968.788). Con frecuencia R₃₇ y R₃₈ son grupos voluminosos, tales como alquilo ramificado, arilo *orto*-sustituido, arilo *meta*-sustituido, o combinaciones de los mismos, incluyendo los alquilos normales, secundarios, iso y terciarios de 1 a 6 átomos de carbono. Un ejemplo es el grupo pivaloiloxi-metilo. Éstos son de uso particular
15 con los profármacos para la administración oral. Los ejemplos de estos grupos A² útiles son los alquil-aciloxi-



éster metílicos y sus derivados, incluidos -CH(CH₂CH₂ OCH₃)OC(O)C(CH₃)₃, -CH₂OC(O)C₁₀H₁₅, -CH₂OC(O)C(CH₃)₃, -CH(CH₂OCH₃)OC(O)C(CH₃)₃, -CH(CH(CH₃)₂)OC(O)C(CH₃)₃, -CH₂OC(O)CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OC(O)C₆H₁₁, -CH₂OC(O)C₆H₅, -CH₂OC(O)C₁₀H₁₅, -CH₂OC(O)CH₂CH₃, -CH₂OC(O)CH(CH₃)₂, -CH₂OC(O)C(CH₃)₃ y -CH₂OC(O)CH₂C₆H₅.

20 Para propósitos de profármaco, el éster típicamente seleccionado es uno usado hasta ahora para fármacos antivirales, en particular los carbonatos cíclicos, los dobles ésteres, o los ftalidil-, aril-, o alquil-ésteres.

Tal como se observa, los grupos A³ o A² se utilizan opcionalmente para prevenir las reacciones secundarias con el grupo protegido durante los procedimientos sintéticos, de modo que funcionan como grupos protectores (PRT) durante la síntesis. Para la mayor parte, la decisión sobre cuáles grupos proteger, cuándo hacerlo y la naturaleza del PRT, dependerán de la química de la reacción contra la que se vayan a proteger (por ejemplo, condiciones ácidas, básicas, oxidativas, reductivas u otras condiciones) y de la dirección pretendida de la síntesis. Los grupos PRT no necesitan ser y en general no son iguales si el compuesto está sustituido con múltiples grupos protectores. En general, los grupos protectores se utilizarán para proteger a los grupos carboxilo, hidroxilo o amino. El orden de desprotección para producir los grupos libres depende de la dirección pretendida de la síntesis y de las condiciones de reacción que se vayan a encontrar y puede presentarse en cualquier orden, tal como sea determinado por el experto.
25
30

Un número muy grande de grupos protectores de hidroxilo y grupos formadores de amida A³ y A² y las reacciones de disociación química correspondientes, se describen en "Protective Groups in Organic Synthesis", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) ("Greene"). Ver también Kocienski, Philip J.; "Protecting Groups" (Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994), el cual se incorpora como referencia en su totalidad en el presente documento. En particular el
35

Capítulo 1, Protecting Groups: An Overview, páginas 1-20, Capítulo 2, Hydroxyl Protecting Groups, páginas 21-94, Capítulo 3, Diol Protecting Groups, páginas 95-117, Capítulo 4, Carboxyl Protecting Groups, páginas 118-154, Capítulo 5, Carbonyl Protecting Groups, páginas 155-184. Para los grupos protectores de ácido carboxílico, ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico y otros grupos protectores A² para los ácidos A³, ver Greene como se estipula más adelante. Estos grupos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, ésteres, amidas, hidrazidas y similares.

En algunas realizaciones, el grupo ácido protegido A² es un éster del grupo ácido y A² es el residuo de una funcionalidad que contenga hidroxilo. En otras realizaciones, se utiliza un compuesto de amino para proteger la funcionalidad de ácido. Los residuos de las funcionalidades que contienen hidroxilo o amino adecuadas se estipulan anteriormente, o se encuentran en la Publicación Internacional Número WO 95/07920. Son de un interés particular los residuos de aminoácidos, los ésteres de aminoácidos, los polipéptidos, o los alcoholes arílicos. Los residuos de aminoácidos esterificados con aminoácido, polipéptido y carboxilo típicos se describen en las páginas 21-18 y en el texto relacionado de la Publicación Internacional Número WO 95/07920 como los grupos L1 ó L2. La Publicación Internacional Número WO 95/07920 enseña expresamente los amidatos de los ácidos fosfónicos, pero se entenderá que estos amidatos se forman con cualquiera de los grupos ácido estipulados en el presente documento y los residuos de aminoácidos estipulados en la Publicación Internacional Número WO95/07920.

Los ésteres A² típicos para proteger las funcionalidades ácidas A³ también se describen en la Publicación Internacional Número WO95/07920, nuevamente entendiendo que se pueden formar los mismos ésteres con los grupos ácidos en el presente documento, como con el fosfonato de la publicación '920. Los grupos éster típicos se definen al menos en la Publicación Internacional Número WO 95/07920, páginas 89-93 (bajo R³¹ ó R³⁵), la tabla de la página 105 y páginas 21-23 (como R¹). Son de un interés particular los ésteres de arilo insustituido tal como fenilo o aril-alquilo, tal como bencilo, o los hidroxi-, halo-, alcoxi-, carboxi-, y/o alquil-ésteres, arilo o alquil-arilo sustituido con carboxilo, en especial fenilo, *orto*-etoxi-fenilo, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-éster-carboxi-fenilo (alquil C₁-C₁₂-ésteres de salicilato).

Los grupos ácidos protegidos A³, en particular cuando se utilizan los ésteres o las amidas de la Publicación Internacional Número WO 95/07920, son útiles como profármacos para administración oral. Sin embargo, no es esencial que el grupo ácido A³ sea protegido con el objeto de que se administren eficazmente los compuestos de esta invención por vía oral. Cuando los compuestos de la invención que tienen grupos protegidos, en particular amidatos de aminoácidos particulares o aril-ésteres sustituidos o insustituidos, se administran sistémicamente u oralmente, son capaces de tener una disociación hidrolítica *in vivo*, proporcionando el ácido libre.

Uno o más de los hidroxilos ácidos están protegidos. Si se protege más de un hidroxilo ácido, entonces se usa el mismo grupo protector o uno diferente, por ejemplo los ésteres pueden ser diferentes o iguales, o se puede utilizar un amidato y éster mixto.

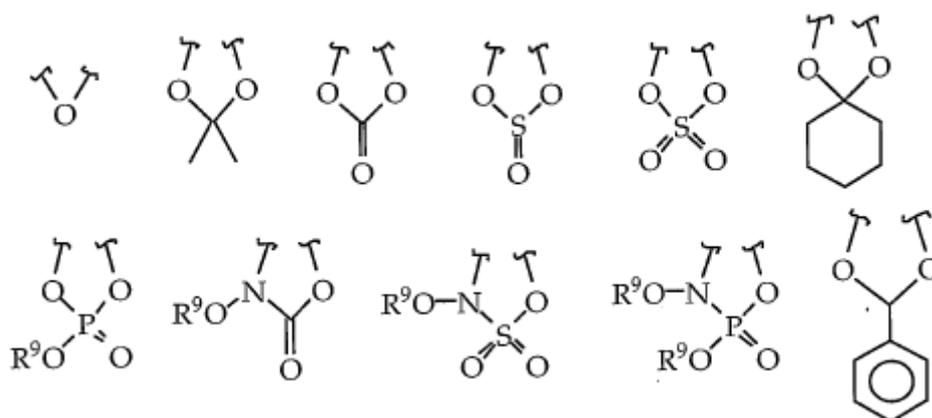
Los grupos protectores de hidroxilo A² típicos descritos en Greene (páginas 14-118) incluyen éteres (metilo); metil-éteres sustituidos (metoxi-metilo, metil-tiometilo, terbutil-tiometilo, (fenil-dimetil-silil)-metoxi-metilo, benciloxi-metilo, p-metoxi-benciloxi-metilo, (4-metoxi-fenoxi)-metilo, guayacol-metilo, terbutoxi-metilo, 4-penteniloxi-metilo, siloxi-metilo, 2-metoxi-etoxi-metilo, 2,2,2-tricloro-etoxi-metilo, bis(2-cloro-etoxi)-metilo, 2-(trimetil-silil)-etoxi-metilo, tetrahidro-piranilo, 3-bromo-tetrahidro-piranilo, tetrahidro-tiopiranilo, 1-metoxi-ciclohexilo, 4-metoxi-tetrahidro-piranilo, 4-metoxi-tetrahidro-tiopiranilo, S,S-dióxido de 4-metoxi-tetrahidro-tiopiranilo, 1-[(2-cloro-4-metil)-fenil]-4-metoxi-piperidin-4-ilo, 35,1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-tiofuranilo, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metano-benzofuran-2-ilo); etil-éteres sustituidos (1-etoxi-etilo, 1-(2-cloro-etoxi)-etilo, 1-metil-1-metoxi-etilo, 1-metil-1-benciloxi-etilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoro-etilo, 2,2,2-tricloro-etilo, 2-trimetil-silil-etilo, 2-(fenil-selenil)-etilo, terbutilo, alilo, p-cloro-fenilo, p-metoxi-fenilo, 2,4-dinitro-fenilo, bencilo); bencil-éteres sustituidos (p-metoxi-bencilo, 3,4-dimetoxi-bencilo, o-nitro-bencilo, p-nitro-bencilo, p-halo-bencilo, 2,6-dicloro-bencilo, p-ciano-bencilo, p-fenil-bencilo, 2- y 4-picolilo, 3-metil-2-picolilo, N-óxido, difenil-metilo, p,p'-dinitro-benzhidrido, 5-dibenzo-suberilo, trifenil-metilo, β-naftil-difenil-metilo, p-metoxi-fenil-difenil-metilo, di-(p-metoxi-fenil)-fenil-metilo, tri-(p-metoxi-fenil)-metilo, 4-(4'-bromo-fenaciloxi)-fenil-difenil-metilo, 4,4',4"-tris-(4,5-dicloro-ftalimido-fenil)-metilo, 4,4',4"-tris-(levulinoiloxi-fenil)-metilo, 4,4',4"-tris-(benzoiloxi-fenil)-metilo, 3-(imidazol-1-ilmetil)-bis-(4',4"-dimetoxi-fenil)-metilo, 1,1-bis-(4-metoxi-fenil)-1'-pirenil-metilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)-xantenilo, 9-(9-fenil-10-oxo)-antrilo, 1,3-benzoditiolan-2-ilo, S,S-dióxido de benzisotiazolilo); silil-éteres (trimetil-sililo, trietil-sililo, tri-isopropil-sililo, dimetil-isopropil-sililo, dietil-isopropil-sililo, dimetil-etoxi-sililo, butil-dimetil-sililo, terbutil-difenil-sililo, tribencil-sililo, tri-p-xilil-sililo, trifenil-sililo, difenil-metil-sililo, terbutil-metoxi-fenil-sililo); ésteres (formato, benzoil-formato, acetato, cloro-acetato, dicloro-acetato, tricloro-acetato, trifluoro-acetato, metoxi-acetato, trifenil-metoxi-acetato, fenoxi-acetato, p-cloro-fenoxi-acetato, p-poli-fenil-acetato, 3-fenil-propionato, 4-oxo-pentanoato (levulinato), 4,4-(etilenditio)-pentanoato, pivaloato, adamantato, crotonato, 4-metoxi-crotonato, benzoato, p-fenil-benzoato, 2,4,6-trimetil-benzoato (mesitoato)); carbonatos (metilo, 9-fluorenil-metilo, etilo, 2,2,2-tricloro-etilo, 2-(trimetil-silil)-etilo, 2-(fenil-sulfonil)-etilo, 2-(trifenil-fosfonio)-etilo, isobutilo, vinilo, alilo, p-nitro-fenilo, bencilo, p-metoxi-bencilo, 3,4-dimetoxi-bencilo, o-nitro-bencilo, p-nitro-bencilo, S-bencil-tiocarbonato, 4-etoxi-1-naftilo, metil-ditiocarbonato); grupos con disociación asistida (2-yodo-benzoato, 4-azido-butirato, 4-nitro-4-metil-pentanoato, o-(dibromo-metil)-

benzoato, 2-formil-benceno-sulfonato, 2-(metil-tiometoxi)-etil-carbonato, 4-(metil-tiometoxi)-butirato, 2-(metil-tiometoxi-metil)-benzoato); ésteres varios (2,6-dicloro-4-metil-fenoxi-acetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenoxi-acetato, 2,4-bis-(1,1-dimetil-propil)-fenoxi-acetato, cloro-difenil-acetato, isobutirato, monosuccinoato, (E)-2-metil-2-butenoato (tigloato), o-(metoxi-carbonil)-benzoato, p-poli-benzoato, β -naftoato, nitrato, alquil-N,N,N',N'-tetrametil-fosfordiamidato, N-fenil-carbamato, borato, dimetil-fosfino-tioílo, 2,4-dinitro-fenil-sulfenato); y sulfonatos (sulfato, metanosulfonato (mesilato), bencil-sulfonato, tosilato).

Más típicamente, los grupos protectores de hidroxilo A² incluyen metil-éteres sustituidos, bencil-éteres sustituidos, silil-éteres y ésteres, incluidos ésteres de ácido sulfónico, todavía más típicamente trialkuil-silil-éteres, tosilatos y acetatos.

- 10 Los grupos protectores de 1,2-diol típicos (y por lo tanto, en general en donde dos grupos OH se toman conjuntamente con la funcionalidad de protección de A²) se describen en Greene en las páginas 118-142, e incluyen los acetales y cetales cíclicos (metileno, etilideno, 1-terbutil-etilideno, 1-fenil-etilideno, (4-metoxi-fenil)-etilideno, 2,2,2-tricloro-etilideno, acetona (isopropilideno), ciclopentilideno, ciclohexilideno, cicloheptilideno, bencilideno, p-metoxi-bencilideno, 2,4-dimetoxi-bencilideno, 3,4-dimetoxi-bencilideno, 2-nitro-bencilideno); *orto*-ésteres cíclicos (metoxi-metileno, etoxi-metileno, dimetoxi-metileno, 1-metoxi-etilideno, 1-etoxi-etilideno, 1,2-dimetoxi-etilideno, β -metoxi-bencilideno, derivado de 1-(N,N-dimetil-amino)-etilideno, derivado de β -(N,N-dimetil-amino)-bencilideno, 2-oxa-ciclopentilideno); derivados de sililo (grupo diterbutil-silileno, 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropil-disiloxanilideno) y tetra-terbutoxi-disiloxan-1,3-di-ilideno), carbonatos cíclicos, boronatos cíclicos, etil-boronato y fenil-boronato.
- 15
- 20 Más típicamente, los grupos protectores de 1,2-diol incluyen aquéllos que se muestran en la Tabla B y todavía más típicamente epóxidos, acetona, cetales cíclicos y aril-acetales.

TABLA B

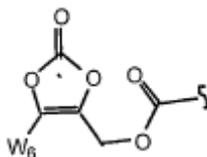


en las que R⁹ es alquilo C₁-C₆.

- 25 A² también es H, un grupo protector para amino, o el residuo de un compuesto que contiene carboxilo, en particular H, -C(O)R₄, un aminoácido, un polipéptido o un grupo protector que no es -C(O)R₄, aminoácido o polipéptido. A² como formador de amida se encuentra, por ejemplo, en el grupo A³. Cuando A² es un aminoácido o polipéptido, tiene la estructura R₁₅NHCH(R₁₆)C(O)-, en donde R₁₅ es H, un aminoácido o un residuo de polipéptido, o R₁₅ y R₁₆ se definen más adelante.
- 30 R₁₆ es alquilo inferior, o alquilo inferior (C₁-C₆) sustituido con amino, carboxilo, amida, carboxi-éster, hidroxilo, arilo de 6 a 7 átomos de carbono, guanidinilo, imidazolilo, indolilo, sulfhidrilo, sulfóxido, y/o alquil-fosfato. R₁₀ también se toma junto con el aminoácido β N para formar un residuo de prolina (R₁₀ = -CH₂)₃. Sin embargo, R₁₀ es generalmente el grupo lateral de un aminoácido que se presenta naturalmente, tal como H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CHCH₃-CH₂-CH₃, -CH₂-C₆H₅, -CH₂CH₂-S-CH₃, -CH₂OH, -CH(OH)-CH₃, -CH₂-SH, -CH₂-C₆H₄OH, -CH₂-CO-NH₂, -CH₂-CH₂-CO-NH₂, -CH₂-COOH, -CH₂-CH₂-COOH, -(CH₂)₄-NH₂ y -(CH₂)₃-NH-C(NH₂)-NH₂. R₁₀ también incluye 1-guanidino-prop-3-ilo, bencilo, 4-hidroxi-bencilo, imidazol-4-ilo, indol-3-ilo, metoxi-fenilo y etoxi-fenilo. A² son residuos de ácidos carboxílicos para la mayor parte, pero es útil cualquiera de los grupos protectores de amino típicos descritos por Greene en las páginas 315-385. Éstos incluyen carbamatos (metilo y etilo, 9-fluorenil-metilo, 9(2-sulfo)fluorenil-metilo, 9-(2,7-dibromo)-fluorenil-metilo, 2,7-diterbutil-[9-(10,10-dioxo-10,10,10-tetrahidro-tioxantil)]-metilo, 4-metoxi-fenacilo); etilo sustituido (2,2,2-tricloro-etilo, 2-trimetil-silil-etilo, 2-fenil-etilo, 1-(1-adamantil)-1-metil-etilo, 1,1-dimetil-2-haloetilo, 1,1-dimetil-2,2-dibromo-etilo, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloro-etilo, 1-metil-1-(4-bifenilil)-etilo, 1-(3,5-diterbutil-fenil)-1-metil-etilo, 2-(2'- y 4'-piridil)-etilo, 2-(N,N-diciclohexil-carboxamido)-etilo, terbutilo, 1-adamantilo, vinilo, alilo, 1-isopropil-alilo, cinamilo, 4-nitro-cinamilo, 8-quinolilo, N-hidroxi-piperidinilo, ditioalquilo, bencilo, p-metoxi-bencilo, p-nitro-

bencilo, p-bromo-bencilo, p-cloro-bencilo, 2,4-dicloro-bencilo, 4-metil-sulfinil-bencilo, 9-antril-metilo, difenil-metilo); grupos con disociación asistida (2-metil-tioetilo, 2-metil-sulfonyl-etilo, 2-(p-tolueno-sulfonyl)-etilo, [2-(1,3-ditianil)]-metilo, 4-metil-tiofenilo, 2,4-dimetil-tiofenilo, 2-fosfonio-etilo, 2-trifenil-fosfonio-isopropilo, 1,1-dimetil-2-ciano-etilo, m-cloro-p-aciloxi-bencilo, p-(dihidroxi-boril)-bencilo, 5-bencisoxazolil-metilo, 2-(trifluorometil)-6-cromonil-metilo); grupos capaces de tener disociación fotolítica (m-nitro-fenilo, 3,5-dimetoxi-bencilo, o-nitro-bencilo, 3,4-dimetoxi-6-nitro-bencilo, fenil-(o-nitrofenil)-metilo); derivados tipo urea (fenotiazinil-(10)-carbonilo, N'-p-toluensulfonyl-amino-carbonilo, N'-fenil-amino-tiocarbonilo); carbamatos varios (teramilo, S-bencil-tiocarbamato, p-ciano-bencilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropil-metilo, p-deciloxi-bencilo, di-isopropil-metilo, 2,2-dimetoxi-carbonil-vinilo, o-(N,N-di-metil-carboxamido)-bencilo, 1,1-dimetil-3-(N,N-dimetil-carboxamido)-propilo, 1,1-dimetil-propinilo, di-(2-piridil)-metilo, 2-furanil-metilo, 2-yodo-etilo, isobornilo, isobutilo, isonicotinilo, p-(p'-metoxi-fenilazo)-bencilo, 1-metil-ciclobutilo, 1-metil-ciclohexilo, 1-metil-1-ciclopropil-metilo, 1-metil-1-(3,5-dimetoxi-fenil)-etilo, 1-metil-1-(p-fenilazo-fenil)-etilo, 1-metil-1-fenil-etilo, 1-metil-1-(4-piridil)-etilo, fenilo, p-(fenilazo)-bencilo, 2,4,6-triterbutil-fenilo, 4-(trimetil-amonio)-bencilo, 2,4,6-trimetil-bencilo); amidas (N-formilo, N-acetilo, N-cloroacetilo, N-tricloro-acetilo, N-trifluoro-acetilo, N-fenil-acetilo, N-3-fenil-propionilo, N-picolinoilo, N-3-piridil-carboxamida, N-benzoil-fenil-alanilo, N-benzoilo, N-p-fenil-benzoilo); amidas con disociación asistida (N-o-nitro-fenil-acetilo, N-o-nitro-fenoxi-acetilo, N-aceto-acetilo, (N'-ditiobenciloxi-carbonil-amino)-acetilo, N-3-(p-hidroxi-fenil)-propionilo, N-3-(o-nitro-fenil)-propionilo, N-2-metil-2-(o-nitro-fenoxi)-propionilo, N-2-metil-2-(o-fenilazo-fenoxi)-propionilo, N-4-cloro-butirilo, N-3-metil-3-nitro-butirilo, N-o-nitro-cinamoilo, N-acetil-metionina, N-o-nitro-benzoilo, N-o-(benzoiloxi-metil)-benzoilo, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona); derivados de imida cíclicos (N-ftalimida, N-ditiasuccinoilo, N-2,3-difenil-maleoilo, N-2,5-dimetil-pirrolilo, aducto de N-1,1,4,4-tetrametil-disilil-aza-ciclopentano, 1,3-dimetil-1,3,5-triaza-ciclo-hexan-2-ona 5-sustituída, 1,3,dibencil-1,3,5-triaza-ciclo-hexan-2-ona 5-sustituída, 3,5-dinitro-4-piridonilo 1-sustituído); N-alkil- y N-aril-aminas (N-metilo, N-alilo, N-[2-(trimetil-silil)-etoxi]-metilo, N-3-acetoxi-propilo, N-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirrolin-3-ilo), sales de amonio cuaternario, N-bencilo, N-di-(4-metoxi-fenil)-metilo, N-5-dibenzo-suberilo, N-trifenil-metilo, N-(4-metoxi-fenil)-difenil-metilo, N-9-fenil-fluorenilo, N-2,7-dicloro-9-fluorenil-metileno, N-ferrocenil-metilo, N'-óxido de N-2-picolil-amina), derivados de imina (N-1,1-dimetil-tiometileno, N-bencilideno, N-p-metoxi-bencilideno, N-difenil-metileno, N-[(2-piridil)-mesitil]-metileno, N-(N',N'-dimetil-amino-metileno, N,N'-isopropilideno, N-p-nitro-bencilideno, N-salicilideno, N-5-cloro-salicilideno, N-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-fenil-metileno, N-ciclohexilideno); derivados de enamina (N-(5,5-dimetil-3-oxo-1-ciclohexenilo)); derivados de N-metal (derivados de n-borano, derivados de ácido N-difenil-borínico, N-[fenil-(penta-carbonil-cromo- o -tungsteno)]-carbenilo, N-cobre, o quelato de N-zinc); derivados de N-N (N-nitro, N-nitroso, N-óxido); derivados de N-P (N-difenil-fosfinilo, N-dimetil-tiofosfinilo, N-difenil-tiofosfinilo, N-dialquil-fosforilo, N-dibencil-fosforilo, N-difenil-fosforilo); derivados de N-Si; derivados de N-S; derivados de N-sulfenilo (N-bencensulfenilo, N-o-nitro-bencensulfenilo, N-2,4-dinitro-bencensulfenilo, N-pentacloro-bencensulfenilo, N-2-nitro-4-metoxi-bencensulfenilo, N-trifenil-metil-sulfenilo, N-3-nitro-piridin-sulfenilo); y derivados de N-sulfonyl (N-p-toluenosulfonyl, N-bencenosulfonyl, N-2,3,6-trimetil-4-metoxi-bencenosulfonyl, N-2,4,6-trimetoxi-bencenosulfonyl, N-2,6-dimetil-4-metoxi-bencenosulfonyl, N-pentametil-bencenosulfonyl, N-2,3,5,6-tetrametil-4-metoxi-bencenosulfonyl, N-4-metoxi-bencenosulfonyl, N-2,4,6-trimetil-bencenosulfonyl, N-2,6-dimetoxi-4-metil-bencenosulfonyl, N-2,2,5,7,8-pentametil-croman-6-sulfonyl, N-metanosulfonyl, N-β-trimetil-silil-etanosulfonyl, N-9-antraceno-sulfonyl, N-4-(4',8'-dimetoxi-naftil-metil)-bencenosulfonyl, N-bencil-sulfonyl, N-trifluoro-metil-sulfonyl, N-fenacil-sulfonyl).

Más típicamente, los grupos amino protegidos incluyen carbamatos y amidas y todavía más típicamente -NHC(O)R₁ o -N=CR₁N(R₁)₂. Otro grupo protector, también útil como un profármaco en el sitio A³, particularmente para amino o -NH(R₅), es:



ver, por ejemplo, Alexander, J. y colaboradores; J. Med. Chem. 1996, 39, 480-486.

A² también es H o el residuo de un compuesto que contiene amino, en particular un aminoácido, un polipéptido, un grupo protector, -NHSO₂R₄, NHC(O)R₄, -N(R₄)₂, NH₂ o -NH(R₄)(H), en los que, por ejemplo, los grupos carboxilo o de ácido fosfónico de A³ se hacen reaccionar con la amina para formar una amida, como en -C(O)A², -P(O)(A²)₂, o -P(O)(OH)(A²). En general, A² tiene la estructura R₁₇C(O)CH(R₁₆)NH-, en donde R₁₇ es OH, OA³, OR₅, un aminoácido o un residuo de polipéptido.

Los aminoácidos son compuestos de bajo peso molecular, del orden de menos de aproximadamente 1.000 MW, que contienen al menos un grupo amino o imino y al menos un grupo carboxilo. En términos generales, los aminoácidos se encontrarán en la naturaleza, es decir, se pueden detectar en un material biológico, tal como en bacterias u otros microbios, plantas, animales, o en el hombre. Los aminoácidos adecuados son típicamente los alfa-aminoácidos, es decir, los compuestos caracterizados por un átomo de nitrógeno de amino o imino separado del átomo de carbono de un grupo carboxilo por un solo átomo de carbono alfa

sustituido o insustituido. Son de un interés particular los residuos hidrofóbicos, tales como los mono- o di-alquil- o aril-aminoácidos, cicloalquil-aminoácidos y similares. Estos residuos contribuyen a la permeabilidad celular mediante el aumento del coeficiente de división del fármaco progenitor. Típicamente, el residuo no contiene un sustituyente de sulfhidrilo o guanidino.

- 5 Los residuos de aminoácidos presentes en la naturaleza son los residuos que se encuentran naturalmente en las plantas, animales o microbios, en especial las proteínas de los mismos. Los polipéptidos más típicamente se compondrán sustancialmente de los residuos de aminoácidos presentes en la naturaleza. Estos aminoácidos son glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, cisteína, metionina, ácido glutámico, ácido aspártico, lisina, hidroxilisina, arginina, histidina, fenilalanina, tirosina, triptófano, prolina, asparagina, glutamina, e hidroxiprolina.

10 Cuando A² son residuos de aminoácidos individuales o polipéptidos, habitualmente están sustituidos en A³. Estos conjugados se producen mediante la formación de un enlace de amida entre un grupo carboxilo del aminoácido (o el aminoácido C-terminal de un polipéptido, por ejemplo) y el nitrógeno de amino. De un modo similar, los conjugados se forman entre A³ y un grupo amino de un aminoácido o polipéptido. En general, solamente uno de cualquier sitio en la molécula progenitora es amidado con un aminoácido como se describe en el presente documento, aunque está dentro del alcance de esta invención introducir aminoácidos en más de un sitio permitido. Usualmente, un grupo carboxilo de A³ se amida con un aminoácido. En general, el grupo α-amino o β-carboxilo del aminoácido, o el grupo amino o carboxilo terminal de un polipéptido, se enlazan con las funcionalidades progenitoras, es decir, los grupos carboxilo o amino en las cadenas laterales de aminoácidos generalmente no utilizadas para formar los enlaces de amida con el compuesto progenitor (aunque estos grupos pueden necesitar protección durante la síntesis de los conjugados como se describe adicionalmente más adelante).

15 Con respecto a las cadenas laterales que contienen carboxilo de los aminoácidos o polipéptidos, se entenderá que el grupo carboxilo opcionalmente será bloqueado, por ejemplo por A², esterificado con A² o amidado con A². De una manera similar, las cadenas laterales de amino R₁₆ opcionalmente serán bloqueadas con A² o sustituidas con R₅.

20 Dichos enlaces de éster o amida con los grupos amino o carboxilo de la cadena lateral, como los ésteres o amidados con la molécula progenitora, opcionalmente son hidrolizables *in vivo* o *in vitro* en condiciones ácidas (pH < 3) o básicas (pH > 10). De modo alternativo, son sustancialmente estables en el tracto gastro-intestinal de los seres humanos, pero se hidrolizan enzimáticamente en la sangre o en el medio ambiente intracelular. Los ésteres o los amidados de aminoácidos o polipéptidos también son útiles como intermedios para la preparación de la molécula progenitora que contiene los grupos amino o carboxilo libres. El ácido o base libre del compuesto progenitor, por ejemplo, se forma fácilmente a partir de los ésteres o conjugados de aminoácidos o polipéptidos de esta invención, mediante los procedimientos convencionales de hidrólisis.

25 Cuando un residuo de aminoácido contiene uno o más centros quirales, se puede usar cualquiera de los racematos, escalamatos D, L, meso, treo, o eritro (según sea apropiado), o mezclas de los mismos. En general, si los intermedios se van a hidrolizar no enzimáticamente (como sería el caso en donde las amidados se usan como intermedios químicos para los ácidos libres o las aminas libres), son útiles los isómeros D. Por otra parte, los isómeros L son más versátiles debido a que pueden ser susceptibles tanto a la hidrólisis no enzimática como enzimática y se transportan más eficazmente mediante los sistemas de transporte de aminoácidos o dipeptídicos en el tracto gastrointestinal.

Los ejemplos de los aminoácidos adecuados cuyos residuos están representados por A², incluyen los siguientes:

Glicina;

- 45 Ácidos amino-policarboxílicos, por ejemplo ácido aspártico, ácido β-hidroxi-aspártico, ácido glutámico, ácido β-hidroxi-glutámico, ácido β-metil-aspártico, ácido β-metil-glutámico, ácido β,β-dimetil-aspártico, ácido γ-hidroxi-glutámico, ácido β,γ-dihidroxi-glutámico, ácido β-fenil-glutámico, ácido γ-metilen-glutámico, ácido 3-amino-adípico, ácido 2-amino-pimélico, ácido 2-amino-subérico y ácido 2-amino-sebácico;

Amidas de aminoácidos, tales como glutamina y asparagina;

- 50 Ácidos poliamino- o polibásicos-monocarboxílicos, tales como arginina, lisina, β-amino-alanina, γ-amino-butirina, ornitina, citrulina, homoarginina, homocitrulina, hidroxilisina, alo-hidroxi-lisina y ácido diamino-butírico;

Otros residuos de aminoácidos básicos, tales como histidina;

- 55 Ácidos diamino-dicarboxílicos, tales como ácido α,α'-diamino-adípico, ácido α,α'-diamino-glutámico, ácido α,α'-diamino-adípico, ácido α,α'-diamino-pimélico, ácido α,α'-diamino-β-hidroxi-pimélico, ácido α,α'-diamino-subérico, ácido α,α'-diamino-azelaico y ácido α,α'-diamino-sebácico;

Imino-ácidos, tales como prolina, hidroxiprolina, alo-hidroxiprolina, γ -metilprolina, ácido piperídico, ácido 5-hidroxipiperídico y ácido azetidín-2-carboxílico;

5 Un mono- o di-alquil- (típicamente de 1 a 8 átomos de carbono ramificado o normal) aminoácido, tal como alanina, valina, leucina, alil-glicina, butirina, norvalina, norleucina, heptilina, α -metil-serina, ácido α -amino- α -metil- γ -hidroxivalérico, ácido α -amino- α -metil- δ -hidroxivalérico, ácido α -amino- α -metil- ϵ -hidroxicaproico, isovalina, ácido α -metilglutámico, ácido α -aminoisobutírico, ácido α -amino dietilacético, ácido α -amino diisopropilacético, ácido α -amino di-n-propilacético, ácido α -amino diisobutilacético, ácido α -amino di-n-butilacético, ácido α -amino etil isopropilacético, ácido α -amino n-propilacético, ácido α -amino di-isoamilacético, ácido α -metilaspártico, ácido α -metilglutámico, ácido 1-amino-ciclopropan-1-carboxílico, isoleucina, alo-
10 isoleucina, terleucina, β -metil-triptófano y ácido α -amino- β -fenil-propiónico;

β -Fenil-serinilo;

α -Amino- β -hidroxí-ácidos alifáticos, tales como serina, β -hidroxileucina, β -hidroxinorleucina, β -hidroxinorvalina y ácido α -amino- β -hidroxiesteárico;

15 α -Amino, α -, γ -, δ -, ó ϵ -hidroxí-ácidos, tale como residuos de homoserina, γ -hidroxinorvalina, δ -hidroxinorvalina y ϵ -hidroxinorleucina; canavina y canalina; γ -hidroxí-ornitina;

Ácidos 2-hexosamínicos, tales como ácido D-glucosamínico o ácido D-galactosamínico;

α -Amino- β -tioles, tales como penicilamina, β -tiolnorvalina o β -tiolbutirina;

Otros residuos de aminoácidos que contienen azufre, incluyendo cisteína; homocisteína, β -fenil-metionina, metionina, sulfóxido de S-alil-L-cisteína, 2-tiol-histidina, cistationina y tiol-éteres de cisteína u homocisteína;

20 Fenilalanina, triptófano y α -aminoácidos sustituidos por anillo, tales como los fenil- o ciclohexil-aminoácidos: ácido α -amino-fenilacético, ácido α -amino-ciclohexilacético y ácido α -amino- β -ciclohexil-propiónico; análogos de fenilalanina y derivados que comprenden arilo, alquilo inferior, hidroxilo, guanidino, oxialquil-éter, nitro, azufre, o fenilo sustituido con halógeno (por ejemplo, tirosina, metil-tirosina y o-cloro-, p-cloro-, 3,4-dicloro-, o-, m- ó p-metil-, 2,4,6-trimetil-, 2-etoxi-5-nitro-, 2-hidroxí-5-nitro- y p-nitro-fenil-alanina); furil-, tienil-,
25 piridil-, pirimidinil-, purinil- o naftil-alaninas; y análogos de triptófano y derivados, incluyendo quinurenina, 3-hidroxí-quinurenina, 2-hidroxí-triptófano y 4-carboxi-triptófano;

Aminoácidos sustituidos por α -amino, incluyendo sarcosina (N-metil-glicina), N-bencil-glicina, N-metil-alanina, N-bencil-alanina, N-metil-fenil-alanina, N-bencil-fenil-alanina, N-metil-valina y N-bencil-valina; y

30 α -Hidroxí-aminoácidos y α -hidroxí-aminoácidos sustituidos, incluyendo serina, treonina, alo-treonina, fosfo-serina y fosfo-treonina.

Los polipéptidos son polímeros de aminoácidos en lo que un grupo carboxilo de un monómero de aminoácido se enlaza con un grupo amino o imino del siguiente monómero de aminoácido mediante un enlace de amida. Los polipéptidos incluyen dipéptidos, polipéptidos de bajo peso molecular (de un peso molecular de aproximadamente 1500 a 5000) y proteínas. Las proteínas contienen opcionalmente 3, 5, 10, 50, 75, 100 o
35 más residuos y adecuadamente son sustancialmente homólogos en secuencia con las proteínas humanas, animales, de plantas, o microbianas. Incluyen enzimas (por ejemplo, peroxidasa de hidrógeno), así como inmunógenos, tales como KLH, o anticuerpos o proteínas de cualquier tipo contra los cuales se desea elevar una respuesta inmune. La naturaleza e identidad del polipéptido pueden variar ampliamente.

40 Los amidatos de polipéptidos son útiles como inmunógenos para elevar los anticuerpos contra ya sea el polipéptido (si no es inmunogénico en el animal al que se administre), o bien contra los epítopos sobre el resto del compuesto de esta invención.

Los anticuerpos capaces de enlazarse con el compuesto no peptídico progenitor se utilizan para separar el compuesto progenitor de las mezclas, por ejemplo en el diagnóstico o en la fabricación del compuesto progenitor. Los conjugados del compuesto progenitor y el polipéptido en general son más inmunogénicos que
45 los polipéptidos en los animales cercanamente homólogos y por consiguiente, hacen al polipéptido más inmunogénico para facilitar el aumento de anticuerpos contra él. De conformidad con lo anterior, el polipéptido o la proteína puede no necesitar ser inmunogénica en un animal típicamente utilizado para reproducir anticuerpos, por ejemplo, conejo, ratón, caballo o rata, pero el conjugado del producto final debe ser inmunogénico en al menos uno de estos animales. El polipéptido contiene opcionalmente un sitio de disociación enzimática peptidolítica en el enlace peptídico entre los primero y segundo residuos adyacentes al heteroátomo ácido. Estos sitios de disociación están flanqueados por las estructuras de reconocimiento enzimáticas, por ejemplo una secuencia de residuos particular reconocida por una enzima peptidolítica.

Las enzimas peptidolíticas para disociar los conjugados de polipéptido de esta invención son bien conocidas y

en particular incluyen las carboxi-peptidasas. Las carboxi-peptidasas digieren los polipéptidos mediante la eliminación de los residuos C-terminales y son específicas en muchos casos para las secuencias C-terminales particulares. Estas enzimas y sus requerimientos de sustrato en general son bien conocidas. Por ejemplo, un dipéptido (que tenga un par dado de residuos y un término carboxilo libre) se enlaza covalentemente a través de su grupo α -amino con los átomos de fósforo o de carbono de los compuestos de la presente. En las realizaciones en donde A³ es fosfonato, se espera que este péptido será disociado por la enzima peptidolítica apropiada, dejando el carboxilo del residuo de aminoácido proximal para disociar auto-catalíticamente el enlace de fosfonoamidato.

Los grupos dipeptidilo adecuados (designados por su código de una sola letra) son AA, AR, AN, AD, AC, AE, AQ, AG, AH, AI, AL, AK, AM, AF, AP, AS, AT, AW, AY, AV, RA, RR, RN, RD, RC, RE, RQ, RG, RH, RI, RL, RK, RM, RF, RP, RS, ta, RW, RY, RV, NA, NR, NN, ND, NC, NE, NQ, NG, NH, NI, NL, NK, NM, NF, NP, NS, NT, NW, NY, NV, DA, DR, DN, DD, DC, DE, DQ, DG, DH, DI, DL, DK, DM, DF, DP, DS, DT, DW, DY, DV, CA, CR, CN, CD, CC, CE, CQ, CG, CH, CI, CL, CK, CM, CF, CP, CS, CT, CW, CY, CV, EA, ER, EN, ED, EC, EE, EQ, EG, EH, EI, EL, EK, EM, EF, EP, ES, EX EW, EY, EV, QA, QR, QN, QD, QC, QE, QQ, QG, QH, QI, QL, QK, QM, QF, QP, QS, QT, QW, QY, QV, GA, GR, GN, GD, GC, GE, GQ, GG, GH, GI, GL, GK, GM, GF, GP, GS, GT, GW, GY, GV, HA, HR, HN, HD, HC, HE, HQ, HG, HH, HI, HL, HK, HM, HF, HP, HS, HT, HW, HY, HV, IA, IR, IN, ID, IC, IE, IQ, IG, IH, II, IL, IK, IM, IF, IP, IS, IT, IW, IY, IV, LA, LR, LN, LD, LC, LE, LQ, LG, LH, LI, LL, LK, LM, LF, LP, LS, LT, LW, LY, LV, KA, KR, KN, KD, KC, KE, KQ, KG, KH, KI, KL, KK, KM, KF, KP, KS, KT, KW, KY, KV, MA, MR, MN, MD, MC, ME, MQ, MG, MH, MI, ML, MK, MM, MF, MP, MS, MT, MW, MY, MV, FA, FR, FN, FD, FC, FE, FQ, FG, FH, FI, FL, FK, FM, FF, FP, FS, FT, FW, FV, PA, PR, PN, PD, PC, PE, PQ, PG, PH, PI, PL, PK, PM, PF, PP, PS, PT, PW, PY, PV, SA, SR, SN, SD, SC, SE, SQ, SG, SH, SI, SL, SK, SM, SF, SP, SS, ST, SW, SY, SV, TA, TR, TN, TD, TC, TE, TQ, TG, TH, TI, TL, TK, TM, TF, TP, TS, TT, TW, TY, TV, WA, WR, WN, WD, WC, WE, WQ, WG, WH, WI, WL, WK, WM, WF, WP, WS, WT, WW, WY, WV, YA, YR, YN, YD, YC, YE, YQ, YG, YH, YI, YL, YK, YM, YF, YP, YS, YT, YW, YY, YV, VA, VR, VN, VD, VC, VE, VQ, VG, VH, VI, VL, VK, VM, VF, VP, VS, VT, VW, VY y VV.

Los residuos de tripéptido también son útiles como A². Cuando A³ es fosfonato, la secuencia -X⁴-pro-X⁵- (en donde X⁴ es cualquier residuo de aminoácido y X⁵ es un residuo de aminoácido, un carboxil-éster de prolina, o hidrógeno) es disociada por la carboxi-peptidasa luminal, para dar X⁴ con un carboxilo libre, que a su vez se espera que disocie auto-catalíticamente el enlace de fosfonoamidato. El grupo carboxilo de X⁵ se esterifica opcionalmente con bencilo.

Se pueden seleccionar especies de dipéptido o tripéptido con base en las propiedades de transporte conocidas y/o la susceptibilidad a las peptidasas que pueden afectar el transporte hacia la mucosa intestinal u otros tipos de células. Los dipéptidos y tripéptidos que carecen de un grupo α -amino, son los sustratos de transporte para el transportador peptídico encontrado en la membrana límite del pincel de las células mucosas intestinales (Bai, J. P. F., "Pharm. Res." 9: 969-978 (1992)). Por consiguiente, se pueden utilizar péptidos de transporte competentes para mejorar la biodisponibilidad de los compuestos de amidato. Los di- o tri-péptidos que tienen uno o más aminoácidos en la configuración D también son compatibles con el transporte peptídico y se pueden utilizar en los compuestos de amidato de esta invención. Los aminoácidos en la configuración D se pueden utilizar para reducir la susceptibilidad de un di- o tri-péptido a la hidrólisis mediante las proteasas comunes al límite de pincel, tal como la aminopeptidasa N (EC 3.4.11.2). En adición, los di- o tri-péptidos se seleccionan alternativamente con base en su resistencia relativa a la hidrólisis por parte de las proteasas encontradas en el lumen del intestino. Por ejemplo, los tripéptidos o polipéptidos que carecen de asp y/o glu son malos sustratos para la aminopeptidasa A (EC 3.4.11.7), los di- o tri-péptidos que carecen de residuos de aminoácidos sobre el lado N-terminal de los aminoácidos hidrofóbicos (leu, tyr, phe, val, trp) son malos sustratos para la endopeptidasa 24.11 (EC 3.4.24.11) y los péptidos que carecen de un residuo pro en la penúltima posición en un término carboxilo libre, son malos sustratos para la carboxi-peptidasa P (EC 3.4.17). También se pueden aplicar consideraciones similares a la selección de los péptidos que son relativamente resistentes o relativamente susceptibles a la hidrólisis por parte de las peptidasas citosólicas, renales, hepáticas, de suero, u otras peptidasas. Estos amidatos de polipéptido pobremente disociados son inmunógenos y son útiles para enlazarse con las proteínas con el fin de preparar los inmunógenos.

Compuestos Inhibidores de VHC

Los compuestos de la invención incluyen aquéllos con una actividad inhibidora de VHC. Los compuestos de la invención tienen opcionalmente uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4) grupos fosfonato, los cuales pueden ser un resto de profármaco.

El término "compuesto inhibidor de VHC" incluye los compuestos que inhiben VHC.

Típicamente, los compuestos de la invención tienen un peso molecular de aproximadamente 400 uma a aproximadamente 10.000 uma; en una realización específica de la invención, los compuestos tienen un peso molecular de menos de aproximadamente 5.000 uma; en otra realización específica de la invención, los compuestos tienen un peso molecular de menos de aproximadamente 2.500 uma; en otra realización específica de la invención, los compuestos tienen un peso molecular de menos de aproximadamente 1.000

uma; en otra realización específica de la invención, los compuestos tienen un peso molecular de menos de aproximadamente 800 uma; en otra realización específica de la invención, los compuestos tienen un peso molecular de menos de aproximadamente 600 uma; y en otra realización específica de la invención, los compuestos tienen un peso molecular de menos de aproximadamente 600 uma y un peso molecular mayor de aproximadamente 400 uma.

Los compuestos de la invención también tienen típicamente un logD (polaridad) menor de aproximadamente 5. En una realización, la invención proporciona compuestos que tienen un logD menor de aproximadamente 4; en otra realización, la invención proporciona compuestos que tienen un logD menor de aproximadamente 3; en otra realización, la invención proporciona compuestos que tienen un logD mayor de aproximadamente -5; en otra realización, la invención proporciona compuestos que tienen un logD mayor de aproximadamente -3; y en otra realización, la invención proporciona compuestos que tienen un logD mayor de aproximadamente 0 y menor de aproximadamente 3.

Los sustituyentes seleccionados dentro de los compuestos de la invención están presentes hasta un grado recursivo. En este contexto, "sustituyente recursivo" significa que un sustituyente puede mencionar otra instancia de sí mismo. Debido a la naturaleza recursiva de estos sustituyentes, teóricamente, puede estar presente un gran número en cualquier realización dada. Por ejemplo, R^x contiene un sustituyente R^y . R^y puede ser R^z , el cual a su vez puede ser R^3 . Si R^3 se selecciona para ser R^{3c} , entonces se puede seleccionar una segunda instancia de R^x . Un experto ordinario en el campo de la química medicinal entiende que el número total de estos sustituyentes está razonablemente limitado por las propiedades deseadas del compuesto pretendido. Estas propiedades incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, las propiedades físicas, tales como el peso molecular, la solubilidad o el log P, las propiedades de aplicación, tales como la actividad contra el objetivo pretendido y las propiedades prácticas, tales como la facilidad de síntesis.

A modo de ejemplo y no de limitación, A^3 , A^2 y R^1 , son todos sustituyentes recursivos en ciertas realizaciones. Típicamente, cada uno de éstos se presenta independientemente 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 ó 0 veces en una realización dada. Más típicamente, cada uno de éstos puede presentarse independientemente 12 o menos veces en una realización dada. Más típicamente todavía, W^3 se presentará de 0 a 8 veces, R^y se presentará de 0 a 6 veces y R^3 se presentará de 0 a 10 veces en una realización dada. Todavía más típicamente, W^3 se presentará de 0 a 6 veces, R^y se presentará de 0 a 4 veces y R^3 se presentará de 0 a 8 veces en una realización dada.

Las sustituciones recursivas son un aspecto pretendido de la invención. Un experto en la técnica de la química medicinal entiende la versatilidad de estos sustituyentes. Hasta el grado en que estén presentes los sustituyentes recursivos en una realización de la invención, el número total será determinado como se estipula anteriormente.

Siempre que un compuesto descrito en el presente documento esté sustituido con más de uno del mismo grupo designado, por ejemplo, " R^1 " o " A^3 ", entonces se entenderá que los grupos pueden ser iguales o diferentes, es decir, cada grupo se selecciona de una manera independiente. Las líneas onduladas indican el sitio de uniones de enlace covalente con los grupos, restos o átomos adjuntos.

En una realización de la invención, el compuesto está en una forma aislada y purificada. En general, el término "aislado y purificado" significa que el compuesto está sustancialmente libre de materiales biológicos (por ejemplo, sangre, tejido, células, etc.). En una realización específica de la invención, el término significa que el compuesto o conjugado de la invención está al menos aproximadamente el 50 por ciento en peso libre de materiales biológicos; en otra realización específica, el término significa que el compuesto o el conjugado de la invención está al menos aproximadamente el 75 por ciento en peso libre de materiales biológicos; en otra realización específica, el término significa que el compuesto o el conjugado de la invención está al menos aproximadamente el 90 por ciento en peso libre de materiales biológicos; en otra realización específica, el término significa que el compuesto o el conjugado de la invención está al menos aproximadamente el 98 por ciento en peso libre de materiales biológicos; y en otra realización, el término significa que el compuesto o el conjugado de la invención está al menos aproximadamente el 99 por ciento en peso libre de materiales biológicos. En otra realización específica, la invención proporciona un compuesto o conjugado de la invención que se ha preparado sintéticamente (por ejemplo, *ex vivo*).

Acumulación Celular

En una realización, la invención proporciona compuestos capaces de acumularse en las PBMC (células mononucleares de sangre periférica) humanas. Las células mononucleares de sangre periférica se refieren a las células sanguíneas que tienen linfocitos y monocitos redondos. Fisiológicamente, las células mononucleares de sangre periférica son componentes críticos del mecanismo contra la infección. Las células mononucleares de sangre periférica se pueden aislar a partir de la sangre entera heparinizada de los donadores normales sanos o de recubrimientos esponjosos, mediante centrifugación de gradiente de densidad estándar y se cosechan de la interfase, se lavan (por ejemplo, con suero regulado con fosfato) y se almacenan en un medio de congelación. Las células mononucleares de sangre periférica se pueden cultivar

en placas de múltiples pozos. En diferentes tiempos del cultivo, el sobrenadante se puede eliminar para la evaluación, o bien las células se pueden cosechar y analizar (Smith R. y colaboradores (2003), *Blood*, 102(7): 2532-2540). Los compuestos de esta realización pueden comprender además un fosfonato o un profármaco de fosfonato. Más típicamente, el fosfonato o el profármaco de fosfonato puede tener la estructura A³, como se describe en el presente documento.

Típicamente, los compuestos de la invención demuestran una mejor semivida intracelular de los compuestos o metabolitos intracelulares de los compuestos en las células mononucleares de sangre periférica humanas, al compararse con los análogos de los compuestos que no tengan el fosfonato o el profármaco de fosfonato. Típicamente, la semivida se mejora por al menos aproximadamente el 50 por ciento, más típicamente por al menos en el intervalo del 50 al 100 por ciento, todavía más típicamente por al menos aproximadamente el 100 por ciento y todavía muy típicamente por más de aproximadamente el 100 por ciento.

En una realización de la invención, la semivida intracelular de un metabolito del compuesto en las células mononucleares de sangre periférica se mejora cuando se compara con un análogo del compuesto que no tenga el fosfonato o el profármaco de fosfonato. En estas realizaciones, el metabolito se puede generar intracelularmente, por ejemplo, se puede generar dentro de las células mononucleares de sangre periférica humanas. El metabolito puede ser un producto de la disociación de un profármaco de fosfonato dentro de las células mononucleares de sangre periférica humanas. El profármaco de fosfonato se puede disociar para formar un metabolito que tenga al menos una carga negativa a un pH fisiológico. El profármaco de fosfonato se puede disociar enzimáticamente dentro de las células mononucleares de sangre periférica humanas para formar un fosfonato que tenga al menos un átomo de hidrógeno activo de la forma P-OH.

Estereoisómeros

Los compuestos de la invención pueden tener centros quirales, por ejemplo, átomos de carbono o de fósforo quirales. Los compuestos de la invención, por lo tanto, incluyen las mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, incluyendo enantiómeros, diaestereómeros y atropisómeros. En adición, los compuestos de la invención incluyen a los isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o todos los átomos quirales asimétricos. En otras palabras, los centros quirales aparentes a partir de las ilustraciones, se proporcionan como los isómeros quirales o las mezclas racémicas. Tanto las mezclas racémicas y diaestereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales aislados o sintetizados, sustancialmente libres de sus componentes enantioméricos o diaestereoméricos, están todos dentro del alcance de la invención. Las mezclas racémicas se separan en sus isómeros individuales sustancialmente puros ópticamente a través de técnicas bien conocidas, tales como, por ejemplo, la separación de las sales diaestereoméricas formadas con adyuvantes ópticamente activos, por ejemplo ácidos o bases, seguido por la conversión de nuevo hasta las sustancias ópticamente activas. En la mayoría de los casos, el isómero óptico deseado se sintetiza por medio de reacciones estereoespecíficas, empezando con el estereoisómero apropiado del material de partida deseado.

Los compuestos de la invención también pueden existir como isómeros tautoméricos en ciertos casos. Aunque solamente se puede ilustrar una estructura de resonancia deslocalizada, todas estas formas son contempladas dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, pueden existir los tautómeros de eno-amina para los sistemas de purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina y tetrazol y todas sus posibles formas tautoméricas están dentro del alcance de la invención.

Sales e hidratos

Las composiciones de esta invención opcionalmente comprenden las sales de los compuestos en el presente documento, en especial las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables que contienen, por ejemplo, Na⁺, Li⁺, K⁺, Ca⁺² y Mg⁺². Estas sales pueden incluir aquéllas derivadas mediante la combinación de los cationes apropiados, tales como los iones de metales alcalinos y alcalinotérreos, o los iones de amonio y de amino cuaternario con una fracción de anión de ácido, típicamente un ácido carboxílico. Se prefieren las sales monovalentes si se desea una sal soluble en agua.

Las sales de metales típicamente se preparan mediante la reacción del hidróxido de metal con un compuesto de esta invención. Los ejemplos de las sales de metales que se preparan de esta manera son las sales que contienen Li⁺, Na⁺ y K⁺. Se puede precipitar una sal de metal menos soluble a partir de la solución de una sal más soluble, mediante la adición de un compuesto metálico adecuado.

Además, se pueden formar sales a partir de la adición de ácido con ciertos ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄ o ácidos sulfónicos orgánicos, a los centros básicos, típicamente las aminas, o a los grupos ácidos. Finalmente, se debe entender que las composiciones de la presente comprenden a los compuestos de la invención en su forma no ionizada, así como zwitteriónica y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en los hidratos.

También se incluyen dentro del alcance de esta invención las sales de los compuestos progenitores con uno o más aminoácidos. Son adecuados cualesquiera de los aminoácidos descritos anteriormente, en especial los

aminoácidos que se presentan naturalmente encontrados como componentes de proteína, aunque el aminoácido típicamente es uno que tenga una cadena lateral con un grupo básico o ácido, por ejemplo lisina, arginina, o ácido glutámico, o un grupo neutro, tal como glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina, o leucina.

Procedimientos de inhibición de VHC

5 Otro aspecto de la invención se refiere a los procedimientos para inhibir la actividad de VHC, los cuales comprenden la etapa de tratar una muestra de la que se sospeche que contiene VHC, con una composición de la invención.

Las composiciones de la invención pueden actuar como inhibidores de VHC, como intermedios para tales inhibidores o pueden tener otras utilidades, como se describen más adelante. Los inhibidores en general se
 10 enlazarán con localizaciones sobre la superficie o en una cavidad del hígado. Las composiciones que se enlacen en el hígado, pueden enlazarse con diferentes grados de reversibilidad. Estos compuestos que se enlazan de una manera sustancialmente irreversible, son candidatos ideales para utilizarse en este procedimiento de la invención. Una vez etiquetadas, las composiciones de enlace sustancialmente irreversible, son útiles como sondas para la detección de VHC. De conformidad con lo anterior, la invención se
 15 refiere a procedimientos para detectar NS3 en una muestra de la que se sospeche que contiene VHC, los cuales comprenden las etapas de: tratar una muestra de la que se sospeche que contiene VHC, con una composición que comprenda un compuesto de la invención enlazado a una etiqueta; y observar el efecto de la muestra sobre la actividad de la etiqueta. Las etiquetas adecuadas son bien conocidas en el campo del diagnóstico, e incluyen radicales libres estables, fluoróforos, radioisótopos, enzimas, grupos
 20 quimiluminiscentes y cromógenos. Los compuestos de la presente se marcan de una forma convencional utilizando grupos funcionales, tales como hidroxilo o amino.

Dentro del contexto de la invención, las muestras de las que se sospecha que contienen HVC incluyen materiales naturales o hechos por el hombre, tales como organismos vivos; cultivos de tejido o celulares; muestras biológicas, tales como muestras de material biológico (sangre, suero, orina, fluido cerebroespinal, lágrimas, esputo, saliva, muestras de tejido y similares); muestras de laboratorio; muestras de alimento, agua
 25 o de aire; muestras de bioproductos, tales como extractos de células, en particular células recombinantes que sintetizan una glicoproteína deseada; y similares. Típicamente, se sospechará que la muestra contiene HVC. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio, incluyendo agua y mezclas de disolvente orgánico/agua. Las muestras incluyen organismos vivos, tales como seres humanos y materiales hechos por el hombre, tales como cultivos celulares.
 30

La etapa de tratamiento de la invención comprende agregar la composición de la invención a la muestra o comprende agregar un precursor de la composición a la muestra. La etapa de adición comprende cualquier procedimiento de administración, como se ha descrito anteriormente.

Si se desea, la actividad de VHC después de la aplicación de la composición se puede observar mediante cualquier procedimiento, incluidos los procedimientos directos e indirectos de detección de la actividad de VHC. Se contemplan los procedimientos cuantitativo, cualitativo y semi-cuantitativo para determinar la actividad de VHC. Típicamente, se aplica uno de los procedimientos de análisis descritos anteriormente; sin embargo, también es aplicable cualquier otro procedimiento, tal como la observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo.
 35

40 Muchos organismos contienen VHC. Los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento o en la profilaxis de las condiciones asociadas con la activación de VHC en animales o en el hombre.

Sin embargo, en el análisis de los compuestos capaces de inhibir VHC, se debe tener en mente que los resultados de los ensayos enzimáticos pueden no correlacionarse con los ensayos de cultivo celular. Por consiguiente, un ensayo basado en células debe ser la herramienta primaria del análisis.

45 **Análisis de inhibidores de VHC**

Las composiciones de la invención se analizan para determinar su actividad inhibidora contra VHC, mediante cualquiera de las técnicas convencionales para evaluar la actividad enzimática. Dentro del contexto de la invención, típicamente primero se analizan las composiciones para determinar la inhibición de VHC *in vitro* y luego se analizan las composiciones que muestren una actividad inhibidora, para determinar su actividad *in vivo*. Para utilizarse *in vivo*, se prefieren las composiciones que tengan una K_i (constante de inhibición) *in vitro* de menos de aproximadamente 5×10^{-6} M, típicamente menos de aproximadamente 1×10^{-7} M y de preferencia menos de aproximadamente 5×10^{-8} M.
 50

Se han descrito con detalle los análisis *in vitro* útiles.

Formulaciones farmacéuticas

55 Los compuestos de la presente invención se formulan con vehículos y excipientes convencionales, los cuales

se seleccionarán de acuerdo con la práctica ordinaria. Los comprimidos contendrán excipientes, deslizantes, cargas, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en una forma estéril y cuando se pretenden para suministrarse mediante una administración diferente de la oral, en general serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes, tales como aquéllos estipulados en el

5 Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos, tales como dextrina, hidroxil-alquil-celulosa, hidroxil-alquil-metil-celulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones está en el intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero ordinariamente es de aproximadamente 7 a 10.

10 Aunque es posible que los ingredientes activos se administren solos, puede ser preferible presentarlos en forma de formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones de la invención, tanto para uso veterinario como humano, comprenden al menos un ingrediente activo, como se define anteriormente, junto con uno o más vehículos aceptables para el mismo y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. Los vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inoocuos para el receptor de los mismos.

15 Las formulaciones incluyen aquéllas adecuadas para las vías de administración anteriores. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Las técnicas y formulaciones en general se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Estos procedimientos incluyen la etapa de poner en asociación el ingrediente activo con el vehículo, el cual

20 constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación de una manera uniforme e íntima el ingrediente activo con los vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, se configura el producto.

25 Las formulaciones de la presente invención, adecuadas para administración oral, se pueden presentar como unidades separadas, tales como cápsulas, pastillas o comprimidos, conteniendo cada una una cantidad previamente determinada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua, o como una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también se puede administrar como un bolo, electuario, o pasta.

30 Un comprimido se fabrica mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos prensados se pueden preparar mediante compresión, en una máquina adecuada, del ingrediente activo en una forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservador, agente de actividad superficial o agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar mediante moldeo, en una máquina adecuada, de una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los

35 comprimidos opcionalmente se pueden recubrir o marcar y opcionalmente se formulan para proporcionar la liberación lenta o controlada del ingrediente activo a partir de las mismas.

Para administrarse a los ojos o a otros tejidos externos, por ejemplo a la boca y a la piel, las formulaciones de preferencia se aplican como un ungüento o crema tópica que contenga a los ingredientes activos en una cantidad, por ejemplo, del 0,075 al 20 por ciento en peso/peso (incluyendo los ingredientes activos en un

40 intervalo de entre el 0,1 por ciento y el 20 por ciento en incrementos del 0.1 por ciento en peso/peso, tal como el 0,6 por ciento en peso/ peso, el 0,7 por ciento en peso/peso, etc.), de preferencia del 0,2 al 15 por ciento en peso/peso y muy preferiblemente del 0,5 al 10 por ciento en peso/peso. Cuando se formulan en un ungüento, los ingredientes activos se pueden emplear con una base de ungüento parafínica o miscible con agua. De modo alternativo, los ingredientes activos se pueden formular en una crema con una base de crema de aceite

45 en agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos el 30 por ciento en peso/peso de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tenga dos o más grupos hidroxilo, tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que mejore la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel o de otras áreas afectadas. Los ejemplos de los

50 mejoradores de la penetración dérmica incluyen sulfóxido de dimetilo y análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida por ingredientes conocidos, de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender meramente un emulsionante (de otra manera conocido como un emulgente), deseablemente comprende una mezcla de al menos un emulsionante con una

55 grasa o un aceite, o con tanto una grasa como un aceite. De preferencia, se incluye un emulsionante hidrofílico junto con un emulsionante lipofílico que actúe como un estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, los emulsionantes con o sin estabilizantes, forman la denominada cera emulsionante y la cera junto con el aceite y la grasa forman la denominada base de ungüento emulsionante, la cual forma la fase oleosa dispersada de las formulaciones de crema.

Los emulgentes y los estabilizantes de emulsión adecuados para utilizarse en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencílico, alcohol mirístico, mono-estearato de glicerilo y lauril-sulfato de sodio.

5 La elección de los aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas. La crema de preferencia debe ser un producto no graso, que no manche y lavable, con una consistencia adecuada para evitar la fuga desde los tubos u otros contenedores. Se pueden utilizar alquil-ésteres mono- o di-básicos de cadena recta o ramificada, tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etil-hexilo, o una mezcla de ésteres de cadena ramificada
10 conocidos como Crodamol CAP, siendo los ésteres preferidos los tres últimos. Éstos se pueden utilizar solos o en combinación, dependiendo de las propiedades requeridas. De modo alternativo, se utilizan lípidos de alto punto de fusión, tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden uno o más compuestos de la invención, junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contengan al ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el procedimiento de administración pretendido. Cuando se utilizan para uso oral, por ejemplo, se pueden preparar comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones pretendidas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y estas composiciones pueden contener uno o más agentes, incluyendo agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el objeto de proporcionar una preparación agradable al paladar. Son aceptables los comprimidos que contengan al ingrediente activo mezclado con un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable, que sea adecuado para la fabricación de los comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por
15 ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, monohidrato de lactosa, croscarmelosa de sodio, povidona, fosfato de calcio o de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, tales como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina, o acacia; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos, o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas, incluidas microencapsulación para demorar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal y de esta manera proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por
20 ejemplo, se puede emplear un material de demora de tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura, en donde se mezcla el ingrediente activo con un diluyente sólido inerte, por ejemplo fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en donde se mezcla el ingrediente activo con agua o con un medio oleoso, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas de la invención contienen a los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Estos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboxi-metil-celulosa de sodio, metil-celulosa, hidroxipropil-metil-celulosa, alginato de sodio, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia y agentes dispersantes o humectantes, tales como fosfatida que se presenta naturalmente (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, hepta-decaetilen-oxi-cetanol), un
40 producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, mono-oleato de sorbitán de polioxietileno). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes, tales como p-hidroxibenzoato de etilo o de propilo normal, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones en aceite se pueden formular mediante la suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal, tal como aceite de araquís, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden agregar agentes edulcorantes, tales como los estipulados anteriormente y agentes saborizantes, para proporcionar una preparación oral agradable al
50 paladar. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables de la invención, adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua, proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente de dispersión o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados están ejemplificados por los dados a conocer anteriormente. También
60 puede haber excipientes adicionales presentes, por ejemplo agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de araquís, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen las gomas que se presentan naturalmente, tales como goma de acacia y goma de tragacanto, fosfatidas que se presentan naturalmente, tales como lecitina de semilla de soja, ésteres o ésteres parciales derivados a partir de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como mono-oleato de sorbitán y los productos de la condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como mono-oleato de sorbitán de polioxietileno. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y saborizantes. Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol, o sacarosa. Estas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, un saborizante o un agente colorante.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida, utilizando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados, los cuales se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butano-diol, o se puede preparar como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear son agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. En adición, convencionalmente se pueden emplear aceites fijos estériles como un medio disolvente o de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. En adición, de la misma manera se pueden utilizar ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de inyectables.

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el vehículo para producir una sola forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado y del modo de administración particular. Por ejemplo, una formulación de liberación temporal pretendida para administración oral a seres humanos puede contener de aproximadamente 1 a 1000 miligramos del material activo combinado con una cantidad apropiada y conveniente de material portador, la cual puede variar desde aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 por ciento de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa pretendida para infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 microgramos del ingrediente activo por mililitro de solución, con el objeto de que se pueda presentar la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 mililitros/hora.

Las formulaciones adecuadas para administrarse a los ojos incluyen gotas para los ojos, en donde el ingrediente activo se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, en especial un disolvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo de preferencia está presente en estas formulaciones en una concentración del 0,5 al 20 por ciento, convenientemente del 0,5 al 10 por ciento, y en particular de aproximadamente el 15 por ciento en peso/peso.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen grageas que comprenden al ingrediente activo en una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden al ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden al ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar como un supositorio con una base adecuada que comprenda, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

Las formulaciones adecuadas para administración intra-pulmonar o nasal, tienen un tamaño de partículas, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 500 micrómetros (incluyendo tamaños de partículas en el intervalo de entre 0,1 y 500 micrómetros en incrementos de micrómetros, tales como 0,5, 1, 30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.), las cuales se administran mediante inhalación rápida a través del pasaje nasal o mediante inhalación a través de la boca, para llegar a los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para la administración de aerosol o de polvo seco se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos convencionales y se pueden suministrar con otros agentes terapéuticos, tales como los compuestos utilizados hasta ahora en el tratamiento o la profilaxis de las afecciones asociadas con la actividad de VHC.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas, o formulaciones en aerosol que contengan, en adición al ingrediente activo, vehículos tales como los que se conocen en la técnica como apropiados.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas, las cuales pueden contener antioxidantes, reguladores del pH, bacteriostáticos y solutos que hagan a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, las cuales pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones se presentan en recipientes de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo ampollas y frascos sellados y se pueden almacenar en una condición secada por congelación (liofilizada), requiriendo solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de usarse. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos de la clase previamente descrita. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquéllas que contienen una dosis diaria o una sub-dosis unitaria diaria, como se menciona anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

Se debe entender que, en adición a los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica, teniendo consideración del tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquéllas adecuadas para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo, como se define anteriormente, junto con un vehículo veterinario para el mismo.

Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos, o gaseosos, los cuales de otra manera sean inertes o aceptables en la técnica veterinaria y sean compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar oralmente, parenteralmente, o por cualquier otra vía deseada.

Los compuestos de la invención también se pueden formular para proporcionar la liberación controlada del ingrediente activo, con el fin de permitir una dosificación menos frecuente, o con el objeto de mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad del ingrediente activo. De conformidad con lo anterior, la invención también proporciona composiciones que comprenden uno o más compuestos de la invención, formulados para su liberación sostenida o controlada.

La dosis eficaz del ingrediente activo depende al menos de la naturaleza de la afección que se esté tratando, de la toxicidad, de si el compuesto se está usando profilácticamente (dosis más bajas), del procedimiento de suministro y de la formulación farmacéutica y será determinada por el clínico usando estudios de escala de dosis convencionales. Se puede esperar que sea de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 miligramos/kilogramo de peso corporal al día. Típicamente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 miligramos/kilogramo de peso corporal al día. Más típicamente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 miligramos/kilogramo de peso corporal al día. Más típicamente, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 miligramos/kilogramo de peso corporal al día. Por ejemplo, la dosis candidata diaria para un ser humano adulto de aproximadamente 70 kilogramos de peso corporal estará en el intervalo de 1 miligramo a 1000 miligramos, de preferencia entre 5 miligramos y 500 miligramos, y puede tomar la forma de dosis individuales o múltiples.

Vías de administración

Uno o más compuestos de la invención (denominados en el presente documento los ingredientes activos) se administran por cualquier vía apropiada para la afección que se vaya a tratar. Las vías adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural) y similares. Se apreciará que la vía preferida puede variar, por ejemplo, con la condición del receptor. Una ventaja de los compuestos de esta invención es que son oralmente biodisponibles y se pueden dosificar oralmente.

Terapia de combinación

Los ingredientes activos de la invención también se usan en combinación con otros ingredientes activos. Estas combinaciones se seleccionan basándose en la afección que se vaya a tratar, las reactividades cruzadas de los ingredientes y las propiedades farmacológicas de la combinación.

También es posible combinar cualquier compuesto de la invención con uno o más ingredientes activos diferentes en una forma de dosificación unitaria para administración simultánea o secuencial a un paciente. La terapia de combinación se puede administrar como un régimen simultáneo o en secuencia. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

La terapia de combinación puede proporcionar "sinergismo" y un "efecto sinérgico", es decir, el efecto que se logra cuando los ingredientes activos utilizados juntos, es mayor que la suma de los efectos que resultan de utilizar los compuestos por separado. Se puede obtener un efecto sinérgico cuando los ingredientes activos: (1) se co-formulan y administran o suministran de una manera simultánea en una formulación combinada; (2) se suministran mediante la administración alternada o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) se suministran mediante algún otro régimen. Cuando se suministran en una terapia alternada, se puede obtener un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o se suministran en secuencia, por ejemplo en comprimidos, píldoras o cápsulas separadas, o mediante diferentes inyecciones en jeringas separadas. En general, durante la terapia alternada, se administra una dosificación efectiva de cada ingrediente activo en

secuencia, es decir, en serie, mientras que en la terapia de combinación, se administran juntas dosificaciones efectivas de dos o más ingredientes activos.

Metabolitos de los compuestos de la invención

5 También están dentro del ámbito de la presente invención los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos en el presente documento. Estos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, primordialmente debido a los procesos enzimáticos. De conformidad con lo anterior, la invención incluye los compuestos producidos mediante un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para proporcionar un producto metabólico
10 del mismo. Estos productos típicamente se identifican mediante la preparación de un compuesto de la invención radioetiquetado (por ejemplo, C¹⁴ ó H³), administrarlo parenteralmente en una dosis detectable (por ejemplo, mayor de aproximadamente 0,5 miligramos/kilogramo) a un animal, tal como una rata, ratón, cobayo, mono, o al hombre, dando suficiente tiempo para que ocurra el metabolismo (típicamente de aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislar sus productos de conversión de la orina, sangre, o de otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente, debido a que están etiquetados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de enlazarse con los epítomos sobrevivientes en el metabolito). Las estructuras del metabolito se determinan de una forma convencional, por ejemplo, mediante análisis de EM o RMN. En general, el análisis de los metabolitos se hace de la misma manera que los estudios de metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos por los expertos en este campo. Los productos de
15 la conversión, siempre que no se encuentren de otra manera *in vivo*, son útiles en los ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención, inclusive cuando no posean una actividad inhibidora de VHC por sí mismos.

Se conocen las recetas y los procedimientos para determinar la estabilidad de los compuestos en las secreciones gastrointestinales subrogadas. Los compuestos se definen en el presente documento como
25 estables en el tracto gastrointestinal, en donde se desprotegen menos de aproximadamente el 50 por ciento molar de los grupos protegidos en el jugo intestinal o gástrico subrogado después de la incubación durante 1 hora a 37 °C. Simplemente debido a que los compuestos son estables en el tracto gastrointestinal, esto no significa que no puedan hidrolizarse *in vivo*. Los profármacos de fosfonato de la invención típicamente serán estables en el sistema digestivo, pero se hidrolizan sustancialmente hasta el fármaco progenitor en el lumen digestivo, en el hígado, o en otro órgano metabólico, o dentro de las células en general.

Procedimientos de ejemplo para fabricar los compuestos de la invención

La invención también se refiere a los procedimientos para fabricar las composiciones de la invención. Las composiciones se preparan mediante cualquiera de las técnicas aplicables de síntesis orgánica. Muchas de estas técnicas son bien conocidas en la materia. Sin embargo, muchas de las técnicas conocidas se elaboran
35 en Compendium of Organic Synthetic Methods (John Wiley & Sons, Nueva York), Volumen 1, Ian T. Harrison y Shuyen Harrison, 1971; Volumen 2, Ian T. Harrison y Shuyen Harrison, 1974; Volumen 3, Louis S. Hegedus y Leroy Wade, 1977; Volumen 4, Leroy G. Wade, Jr., 1980; Volumen 5, Leroy G. Wade, Jr., 1984; y Volumen 6, Michael B. Smith; así como March, J., Advanced Organic Chemistry, Tercera Edición, (John Wiley & Sons, Nueva York, 1985), Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. En 9 Volúmenes, Barry M. Trost, Editor en Jefe (Pergamon Press, Nueva York, 1993 en impresión).

Más adelante se proporciona un número de procedimientos de ejemplo para la preparación de las composiciones de la invención. Estos procedimientos pretenden ilustrar la naturaleza de estas preparaciones y no pretenden limitar el alcance de los procedimientos aplicables.

45 En general, las condiciones de reacción, tales como la temperatura, el tiempo de reacción, los disolventes, los procedimientos para el procesamiento y similares, serán aquellos comunes en la técnica para la reacción particular que se vaya a llevar a cabo. El material de referencia citado, junto con el material citado en el mismo, contiene descripciones detalladas de tales condiciones. Típicamente, las temperaturas serán de -100 °C a 200 °C, los disolventes serán apróticos o próticos y los tiempos de reacción serán de 10 segundos a 10
50 días. El procesamiento típicamente consiste en apagar cualesquiera reactivos sin reaccionar, seguido por la división entre un sistema en capas de agua/orgánico (extracción) y separar la capa que contenga el producto.

Las reacciones de oxidación y reducción típicamente se llevan a cabo a temperaturas cercanas a la temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C), aunque para las reducciones de hidruro de metal, con frecuencia la temperatura se reduce hasta de 0 °C a -100 °C; los disolventes son típicamente apróticos para las reducciones y pueden ser próticos o apróticos para las oxidaciones. Los tiempos de reacción se ajustan para lograr las conversiones deseadas.

Las reacciones de condensación típicamente se llevan a cabo a temperaturas cercanas a la temperatura ambiente, aunque para las condensaciones cinéticamente controladas, no equilibrantes, también son

comunes las temperaturas reducidas (de 0 °C a -100 °C). Los disolventes pueden ser próticos (comunes en las reacciones equilibrantes) o apróticos (comunes en las reacciones cinéticamente controladas).

Las técnicas sintéticas convencionales, tales como la eliminación azeotrópica de los subproductos de la reacción y el uso de condiciones de reacción anhidras (por ejemplo, medios ambientes de gas inerte) son comunes en este campo y se aplicarán cuando sean aplicables.

Los términos "tratado", "tratar", "tratamiento" y similares, cuando se utilicen en relación con una operación sintética química, significan poner en contacto, mezclar, hacer reaccionar, permitir que reaccione, llevar hasta el contacto y otros términos comunes en la materia para indicar que una o más entidades químicas se tratan de tal manera que se convierten en una o más entidades químicas diferentes. Esto significa que "tratar el compuesto uno con el compuesto dos" es sinónimo de "permitir que el compuesto uno reaccione con el compuesto dos", "poner en contacto el compuesto uno con el compuesto dos", "hacer reaccionar el compuesto uno con el compuesto dos" y otras expresiones comunes en el ámbito de la síntesis orgánica para indicar razonablemente que el compuesto uno "se trató", "se hizo reaccionar", "se permitió reaccionar", etc., con el compuesto dos. Por ejemplo, tratar indica la manera razonable y usual en la que se permite que reaccionen los productos químicos orgánicos. A menos que se indique de otra manera, se pretenden concentraciones normales (de 0,01 M a 10 M, típicamente de 0,1 M a 1 M), temperaturas normales (de -100 °C a 250 °C, típicamente de -78 °C a 150 °C, más típicamente de -78 °C a 100 °C y todavía muy típicamente de 0 °C a 100 °C), recipientes de reacción normales (típicamente de vidrio, plástico, metal), disolventes, presiones, atmósferas normales (típicamente aire para reacciones insensibles al oxígeno y al agua, o nitrógeno o argón para las sensibles al oxígeno y al agua), etc. En la selección de las condiciones y aparatos para el "tratamiento" en un proceso dado, se utiliza el conocimiento de reacciones similares conocidas en la técnica de la síntesis orgánica. En particular, un experto ordinario en el campo de la síntesis orgánica selecciona las condiciones y aparatos razonablemente esperados para llevar a cabo con éxito las reacciones químicas de los procesos descritos, basándose en el conocimiento en la técnica.

Las modificaciones de cada uno de los esquemas de ejemplo y en los ejemplos (denominados posteriormente en el presente documento como "esquemas de ejemplo") conducen a diferentes análogos de los materiales de ejemplo específicos producidos. Las citas anteriormente mencionadas que describen los procedimientos adecuados de síntesis orgánica, son aplicables a tales modificaciones.

En cada uno de los esquemas de ejemplo, puede ser conveniente separar los productos de reacción unos de otros y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o se purifican (posteriormente en el presente documento, se separan) hasta el grado de homogeneidad deseado, mediante las técnicas comunes en este campo. Típicamente, estas separaciones involucran extracción en múltiples fases, cristalización a partir de un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede involucrar cualquier número de procedimientos, incluyendo, por ejemplo: en fase inversa y en fase normal; por exclusión de tamaños; de intercambio de iones; los procedimientos y aparatos de cromatografía de líquidos a presión alta, media y baja; analítica a pequeña escala; de lecho en movimiento simulado (SMB) y cromatografía de capa delgada o gruesa de preparación, así como las técnicas de cromatografía de capa delgada a pequeña escala y por evaporación instantánea.

Otra clase de procedimientos de separación involucra el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para enlazarse con, o para hacer de otra manera separable, un producto deseado, un material de partida sin reaccionar, un subproducto de reacción, o similares. Estos reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes, tales como carbón activado, tamices moleculares, medios de intercambio de iones, o similares. De modo alternativo, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de enlace tales como anticuerpos, proteínas de enlace, quelantes selectivos tales como éteres de corona, reactivos de extracción de iones de líquido/líquido (LIX), o similares.

La selección de los procedimientos de separación apropiados depende de la naturaleza de los materiales involucrados. Por ejemplo, el punto de ebullición y el peso molecular en la destilación y sublimación, la presencia o ausencia de grupos funcionales polares en la cromatografía, la estabilidad de los materiales en medios ácidos y básicos en la extracción en múltiples fases y similares. Un experto en la materia aplicará las técnicas que tengan más probabilidades de lograr la separación deseada.

Se puede obtener un solo estereoisómero, por ejemplo un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero, mediante la resolución de la mezcla racémica usando un procedimiento tal como la formación de diaestereómeros utilizando agentes de resolución ópticamente activos (Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962) por E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H. (1975), *J. Chromatogr.*, 113: (3) 283-302). Las mezclas racémicas de los compuestos quirales de la invención se pueden separar y aislar mediante cualquier procedimiento adecuado, incluyendo: (1) formación de sales diaestereoméricas iónicas con compuestos quirales y separación mediante cristalización fraccionaria u otros procedimientos, (2) formación de compuestos diaestereoméricos con reactivos de derivación quiral, separación de los diaestereómeros y conversión hasta los estereoisómeros puros y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales.

De acuerdo con el procedimiento (1), se pueden formar sales diaestereoméricas mediante la reacción de bases quirales enantioméricamente puras, tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α -metil- β -fenil-etilamina (anfetamina) y similares, con compuestos asimétricos que tengan funcionalidad ácida, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diaestereoméricas se pueden inducir para separarse mediante cristalización fraccionaria o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de los compuestos de amino, la adición de los ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico, puede dar como resultado la formación de las sales diaestereoméricas.

De modo alternativo, mediante el procedimiento (2), el sustrato que se va a resolver se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diaestereomérico (Eliel, E. y Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., página 322). Los compuestos diaestereoméricos se pueden formar mediante la reacción de los compuestos asimétricos con reactivos de derivación quiral enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido por la separación de los diaestereómeros y la hidrólisis para proporcionar el xanteno enantioméricamente enriquecido libre. Un procedimiento para determinar la pureza óptica involucra hacer ésteres quirales, tales como un mentil-éster, por ejemplo, cloroformato de (-)mentilo, en presencia de una base, o éster de Mosher, acetato de α -metoxi- α -(trifluoro-metil)-fenilo (Jacob III. (1982), *J. Org. Chem.*, 47: 4165), de la mezcla racémica y analizar el espectro de resonancia magnética nuclear con el objeto de determinar la presencia de los dos diaestereómeros atropisoméricos. Los diaestereómeros estables de los compuestos atropisoméricos se pueden separar y aislar mediante cromatografía en fase normal y en fase inversa, siguiendo los procedimientos para la separación de las naftil-isoquinolinas atropisoméricas (Hoye, T., Publicación Internacional Número WO 96/15111). Mediante el procedimiento (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros se puede separar mediante cromatografía utilizando una fase estacionaria quiral (Chiral Liquid Chromatography (1989), W. J. Lough, Editor Chapman and Hall, Nueva York; Okamoto, (1990), *J. of Chromatogr.*, 513: 375-378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados se pueden distinguir mediante los procedimientos empleados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

Esquemas y ejemplos

Los aspectos generales de estos procedimientos de ejemplo se describen a continuación y en los **ejemplos**. Cada uno de los productos de los siguientes procedimientos opcionalmente se separa, se aísla y/o se purifica antes de su uso en los procedimientos subsiguientes.

En el presente documento se proporciona un número de procedimientos de ejemplo para la preparación de los compuestos de la invención, por ejemplo, en los ejemplos que se encuentran más adelante en el presente documento. Estos procedimientos pretenden ilustrar la naturaleza de tales preparaciones y no pretenden limitar el alcance de los procedimientos aplicables. Ciertos compuestos de la invención se pueden utilizar como intermedios para la preparación de otros compuestos de la invención. Por ejemplo, en seguida se ilustra la interconversión de diferentes compuestos de fosfonato de la invención.

INTERCONVERSIONES DE LOS FOSFONATOS R-ENLACE-P(O)(OR¹)₂, R-ENLACE-P(O)(OR¹)(OH) Y R-ENLACE-P(O)(OH)₂.

Los siguientes esquemas 32 a 38 describen la preparación de los ésteres de fosfonato de la estructura general R-enlace-P(O)(OR¹)₂, en donde los grupos R¹ pueden ser iguales o diferentes. Los grupos R¹ unidos a un éster de fosfonato o a precursores del mismo, se pueden cambiar usando las transformaciones químicas establecidas. Las reacciones de interconversión de los fosfonatos se ilustran en el Esquema S32. El grupo R en el Esquema 32 representa la subestructura, es decir, el andamiaje de fármaco con el que se une el sustituyente de enlace-P(O)(OR¹)₂, ya sea en los compuestos de la invención, o bien en los precursores para los mismos. En el punto de la ruta sintética de conducir una interconversión de fosfonato, se pueden proteger ciertos grupos funcionales en R. Los procedimientos empleados para una transformación de fosfonato dada dependen de la naturaleza del sustituyente R¹ y del sustrato con el que se una el grupo fosfonato. La preparación e hidrólisis de los ésteres de fosfonato se describen en Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, editores, Wiley, 1976, página 9 y siguientes.

En general, la síntesis de los ésteres de fosfonato se logra mediante el acoplamiento de una amina o alcohol de nucleófilo con el precursor electrofílico de fosfonato activado. Por ejemplo, la adición de cloro-fosfonato sobre el 5'-hidroxilo del nucleósido es un procedimiento bien conocido para la preparación de los monoésteres de fosfato de nucleósido. El precursor activado se puede preparar mediante varios procedimientos bien conocidos. Los cloro-fosfonatos útiles para la síntesis de los profármacos se preparan a partir del 1,3-propanodiol sustituido (Wissner y colaboradores (1992), *J. Med. Chem.*, 35: 1650). Los cloro-fosfonatos se hacen mediante la oxidación de los cloro-fosfolanos correspondientes (Anderson y colaboradores (1984), *J. Org. Chem.*, 49: 1304), los cuales se obtienen mediante la reacción del diol sustituido con tricloruro de fósforo. De modo alternativo, el agente de cloro-fosfonato se hace mediante el tratamiento de los 1,3-dioles sustituidos con oxiclورو de fósforo (Patois y colaboradores (1990), *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1577). Se pueden generar especies de cloro-fosfonato *in situ* a partir de los fosfitos cíclicos correspondientes (Silverburg y

colaboradores (1996), *Tetrahedron Lett.*, 37: 771-774), los cuales a su vez se pueden hacer a partir del intermedio de clorofosfolano o fosforamidato. El intermedio de fosforofluoridato preparado ya sea a partir de pirofosfato o bien de ácido fosfórico, también puede actuar como precursor en la preparación de los profármacos cíclicos (Watanabe y colaboradores (1988), *Tetrahedron Lett.*, 29: 5763-66).

5 Los profármacos de fosfonato de la presente invención también se pueden preparar a partir del ácido libre mediante las reacciones de Mitsunobu (Mitsunobu (1981), *Synthesis*, 1; Campbell (1992), *J. Org. Chem.*, 47: 6331) y otros reactivos de acoplamiento con ácido, incluyendo, pero no limitándose a, carbodi-imidas (Alexander y colaboradores (1994), *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 59: 1853; Casara y colaboradores (1992), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2: 145; Ohashi y colaboradores (1988), *Tetrahedron Lett.*, 29: 1189) y sales de benzotriazoliloxi-tris-(dimetil-amino)-fosfonio (Campagne y colaboradores (1993), *Tetrahedron Lett.*, 34: 6743).

Los haluros de arilo sufren una reacción catalizada por Ni^{+2} con los derivados de fosfito, para dar compuestos que contienen fosfonato de arilo (Balthazar y colaboradores (1980), *J. Org. Chem.*, 45: 5425). Los fosfonatos también se pueden preparar a partir del cloro-fosfonato en presencia de un catalizador de paladio utilizando triflatos aromáticos (Petraakis y colaboradores (1987), *J. Am. Chem. Soc.*, 109: 2831; Lu y colaboradores (1987), *Synthesis* 726). En otro procedimiento, los ésteres de fosfonato de arilo se preparan a partir de los fosfatos de arilo en condiciones de reconfiguración aniónica (melvin (1981), *Tetrahedron Lett.*, 22: 3375; Casteel y colaboradores (1991), *Synthesis*, 691). Las sales de N-alcoxi-arilo con derivados de metales alcalinos del fosfonato de alquilo cíclico, proporcionan la síntesis general para los enlazadores de 2-fosfonato de heteroarilo (Redmore (1970), *J. Org. Chem.*, 35: 4114). Estos procedimientos anteriormente mencionados también pueden extenderse a los compuestos en donde el grupo W^5 es un heterociclo. Los profármacos de 1,3-propanilo cíclico de los fosfonatos también se sintetizan a partir de los diácidos fosfónicos y los propano-1,3-dioles sustituidos utilizando un reactivo de acoplamiento, tal como 1,3-di-ciclo-hexil-carbodi-imida (DCC) en presencia de una base (por ejemplo, piridina). Otros agentes de acoplamiento basados en carbodi-imida, como la 1,3-di-isopropil-carbodi-imida, o el reactivo soluble en agua, clorhidrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodi-imida (EDCI), también se pueden utilizar para la síntesis de profármacos de fosfonato cíclico.

La conversión de un diéster de fosfonato S32.1 en el monoéster de fosfonato correspondiente S32.2 (Esquema 32, Reacción 1), se lleva a cabo mediante un número de procedimientos. Por ejemplo, el éster S32.1, en donde R^1 es un grupo aralquilo, tal como bencilo, se convierte en el compuesto de monoéster S32.2 mediante su reacción con una base orgánica terciaria, tal como diazabiciclo-octano (DABCO) o quinuclidina, como se describe en *J. Org. Chem.* (1995), 60: 2946. La reacción se lleva a cabo en un disolvente de hidrocarburo inerte, tal como tolueno o xileno, a aproximadamente 110 °C. La conversión del diéster S32.1 en donde R^1 es un grupo arilo, tal como fenilo, o un grupo alquenilo, tal como alilo, en el monoéster S32.2, se efectúa mediante el tratamiento del éster S32.1 con una base, tal como hidróxido de sodio acuoso en acetoneitrilo, o hidróxido de litio en tetrahidrofurano acuoso. Los diésteres de fosfonato S32.1, en donde uno de los grupos R^1 es aralquilo, tal como bencilo y el otro es alquilo, se convierten en los monoésteres S32.2 en donde R^1 es alquilo, mediante hidrogenación, por ejemplo utilizando un catalizador de paladio sobre carbón. Los diésteres de fosfonato en donde ambos grupos R^1 son alquenilo, tal como alilo, se convierten en el monoéster S32.2 en donde R^1 es alquenilo, mediante su tratamiento con cloro-tris-(trifenil-fosfina)-rodio (catalizador de Wilkinson) en etanol acuoso a reflujo, opcionalmente en presencia de diazabiciclo-octano, por ejemplo usando el procedimiento descrito en *J. Org. Chem.* (1973), 38: 3224, para la disociación de los carboxilatos de alilo.

La conversión de un diéster de fosfonato S32.1 o de un mono-éster de fosfonato S32.2 en el ácido fosfónico correspondiente S32.3 (Esquema 32, Reacciones 2 y 3), se puede efectuar mediante la reacción del diéster o del monoéster con bromuro de trimetil-sililo, como se describe en *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, (1979), 739. La reacción se conduce en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, diclorometano, opcionalmente en presencia de un agente sililante, tal como bis-(trimetil-silil)-trifluoro-acetamida, a temperatura ambiente. Un monoéster de fosfonato S32.2 en donde R^1 es aralquilo, tal como bencilo, se convierte en el ácido fosfónico correspondiente S32.3, mediante hidrogenación sobre un catalizador de paladio, o mediante su tratamiento con cloruro de hidrógeno, en un disolvente etéreo, tal como dioxano. Un monoéster de fosfonato S32.2 en donde R^1 es alquenilo, tal como, por ejemplo, alilo, se convierte en el ácido fosfónico S32.3 mediante su reacción con un catalizador de Wilkinson en un disolvente orgánico acuoso, por ejemplo en acetoneitrilo acuoso al 15 por ciento, o en etanol acuoso, por ejemplo usando el procedimiento descrito en *Helv. Chim. Acta.* (1985), 68: 618. La hidrogenólisis catalizada por paladio de los ésteres de fosfonato S32.1 en donde R^1 es bencilo, se describe en *J. Org. Chem.* (1959), 24: 434. La hidrogenólisis catalizada por platino de los ésteres de fosfonato S32.1 en donde R^1 es fenilo, se describe en *J. Am. Chem. Soc.* (1956), 78: 2336.

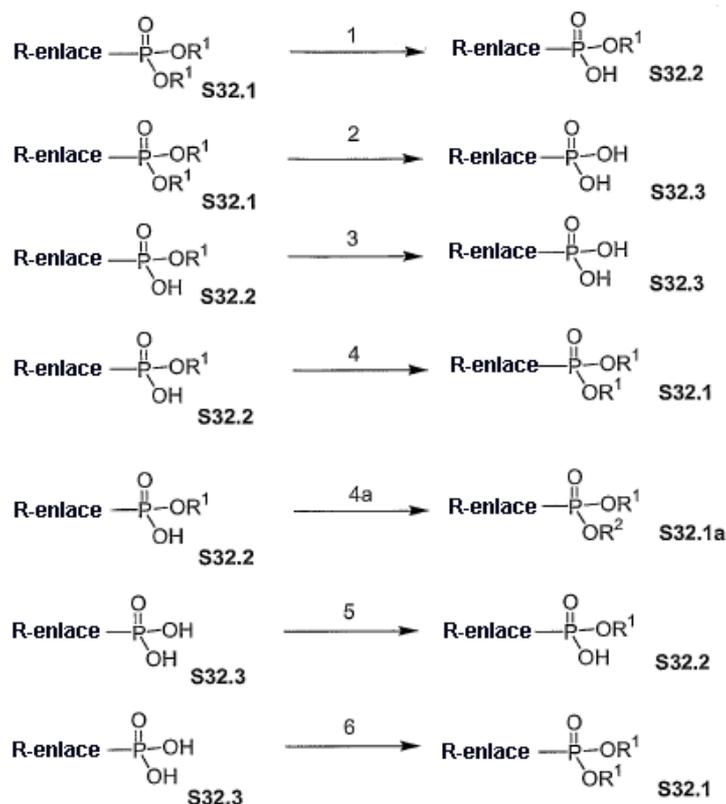
La conversión de un monoéster de fosfonato S32.2 en un diéster de fosfonato S32.1 (Esquema 32, Reacción 4), en donde el grupo R^1 recién introducido es alquilo, aralquilo, haloalquilo tal como cloroetilo, o aralquilo, se efectúa mediante un número de reacciones en donde el sustrato S32.2 se hace reaccionar con un compuesto de hidroxilo R^1OH , en presencia de un agente de acoplamiento. Típicamente, el segundo grupo éster de fosfonato es diferente del primer grupo éster de fosfonato introducido, es decir, R^1 es seguido por la introducción de R^2 , en donde cada uno de R^1 y R^2 es alquilo, aralquilo, haloalquilo tal como cloroetilo, o

5 aralquilo (Esquema 32, Reacción 4a), en donde S32.2 se convierte hasta S32.1a. Los agentes de
 acoplamiento adecuados son aquéllos empleados para la preparación de los ésteres de carboxilato, e
 incluyen una carbodi-imida, tal como dicitlo-hexil-carbodi-imida, en cuyo caso, la reacción de preferencia se
 conduce en un disolvente orgánico básico, tal como piridina, o hexafluoro-fosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tri-
 10 pirrolidino-fosfonio (PYBOP, Sigma), en cuyo caso, la reacción se lleva a cabo en un disolvente polar, tal
 como dimetil-formamida, en presencia de una base orgánica terciaria, tal como di-isopropil-etil-amina, o
 Aldritiol-2 (Aldrich), en cuyo caso, la reacción se conduce en un disolvente básico, tal como piridina, en
 presencia de una triaril-fosfina, tal como trifenil-fosfina. De modo alternativo, la conversión del monoéster de
 fosfonato S32.2 hasta el diéster S32.1 se efectúa mediante el uso de la reacción de Mitsunobu, como se
 describe anteriormente. El sustrato se hace reaccionar con el compuesto de hidroxilo R¹OH, en presencia de
 15 azodicarboxilato de dietilo y una triaril-fosfina tal como trifenil-fosfina. De modo alternativo, el monoéster de
 fosfonato S32.2 se transforma en el diéster de fosfonato S32.1, en donde el grupo R¹ introducido es alquenilo
 o aralquilo, mediante la reacción del monéster con el haluro R¹Br, en donde R¹ es alquenilo o aralquilo. La
 reacción de alquilación se conduce en un disolvente orgánico polar, tal como dimetil-formamida o acetonitrilo,
 20 en presencia de una base, tal como carbonato de cesio. Alternativamente, el monoéster de fosfonato se
 transforma en el diéster de fosfonato en un procedimiento de dos etapas. En la primera etapa, el monoéster
 de fosfonato S32.2 se transforma en el análogo de cloro RP(O)(OR¹)Cl, mediante su reacción con cloruro de
 tionilo o cloruro de oxalilo y similares, como se describe en Organic Phosphorus Compounds, G. M.
 Kosolapoff, L. Maeir, editores, Wiley, 1976, página 17 y el producto así obtenido, RP(O)(OR¹)Cl, se hace
 después reaccionar con el compuesto de hidroxilo R¹OH, en presencia de una base, tal como trietil-amina,
 para proporcionar el diéster de fosfonato S32.1.

25 Un ácido fosfónico R-enlace-P(O)(OH)₂, se transforma en un monoéster de fosfonato RP(O)(OR¹)(OH)
 (Esquema 32, Reacción 5), por medio de los procedimientos descritos anteriormente para la preparación del
 diéster de fosfonato R-enlace-P(O)(OR¹)₂ S32.1, excepto que solamente se usa una proporción molar del
 componente R¹OH ó R¹Br. Los fosfonatos de dialquilo se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos
 de: Quast y colaboradores (1974), *Synthesis* 490; Stowell y colaboradores (1990), *Tetrahedron Lett.*, 3261;
 Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5663159.

30 Un ácido fosfónico R-enlace-P(O)(OH)₂ S32.3, se transforma en un diéster de fosfonato R-enlace-P(O)(OR¹)₂
 S32.1 (Esquema 32, Reacción 6), mediante una reacción de acoplamiento con el compuesto de hidroxilo
 R¹OH, en presencia de un agente de acoplamiento, tal como Aldritiol-2 (Aldrich) y trifenil-fosfina. La reacción
 se conduce en un disolvente básico, tal como piridina. De modo alternativo, los ácidos fosfónicos S32.3 se
 transforman en los ésteres fosfónicos S32.1 en donde R¹ es arilo, por medio de una reacción de acoplamiento
 que emplea, por ejemplo, dicitlo-hexil-carbodi-imida en piridina a aproximadamente 70 °C. Alternativam ente,
 35 los ácidos fosfónicos S32.3 se transforman en los ésteres fosfónicos S32.1 en donde R¹ es alquenilo, por
 medio de una reacción de alquilación. El ácido fosfónico se hace reaccionar con el bromuro de alquenilo R¹Br
 en un disolvente orgánico polar tal como una solución de acetonitrilo, a la temperatura de reflujo, en la
 presencia de una base, tal como carbonato de cesio, para proporcionar el éster fosfónico S32.1.

Esquema 32



Preparación de carbamatos de fosfonato

5 Los ésteres de fosfonato pueden contener un enlace de carbamato. La preparación de los carbamatos se describe en Comprehensive Organic Functional Group Transformations, A. R. Katritzky, editor, Pergamon, 1995, Volumen 6, página 416 y siguientes y en Organic Functional Group Preparations, por S. R. Sandler y W. Karo, Academic Press, 1986, página 260 y siguientes. El grupo carbamoilo se puede formar mediante la reacción de un grupo hidroxilo de acuerdo con los procedimientos conocidos en la materia, incluyendo las enseñanzas de Ellis, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 2002/0103378 A1 y de Hajima, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 6018049.

10 El Esquema 33 ilustra diferentes procedimientos mediante los cuales se sintetiza el enlace de carbamato. Como se muestra en el Esquema 33, en la reacción general que genera carbamatos, un alcohol S33.1 se convierte en el derivado activado S33.2 en donde Lv es un grupo saliente, tal como halógeno, imidazolilo, benzotriazolilo y similares, como se describe en el presente documento. El derivado activado S33.2 se hace reaccionar después con una amina S33.3, para proporcionar el producto de carbamato S33.4. Los ejemplos 1 a 7 del Esquema 33, ilustran procedimientos mediante los cuales se efectúa la reacción general. Los ejemplos 8 a 10 ilustran procedimientos alternativos para la preparación de los carbamatos.

15 El Esquema 33, ejemplo 1, ilustra la preparación de carbamatos usando un derivado de cloroformilo del alcohol S33.5. En este procedimiento, el alcohol S33.5 se hace reaccionar con fosgeno, en un disolvente inerte tal como tolueno, a aproximadamente 0 °C, como se describe en Org. Syn. Coll., Volumen 3, 167, 1965, o con un reactivo equivalente, tal como un cloroformato de tricloro-metoxilo, como se describe en Org. Syn. Coll., Volumen 6, 715, 1988, para proporcionar el cloroformato S33.6. El último compuesto se hace reaccionar después con el componente de amina S33.3, en presencia de una base orgánica o inorgánica, para proporcionar el carbamato S33.7. Por ejemplo, el compuesto de cloroformilo S33.6 se hace reaccionar con la amina S33.3 en un disolvente miscible con agua, tal como tetrahidrofurano, en presencia de hidróxido de sodio acuoso, como se describe en Org. Syn. Coll., Volumen 3, 167, 1965, para dar el carbamato S33.7. De modo alternativo, la reacción se lleva a cabo en dicloro-metano, en presencia de una base orgánica, tal como di-isopropil-etil-amina o dimetil-amino-piridina.

20 El Esquema 33, ejemplo 2, ilustra la reacción del compuesto de cloroformato S33.6 con imidazol, para producir la imidazolida S33.8. Después el producto de imidazolida se hace reaccionar con la amina S33.3, para dar el carbamato S33.7. La preparación de la imidazolida se lleva a cabo en un disolvente aprótico, tal como dicloro-metano, a 0 °C y la preparación del carbamato se conduce en un disolvente similar, a

temperatura ambiente, opcionalmente en presencia de una base, tal como dimetil-amino-piridina, como se describe en *J. Med. Chem.*, 1989, 32, 357.

5 El Esquema 33, ejemplo 3, ilustra la reacción del cloroformato S33.6 con un compuesto de hidroxilo activado R"OH, para dar el éster de carbonato mixto S33.10. La reacción se conduce en un disolvente orgánico inerte, tal como éter o dicloro-metano, en presencia de una base, tal como dicitlo-hexil-amina o trietil-amina. El componente de hidroxilo R"OH se selecciona a partir del grupo de compuestos S33.19 a S33.24 mostrados en el Esquema 33 y compuestos similares. Por ejemplo, si el componente R"OH es hidroxil-benzotriazol S33.19, N-hidroxil-succinimida S33.20, o pentacloro-fenol S33.21, el carbonato mixto S33.10 se obtiene mediante la reacción del cloroformato con el compuesto de hidroxilo en un disolvente etéreo, en presencia de dicitlo-hexil-amina, como se describe en *Can. J. Chem.*, 1982, 60, 976. Una reacción similar en donde el componente R"OH se lleva a cabo con penta-fluoro-fenol S33.22 o 2-hidroxil-piridina S33.23, en un disolvente etéreo, en presencia de trietil-amina, como se describe en *Syn.*, 1986, 303 y *Chem. Ber.*, 118, 468, 1985.

15 El Esquema 33, ejemplo 4, ilustra la preparación de carbamatos en donde se usa un alquiloxi-carbonil-imidazol S33.8. En este procedimiento, se hace reaccionar un alcohol S33.5 con una cantidad equimolar de carbonil-di-imidazol S33.11, para preparar el intermedio S33.8. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico aprótico, tal como diclorometano o tetrahidrofurano. Después el aciloxi-imidazol S33.8 se hace reaccionar con una cantidad equimolar de la amina R'NH₂, para proporcionar el carbamato S33.7. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico aprótico, tal como diclorometano, como se describe en *Tet. Lett.*, 42, 2001, 5227, para proporcionar el carbamato S33.7.

20 El Esquema 33, ejemplo 5, ilustra la preparación de carbamatos por medio de un intermedio de alcoxi-carbonil-benzotriazol S33.13. En este procedimiento, se hace reaccionar un alcohol ROH a temperatura ambiente con una cantidad equimolar de cloruro de benzotriazol-carbonilo S33.12, para proporcionar el producto de alcoxi-carbonilo S33.13. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, tal como benceno o tolueno, en presencia de una amina orgánica terciaria, tal como trietil-amina, como se describe en *Synthesis*, 1977, 704. Después el producto se hace reaccionar con la amina R'NH₂ para proporcionar el carbamato S33.7. La reacción se conduce en tolueno o etanol, desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 80 °C, como se describe en *Synthesis*, 1977, 704.

30 El Esquema 33, ejemplo 6, ilustra la preparación de carbamatos en donde se hace reaccionar un carbonato (R"O)₂CO, S33.14, con un alcohol S33.5, para proporcionar el intermedio de alquiloxi-carbonilo S33.15. Este último reactivo se hace después reaccionar con la amina R'NH₂, para proporcionar el carbamato S33.7. El procedimiento en el que se deriva el reactivo S33.15 a partir del hidroxil-benzotriazol S33.19 se describe en *Synthesis*, 1993, 908; el procedimiento en donde se deriva el reactivo S33.15 a partir de la N-hidroxil-succinimida S33.20, se describe en *Tet. Lett.*, 1992, 2781; el procedimiento en donde se deriva el reactivo S33.15 a partir de la 2-hidroxil-piridina S33.23 se describe en *Tet. Lett.*, 1991, 4251; el procedimiento en donde se deriva el reactivo S33.15 a partir del 4-nitro-fenil S33.24 se describe en *Synthesis*, 1993, 103. La reacción entre cantidades equimolares del alcohol ROH y el carbonato S33.14 se conduce en un disolvente orgánico inerte a temperatura ambiente.

40 El Esquema 33, ejemplo 7, ilustra la preparación de carbamatos a partir de alcoxi-carbonil-azidas S33.16. En este procedimiento, el cloroformato S33.6 se hace reaccionar con una azida, por ejemplo azida de sodio, para proporcionar la alcoxi-carbonil-azida S33.16. Este último compuesto se hace después reaccionar con una cantidad equimolar de la amina R'NH₂, para proporcionar el carbamato S33.7. La reacción se conduce a temperatura ambiente, en un disolvente aprótico polar, tal como sulfóxido de dimetilo, por ejemplo como se describe en *Synthesis*, 1982, 404.

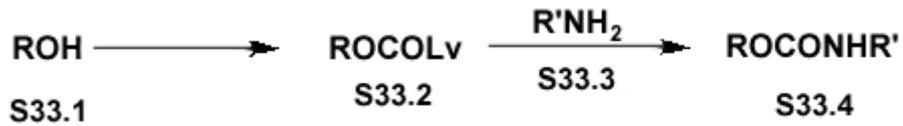
45 El Esquema 33, ejemplo 8, ilustra la preparación de carbamatos por medio de la reacción entre un alcohol ROH y el derivado de cloroformilo de una amina S33.17. En este procedimiento, el cual se describe en *Synthetic Organic Chemistry*, R. B. Wagner, H. D. Zook, Wiley, 1953, página 647, los reactivos se combinan a temperatura ambiente en un disolvente aprótico, tal como acetonitrilo, en presencia de una base, tal como trietil-amina, para proporcionar el carbamato S33.7.

50 El Esquema 33, ejemplo 9, ilustra la preparación de carbamatos por medio de la reacción entre un alcohol ROH y un isocianato S33.18. En este procedimiento, el cual se describe en *Synthetic Organic Chemistry*, R. B. Wagner, H. D. Zook, Wiley, 1953, página 645, los reactivos se combinan a temperatura ambiente en un disolvente aprótico, tal como éter o dicloro-metano y similares, para proporcionar el carbamato S33.7.

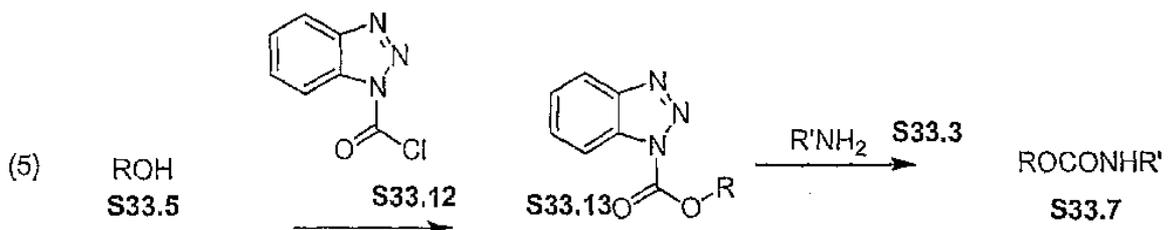
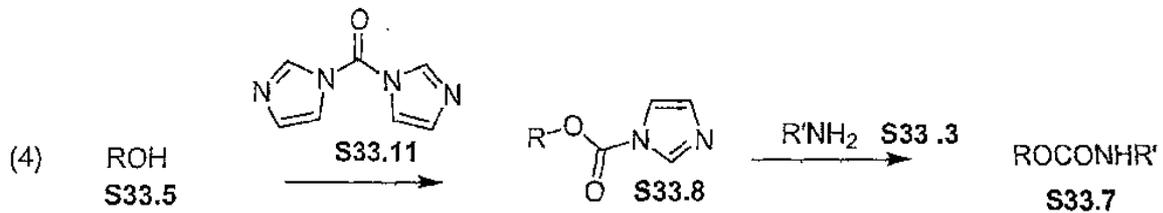
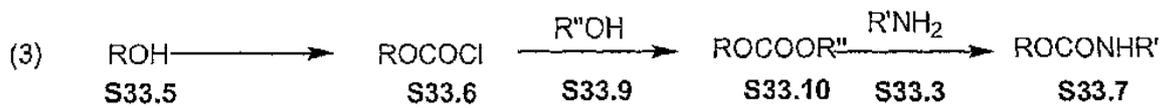
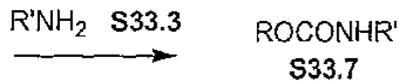
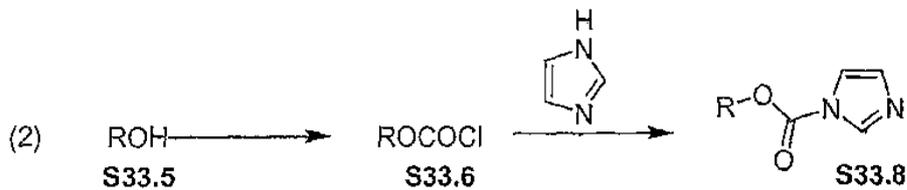
55 El Esquema 33, ejemplo 10, ilustra la preparación de carbamatos por medio de la reacción entre un alcohol ROH y una amina R'NH₂. En este procedimiento, el cual se describe en *Chem. Lett.*, 1972, 373, los reactivos se combinan a temperatura ambiente, en un disolvente orgánico aprótico tal como tetrahidrofurano, en presencia de una base terciaria, tal como trietil-amina y selenio. Se pasa monóxido de carbono a través de la solución y la reacción se realiza para proporcionar el carbamato S33.7.

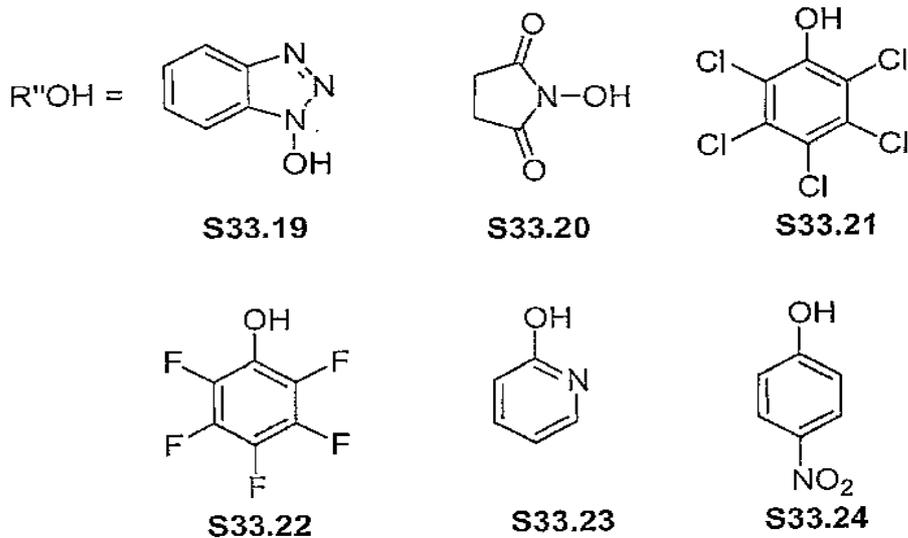
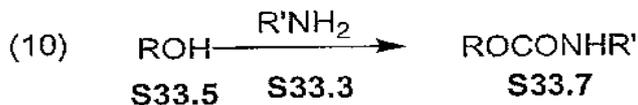
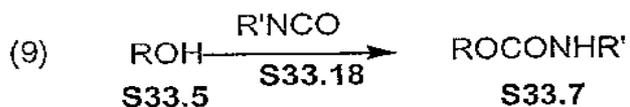
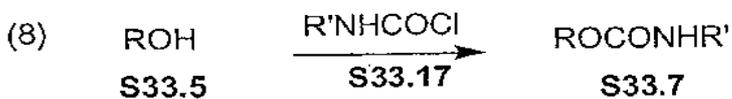
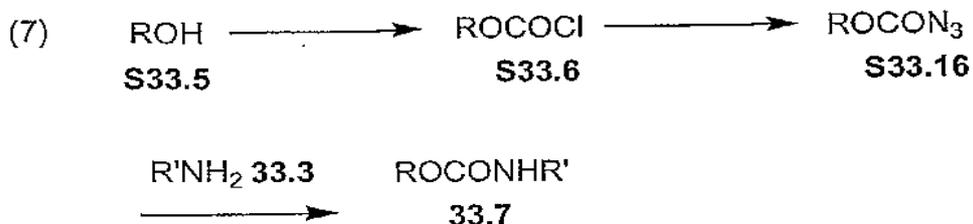
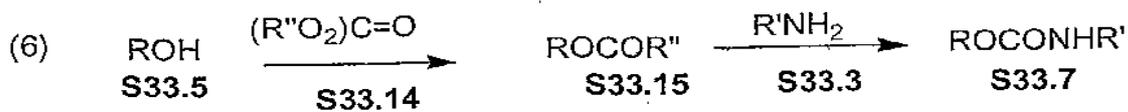
Esquema 33. Preparación de carbamatos

Reacción general



5 Ejemplos





PREPARACIÓN DE BISAMIDATOS, MONOAMIDATOS, DIÉSTERES Y MONOÉSTERES DE FOSFONATO SUSTITUIDOS CON CARBOALCOXILO

Hay un número de procedimientos disponibles para la conversión de los ácidos fosfónicos en amidatos y ésteres. En un grupo de procedimientos, el ácido fosfónico se convierte en un intermedio activado aislado, tal como cloruro de fosforilo, o el ácido fosfónico se activa *in situ* para reaccionar con una amina o con un compuesto de hidroxilo.

La conversión de los ácidos fosfónicos en cloruros de fosforilo se lleva a cabo mediante la reacción con cloruro de tionilo, por ejemplo como se describe en *J. Gen. Chem. USSR*, 1983, 53, 480, *Zh. Obschei Khim.*, 1958, 28, 1063, o en *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 6144, o mediante la reacción con cloruro de oxalilo, como se describe en *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 3251, o en *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 6144, o mediante la reacción con pentacloruro de fósforo, como se describe en *J. Org. Chem.*, 2001, 66, 329, o en *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 1372. Después los cloruros de fosforilo resultantes se hacen reaccionar con aminas o compuestos de hidroxilo, en presencia de una base, para proporcionar los productos de amidato o éster.

Los ácidos fosfónicos se convierten en derivados de imidazolilo activados mediante la reacción con carbonil-di-imidazol, como se describe en *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* (1991) 312, o en *Nucleosides & Nucleotides* (2000) 19: 1885. Los derivados de sulfoniloxilo activados se obtienen mediante la reacción de los ácidos fosfónicos con cloruro de tricloro-metil-sulfonilo o con cloruro de tri-isopropil-benceno-sulfonilo, como se describe en *Tet. Lett.* (1996) 7857, o en *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1998) 8: 663. Los derivados de sulfoniloxilo activados se hacen después reaccionar con aminas o compuestos de hidroxilo, para proporcionar los amidatos o ésteres.

De modo alternativo, el ácido fosfónico y la amina o el reactivo de hidroxilo se combinan en presencia de un agente de acoplamiento de di-imida. La preparación de los amidatos y ésteres fosfónicos por medio de reacciones de acoplamiento en presencia de dicitclo-hexil-carbodi-imida se describe, por ejemplo, en *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* (1991) 312, o en *Coll. Czech. Chem. Comm.* (1987) 52: 2792. El uso de la etil-dimetil-amino-propil-carbodi-imida para la activación y el acoplamiento de los ácidos fosfónicos se describe en *Tet. Lett.*, (2001) 42: 8841, o en *Nucleosides & Nucleotides* (2000) 19: 1885.

Se han descrito un número de reactivos de acoplamiento adicionales para la preparación de amidatos y ésteres a partir de los ácidos fosfónicos. Los agentes incluyen Aldritiol-2 y PYBOP y BOP, como se describen en *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 5214 y en *J. Med. Chem.* (1997) 40: 3842, mesitilen-2-sulfonil-3-nitro-1,2,4-triazol (MSNT), como se describe en *J. Med. Chem.* (1996) 39: 4958, difenil-fosforil-azida, como se describe en *J. Org. Chem.* (1984) 49: 1158, 1- (2,4,6-tri-isopropil-benceno-sulfonil-3-nitro-1,2,4-triazol (TPSNT), como se describe en *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1998) 8: 1013, hexafluorofosfato de bromo-tris-(dimetil-amino)-fosfonio (BroP), como se describe en *Tet. Lett.*, (1996) 37: 3997, 2-cloro-5,5-dimetil-2-oxo-1,3,2-dioxafosfinano, como se describe en *Nucleosides & Nucleotides* 1995, 14, 871 y clorofosfato de difenilo, como se describe en *J. Med. Chem.*, 1988, 31, 1305.

Los ácidos fosfónicos se convierten en amidatos y ésteres por medio de la reacción de Mitsunobu, en donde el ácido fosfónico y la amina o el reactivo de hidroxilo se combinan en presencia de una triaril-fosfina y un azodicarboxilato de dialquilo. El procedimiento se describe en *Org. Lett.*, 2001, 3, 643, o en *J. Med. Chem.*, 1997, 40, 3842.

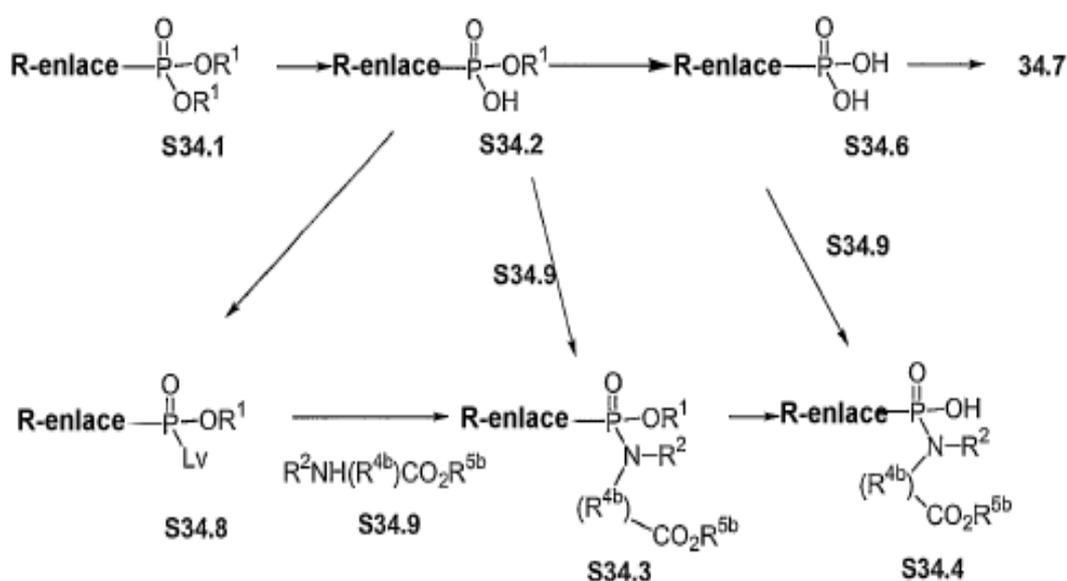
Los ésteres fosfónicos también se obtienen mediante la reacción entre los ácidos fosfónicos y compuestos de halógeno, en presencia de una base adecuada. El procedimiento se describe, por ejemplo, en *Anal. Chem.*, 1987, 59, 1056, o en *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, I, 1993, 19, 2303, o en *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 1372, o en *Tet. Lett.*, 2002, 43, 1161.

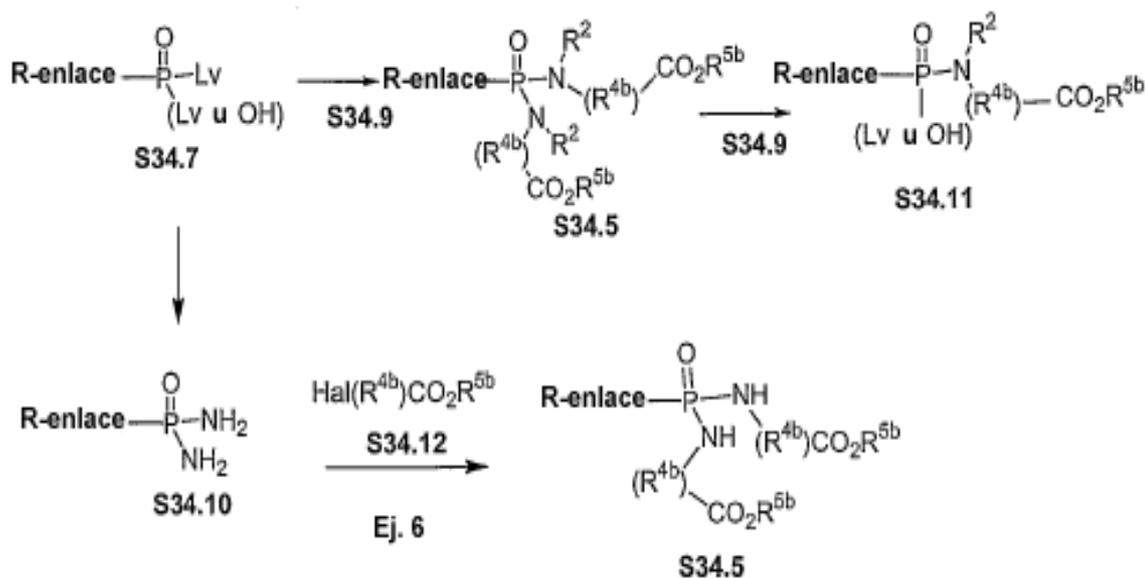
Los Esquemas 34 a 37 ilustran la conversión de los ésteres de fosfonato y los ácidos fosfónicos en fosfon-bisamidatos sustituidos por carboalcoxilo (Esquema 34), fosfonamidatos (Esquema 35), monoésteres de fosfonato (Esquema 36) y diésteres de fosfonato (Esquema 37). El Esquema 38 ilustra la síntesis de reactivos de amino-fosfonato de gen-dialquilo.

El Esquema 34 ilustra diferentes procedimientos para la conversión de los diésteres de fosfonato S34.1 en fosfon-bisamidatos S34.5. El diéster S34.1, preparado como se describe anteriormente, se hidroliza, ya sea hasta el monoéster S34.2 o bien hasta el ácido fosfónico S34.6. Los procedimientos empleados para estas transformaciones se describen anteriormente. El monoéster S34.2 se convierte en el monoamidato S34.3 mediante la reacción con un aminoéster S34.9, en donde el grupo R² es H o alquilo; el grupo R^{4b} es una fracción de alquileo divalente tal como, por ejemplo, CHCH₃, CHCH₂CH₃, CH(CH(CH₃)₂), CH(CH₂Ph) y similares, o un grupo de cadena lateral presente en los aminoácidos naturales o modificados; y el grupo R^{5b} es alquilo de 6 a 20 átomos de carbono, tal como fenilo o fenilo sustituido; o arilalquilo de 6 a 20 átomos de carbono, tal como bencilo o benzhidrilo. Los reactivos se combinan en presencia de un agente de acoplamiento tal como una carbodi-imida, por ejemplo dicitclo-hexil-carbodi-imida, como se describe en *J. Am. Chem. Soc.*, (1957) 79: 3575, opcionalmente en presencia de un agente activador tal como hidroxil-

benzotriazol, para dar el producto de amidato S34.3. La reacción formadora de amidato también se efectúa en presencia de agentes de acoplamiento tales como BOP, como se describe en *J. Org. Chem.* (1995) 60: 5214, Adritiol, PYBOP y agentes de acoplamiento similares utilizados para la preparación de amidas y ésteres. De modo alternativo, los reactivos S34.2 y S34.9 se transforman en el monoamidato S34.3 por medio de una reacción de Mitsunobu. La preparación de los amidatos por medio de la reacción de Mitsunobu se describe en *J. Med. Chem.* (1995), 38:2742. Se combinan cantidades equimolares de los reactivos en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, en presencia de una triaril-fosfina y un azo-dicarboxilato de dialquilo. El éster de monoamidato S34.3 así obtenido se transforma después en el ácido fosfónico de amidato S34.4. Las condiciones empleadas para la reacción de hidrólisis dependen de la naturaleza del grupo R¹, como se describe anteriormente. Luego se hace reaccionar el amidato de ácido fosfónico S34.4 con un amino-éster S34.9, como se describe en lo anterior, para dar el producto de bisamidato S34.5, en donde los sustituyentes de amino son iguales o diferentes. De modo alternativo, el ácido fosfónico S34.6 se puede tratar con dos reactivos de amino-éster diferentes de una manera simultánea, es decir, S34.9, en donde R², R^{4b}, o R^{5b} son diferentes. La mezcla resultante de los productos de bisamidato S34.5 se pueden entonces separar, por ejemplo, mediante cromatografía.

Esquema 34





En el Esquema 34, ejemplo 1, se muestra un ejemplo de este procedimiento. En este procedimiento, se hace reaccionar un fosfonato de dibencilo S34.14 con diaza-biciclo-octano (DABCO) en tolueno a reflujo, como se describe en *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 2946, para proporcionar el fosfonato de mono-bencilo S34.15. Después el producto se hace reaccionar con cantidades equimolares de alaninato de etilo S34.16 y dicitclo-hexil-carbodi-imida en piridina, para dar el producto de amidato S34.17. Luego se remueve el grupo bencilo, por ejemplo, mediante hidrogenólisis sobre un catalizador de paladio, para dar el producto de monoácido S34.18, el cual puede ser inestable de acuerdo con *J. Med. Chem.* (1997) 40(23): 3842. Este compuesto S34.18 se hace reaccionar después en una reacción de Mitsunobu con leucinato de etilo S34.19, trifenil-fosfina y azodicarboxilato de dietilo, como se describe en *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 2742, para producir el compuesto de bisamidato S34.20.

Usando los procedimientos anteriores, pero utilizando, en lugar de leucinato de etilo S34.19 o alaninato de etilo S34.16, diferentes amino-ésteres S34.9, se obtienen los productos correspondientes S34.5.

De modo alternativo, el ácido fosfónico S34.6 se convierte en el bisamidato S34.5 mediante el uso de las reacciones de acoplamiento descritas anteriormente. La reacción se lleva a cabo en una etapa, en cuyo caso, los sustituyentes relacionados con nitrógeno presentes en el producto S34.5 son iguales, o en dos etapas, en cuyo caso los sustituyentes relacionados con nitrógeno pueden ser diferentes.

En el Esquema 34, ejemplo 2, se muestra un ejemplo del procedimiento. En este procedimiento, se hace reaccionar un ácido fosfónico S34.6 en una solución de piridina con un exceso de fenilalaninato de etilo S34.21 y dicitclo-hexil-carbodi-imida, por ejemplo como se describe en *JJ. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1991, 1063, para dar el producto de bisamidato S34.22.

Usando los procedimientos anteriores, pero usando, en lugar del fenilalaninato de etilo, diferentes amino-ésteres S34.9, se obtienen los productos correspondientes S34.5.

Como alternativa adicional, el ácido fosfónico S34.6 se convierte en el derivado mono- o bis-activado S34.7, en donde Lv es un grupo saliente, tal como cloro, imidazolilo, tri-isopropil-benceno-sulfoniloxilo, etc. La conversión de los ácidos fosfónicos en cloruros S34.7 (Lv = Cl) se efectúa mediante la reacción con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo y similares, como se describe en *Organic Phosphorus Compounds*, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, editores, Wiley, 1976, página 17. La conversión de los ácidos fosfónicos en monoimidazolidas S34.7 (Lv = imidazolilo) se describe en *J. Med. Chem.*, 2002, 45, 1284 y en *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1991, 312. De modo alternativo, el ácido fosfónico se activa mediante su reacción con cloruro de tri-isopropil-benceno-sulfonilo, como se describe en *Nucleosides and Nucleotides*, 2000, 10, 1885. Después el producto activado se hace reaccionar con el amino-éster S34.9, en presencia de una base, para dar el bisamidato S34.5. La reacción se lleva a cabo en una etapa, en cuyo caso, los sustituyentes de nitrógeno presentes en el producto S34.5 son iguales, o en dos etapas, por medio del intermedio S34.11, en cuyo caso, los sustituyentes de nitrógeno pueden ser diferentes.

Los ejemplos de estos procedimientos se muestran en el Esquema 34, ejemplos 3 y 5. En el procedimiento ilustrado en el Esquema 34, ejemplo 3, se hace reaccionar un ácido fosfónico S34.6 con diez equivalentes molares de cloruro de tionilo, como se describe en *Zh. Obschei Khim.*, 1958, 28, 1063, para dar el compuesto de dicloro S34.23. Después el producto se hace reaccionar a la temperatura de reflujo en un disolvente

aprótico polar, tal como acetonitrilo, y en presencia de una base, tal como trietil-amina, con serinato de butilo S34.24, para proporcionar el compuesto de bisamidato S34.25.

Usando los procedimientos anteriores, pero utilizando, en lugar del serinato de butilo S34.24, diferentes amino-ésteres S34.9, se obtienen los productos correspondientes S34.5.

- 5 En el procedimiento ilustrado en el Esquema 34, ejemplo 5, se hace reaccionar el ácido fosfónico S34.6, como se describe en *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1991, 312, con el carbonil-di-imidazol, para dar la imidazolida S34.S32. Luego el producto se hace reaccionar en una solución de acetonitrilo a temperatura ambiente, con un equivalente molar de alaninato de etilo S34.33, para dar el producto de monodesplazamiento S34.S34. Este último compuesto se hace reaccionar después con carbonil-di-imidazol, para producir el intermedio
10 activado S34.35 y luego se hace reaccionar el producto, bajo las mismas condiciones, con N-metil-alaninato de etilo S34.33a, para dar el producto de bisamidato S34.36.

Usando los procedimientos anteriores, pero utilizando, en lugar del alaninato de etilo S34.33 o del N-metil-alaninato de etilo S34.33a, diferentes amino-ésteres S34.9, se obtienen los productos correspondientes S34.5.

- 15 El intermedio de monoamidato S34.3 también se prepara a partir del monoéster S34.2, primero convirtiendo el monoéster en el derivado activado S34.8, en donde Lv es un grupo saliente, tal como halógeno, imidazolilo, etc., usando los procedimientos descritos anteriormente. Después se hace reaccionar el producto S34.8 con un aminoéster S34.9, en presencia de una base, tal como piridina, para dar un producto intermedio de monoamidato S34.3. Este último compuesto se convierte después, mediante la eliminación del grupo R¹ y el
20 acoplamiento del producto con el aminoéster S34.9, como se describe en lo anterior, en el bisamidato S34.5.

- En el Esquema 34, ejemplo 4, se muestra un ejemplo de este procedimiento, en donde el ácido fosfónico se activa mediante la conversión hasta el derivado de cloro S34.26. En este procedimiento, se hace reaccionar el mono-bencil-éster fosfónico S34.15 en diclorometano, con cloruro de tionilo, como se describe en *Tet. Letters*,
25 1994, 35, 4097, para proporcionar el cloruro de fosforilo S34.26. Luego el producto se hace reaccionar en una solución de acetonitrilo a temperatura ambiente con un equivalente molar de 3-amino-2-metil-propionato de etilo S34.27, para dar el producto de monoamidato S34.28. Este último compuesto se hidrogena en acetato de etilo sobre un catalizador de paladio al 5 por ciento sobre carbón, para producir el producto de monoácido S34.29. El producto se somete a un procedimiento de acoplamiento de Mitsunobu, con cantidades equimolares de alaninato de butilo S34.30, trifenil-fosfina, azo-dicarboxilato de dietilo y trietil-amina en tetrahidrofurano, para dar el producto de bisamidato S34.31.
30

Usando los procedimientos anteriores, pero utilizando, en lugar del 3-amino-2-metil-propionato de etilo S34.27 o el alaninato de butilo S34.30, diferentes aminoésteres S34.9, se obtienen los productos correspondientes S34.5.

- 35 El derivado de ácido fosfónico activado S34.7 también se convierte en el bisamidato S34.5 por medio del compuesto de diamino S34.10. La conversión de los derivados de ácido fosfónico activados, tales como cloruros de fosforilo, en los análogos de amino correspondientes S34.10, mediante su reacción con amoníaco, se describe en Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, editores, Wiley, 1976. Después se hace reaccionar el compuesto de bisamino S34.10 a una temperatura elevada con un haloéster S34.12 (Hal = halógeno, es decir, F, Cl, Br, I), en un disolvente orgánico polar, tal como dimetil-formamida, en
40 presencia de una base, tal como 4,4-dimetil-amino-piridina (DMAP) o carbonato de potasio, para dar el bisamidato S34.5. De modo alternativo, el S34.6 se puede tratar con dos reactivos de amino-éster diferentes de una manera simultánea, es decir, S34.12, en donde R^{4b} o R^{5b} son diferentes. La mezcla resultante de los productos de bisamidato S34.5 se puede entonces separar, por ejemplo, mediante cromatografía.

- 45 En el Esquema 34, ejemplo 6, se muestra un ejemplo de este procedimiento. En este procedimiento, se hace reaccionar un dicloro-fosfonato S34.23 con amoníaco, para proporcionar la diamida S34.37. La reacción se lleva a cabo en una solución acuosa, alcohólica acuosa, o alcohólica, a la temperatura de reflujo. Luego se hace reaccionar el compuesto de diamono resultante con dos equivalentes molares de 2-bromo-3-metil-butirato de etilo S34.38, en un disolvente orgánico polar, tal como N-metil-pirrolidiona, a aproximadamente 150 °C, en presencia de una base, tal como carbonato de potasio y opcionalmente en presencia de una
50 cantidad catalítica de yoduro de potasio, para proporcionar el producto de bisamidato S34.39.

Usando los procedimientos anteriores, pero utilizando, en lugar del 2-bromo-3-metil-butirato de etilo S34.38, diferentes haloésteres S34.12, se obtienen los productos correspondientes S34.5.

- Los procedimientos mostrados en el Esquema 34 también son aplicables a la preparación de los bisamidatos, en donde la fracción de amino-éster incorpora diferentes grupos funcionales. El Esquema 34, ejemplo 7,
55 ilustra la preparación de los bisamidatos derivados a partir de tirosina. En este procedimiento, la mono-imidazolida S34.32, se hace reaccionar con tirosinato de propilo S34.40, como se describe en el ejemplo 5, para dar el monoamidato S34.41. El producto se hace reaccionar con carbonil-di-imidazol, para dar la imidazolida S34.42 y este material se hace reaccionar con un equivalente molar adicional de tirosinato de

propilo, para producir el producto de bisamidato S34.43.

5 Usando los procedimientos anteriores, pero utilizando, en lugar del tirosinato de propilo S34.40, diferentes aminoésteres S34.9, se obtienen los productos correspondientes S34.5. Los aminoésteres empleados en las dos etapas del procedimiento anterior pueden ser iguales o diferentes, de tal manera que se preparan los bisamidatos con los mismos o diferentes sustituyentes de amino.

El Esquema 35 ilustra los procedimientos para la preparación de los monoamidatos de fosfonato.

En un procedimiento, un monoéster de fosfonato S34.1 se convierte, como se describe en el Esquema 34, en el derivado activado S34.8. Luego este compuesto se hace reaccionar, como se describe anteriormente, con un amino-éster S34.9, en presencia de una base, para proporcionar el producto de monoamidato S35.1

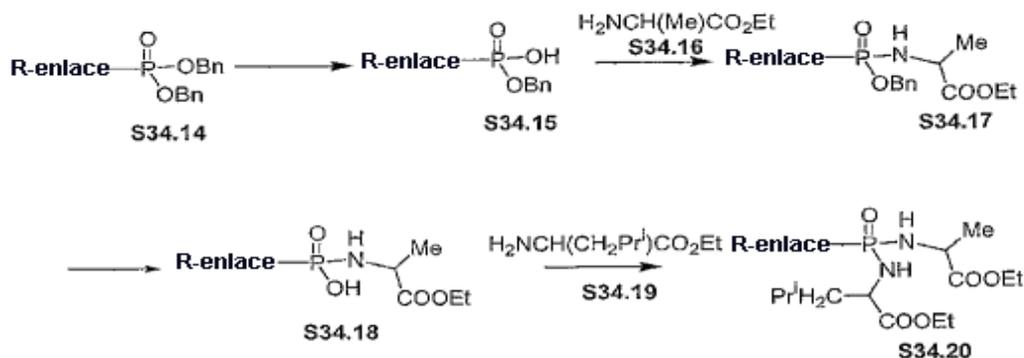
10 El procedimiento se ilustra en el Esquema 35, ejemplo 1. En este procedimiento, se hace reaccionar un fosfonato de mono-fenilo S35.7 con, por ejemplo, cloruro de tionilo, como se describe en *J. Gen. Chem. USSR*, 1983, 32, 367, para dar el producto de cloro S35.8. Luego el producto se hace reaccionar, como se describe en el Esquema 34, con el alaninato de etilo S3, para dar el amidato S35.10.

15 Usando los procedimientos anteriores, pero utilizando, en lugar del alaninato de etilo S35.9, diferentes amino-ésteres S34.9, se obtienen los productos correspondientes S35.1.

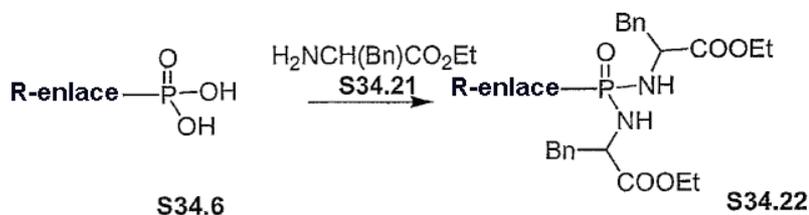
20 De modo alternativo, el monoéster de fosfonato S34.1 se acopla, como se describe en el Esquema 34, con un amino-éster S34.9, para producir el amidato S35.1. Si es necesario, después se altera el sustituyente R^1 , mediante una disociación inicial, para proporcionar el ácido fosfónico S35.2. Los procedimientos de esta transformación dependen de la naturaleza del grupo R^1 y se describen anteriormente. Luego se transforma el ácido fosfónico en el producto de amidato de éster S35.3, mediante su reacción con el compuesto de hidroxilo R^3OH , en donde el grupo R^3 es arilo, heterociclo, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, etc., usando los mismos procedimientos de acoplamiento (carbodi-imida, Aldritiol-2, PYBOP, reacción de Mitsunobu, etc.), descritos en el Esquema 34 para el acoplamiento de aminas y ácidos fosfónicos.

25

Esquema 34, Ejemplo 1

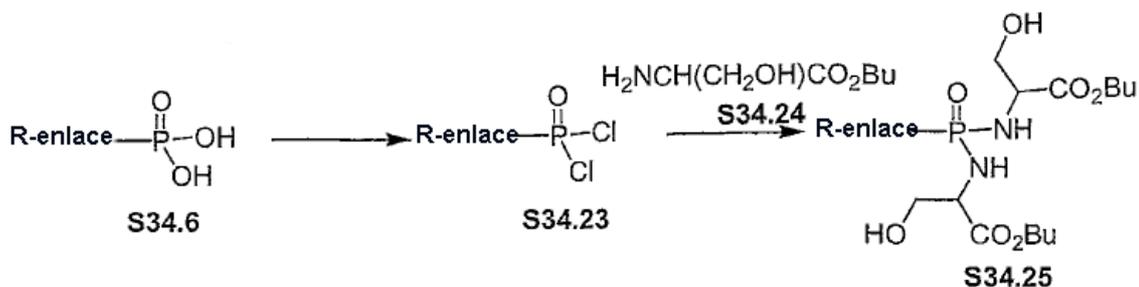


Esquema 34, Ejemplo 2

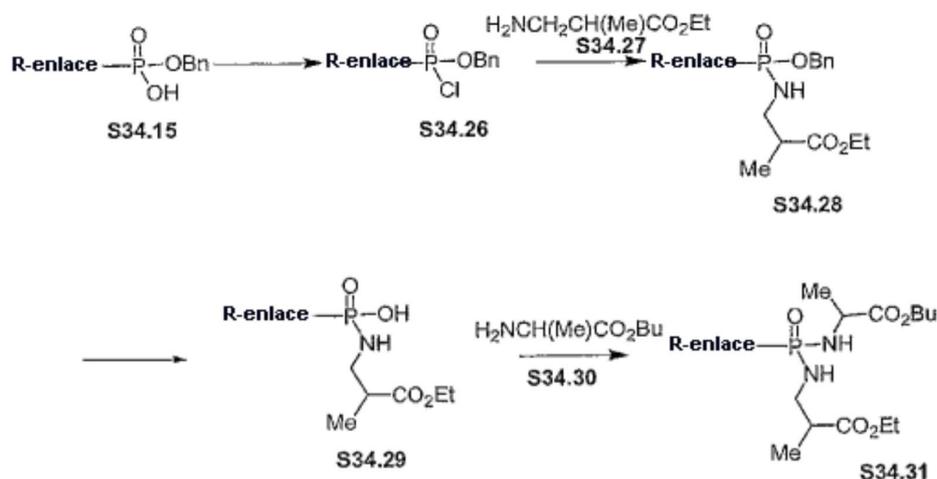


5

Esquema 34, Ejemplo 3

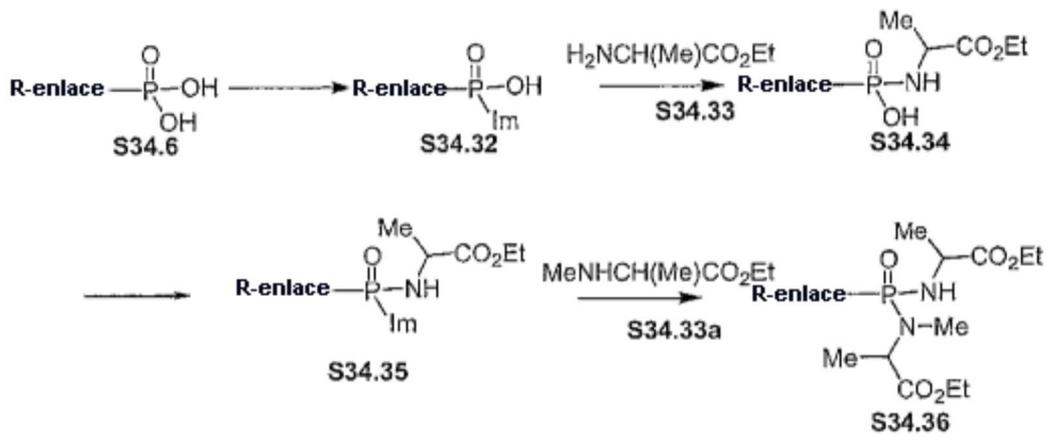


Esquema 34, Ejemplo 4



10

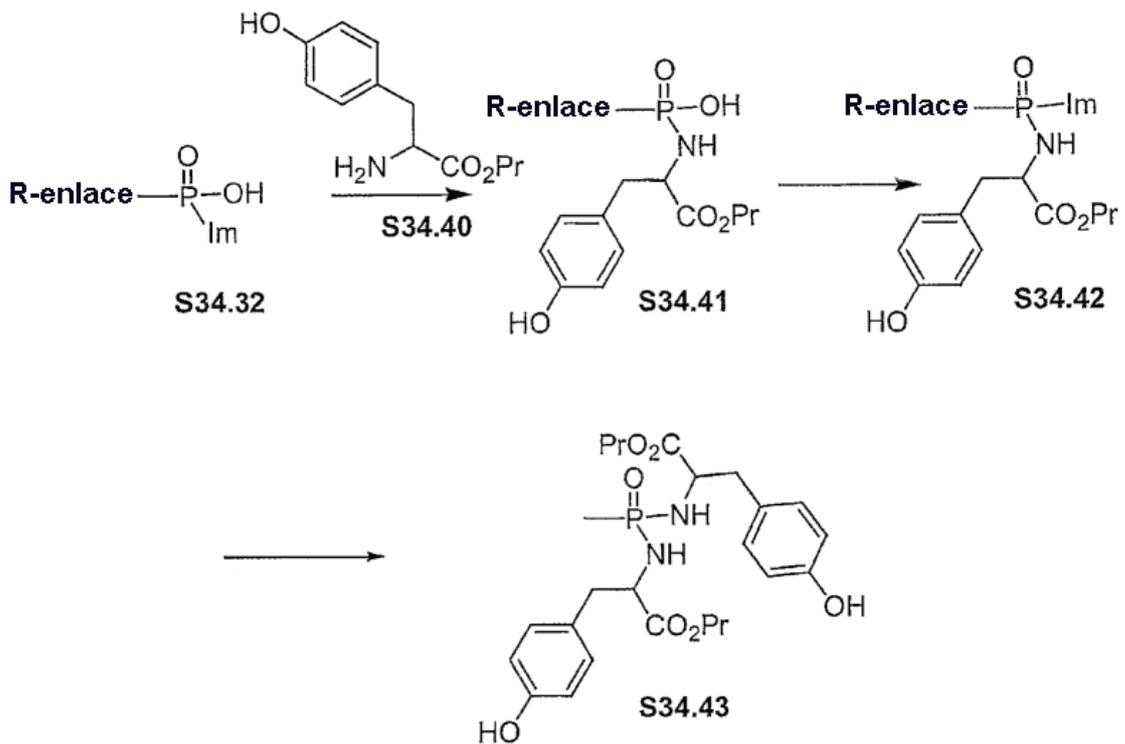
Esquema 34, Ejemplo 5



Esquema 34, Ejemplo 6

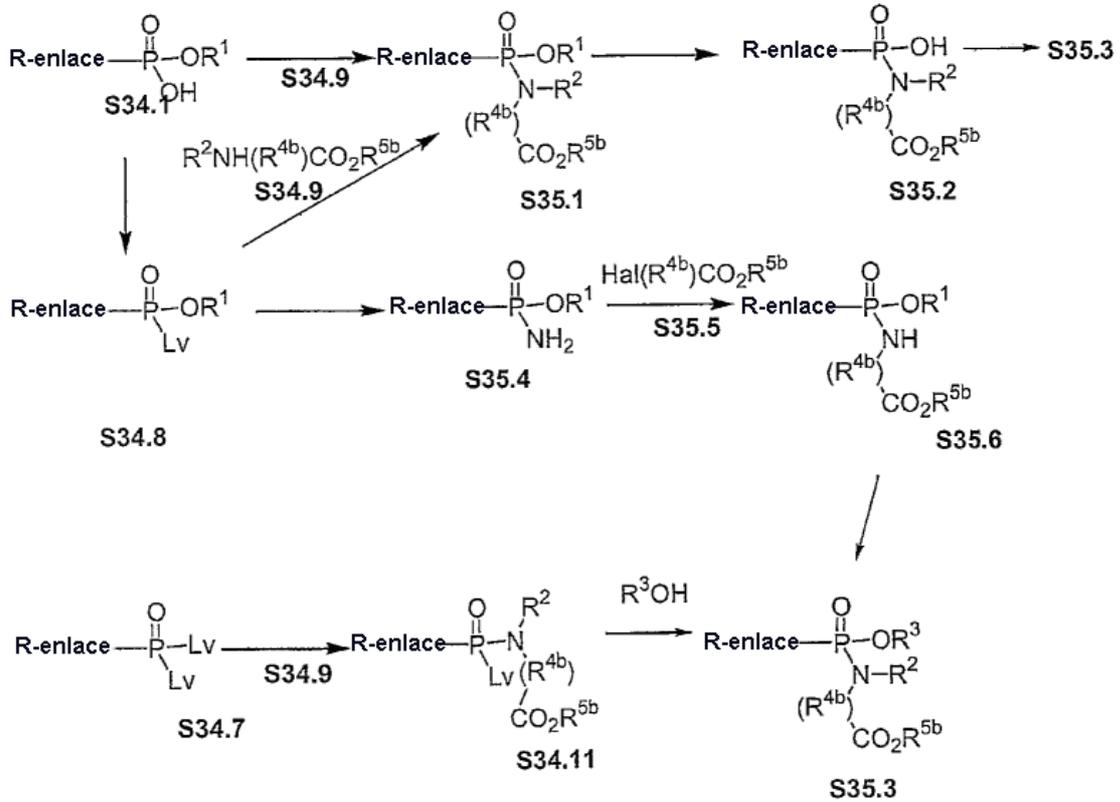


5 Esquema 34, Ejemplo 7

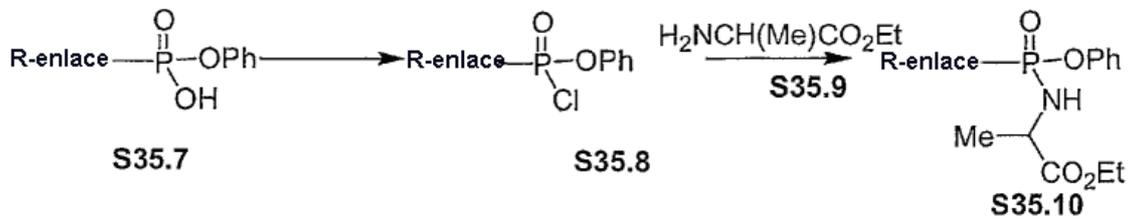


- Los ejemplos de este procedimiento se muestran en el Esquema 35, ejemplos 2 y 3. En la secuencia mostrada en el ejemplo 2, un fosfonato de mono-bencilo S35.11 se transforma mediante la reacción con alaninato de etilo, utilizando uno de los procedimientos descritos anteriormente, en el mono-amidato S35.12. Luego se remueve el grupo bencilo mediante hidrogenación catalítica en una solución de acetato de etilo sobre un catalizador de paladio al 5 por ciento sobre carbono, para proporcionar el amidato de ácido fosfónico S35.13. Después se hace reaccionar el producto en una solución de dicloro-metano a temperatura ambiente, con cantidades equimolares de 1-(dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodi-imida y trifluoro-etanol S35.14, por ejemplo como se describe en *Tet. Lett.*, 2001, 42, 8841, para dar el éster de amidato S35.15.
- En la secuencia mostrada en el Esquema 35, ejemplo 3, se acopla el mono-amidato S35.13, en una solución de tetrahidrofurano, a temperatura ambiente, con cantidades equimolares de diciclo-hexil-carbodi-imida y 4-hidroxi-N-metil-piperidina S35.16, para producir el producto de éster de amidato S35.17.
- Usando los procedimientos anteriores, pero utilizando, en lugar del producto de alaninato de etilo S35.12, diferentes mono-ácidos S35.2 y en lugar del trifluoro-etanol S35.14 o la 4-hidroxi-N-metil-piperidina S35.16, diferentes compuestos de hidroxilo R³OH, se obtienen los productos correspondientes S35.3.
- De modo alternativo, el éster de fosfonato activado S34.8 se hace reaccionar con amoníaco, para dar el amidato S35.4. Luego se hace reaccionar el producto, como se describe en el Esquema 34, con un haloéster S35.5, en presencia de una base, para producir el producto de amidato S35.6. Si es apropiado, se cambia la naturaleza del grupo R¹, usando los procedimientos descritos anteriormente, para dar el producto S35.3. El procedimiento se ilustra en el Esquema 35, ejemplo 4. En esta secuencia, el cloruro de mono-fenil-fosforilo S35.18 se hace reaccionar, como se describe en el Esquema 34, con amoníaco, para dar el producto de amino S35.19. Este material se hace después reaccionar en una solución de N-metil-pirrolidinona a 170 °C con 2-bromo-3-fenil-propionato de butilo S35.20 y carbonato de potasio, para proporcionar el producto de amidato S35.21.
- Usando estos procedimientos, pero utilizando, en lugar del 2-bromo-3-fenil-propionato de butilo S35.20, diferentes halo-ésteres S35.5, se obtienen los productos correspondientes S35.6.
- Los productos de mono-amidato S35.3 también se preparan a partir de los derivados de fosfonato doblemente activados S34.7. En este procedimiento, cuyos ejemplos se describen en *Synlett.*, 1998, 1, 73, se hace reaccionar el intermedio S34.7 con una cantidad limitada del amino-éster S34.9, para dar el producto de mono-desplazamiento S34.11. Este último compuesto se hace reaccionar después con el compuesto de hidroxilo R³OH, en un disolvente orgánico polar, tal como dimetil-formamida, en presencia de una base, tal como di-isopropil-etil-amina, para dar el éster de mono-amidato S35.3.
- El procedimiento se ilustra en el Esquema 35, ejemplo 5. En este procedimiento, el dicloruro de fosforilo S35.22 se hace reaccionar en una solución de dicloro-metano con un equivalente molar de N-metil-tirosinato de etilo S35.23 y dimetil-amino-piridina, para generar el mono-amidato S35.24. El producto se hace reaccionar después con el fenol S35.25 en dimetil-formamida conteniendo carbonato de potasio, para dar el producto de amidato de éster S35.26.
- Usando estos procedimientos, pero utilizando, en lugar del N-metil-tirosinato de etilo S35.23 o el fenol S35.25, los amino-ésteres 34.9 y/o los compuestos de hidroxilo R³OH, se obtienen los productos correspondientes S35.3.

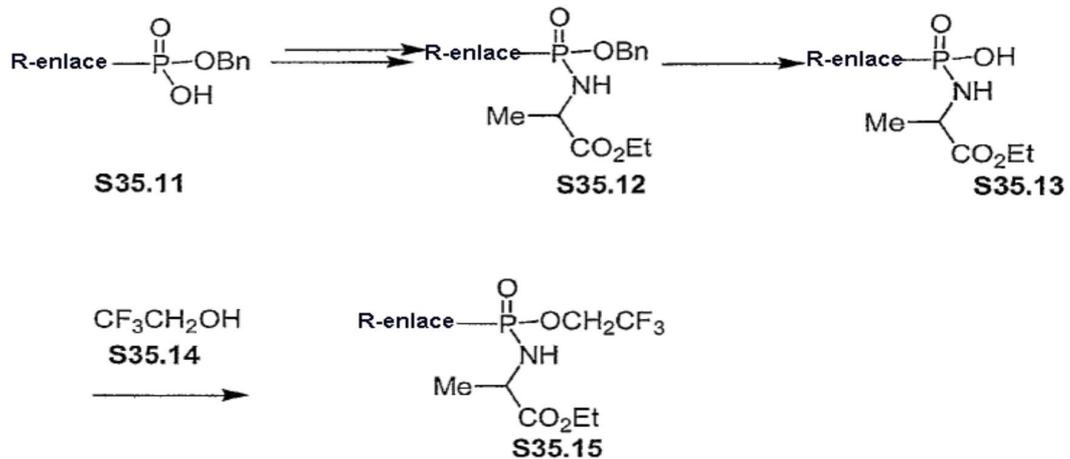
Esquema 35



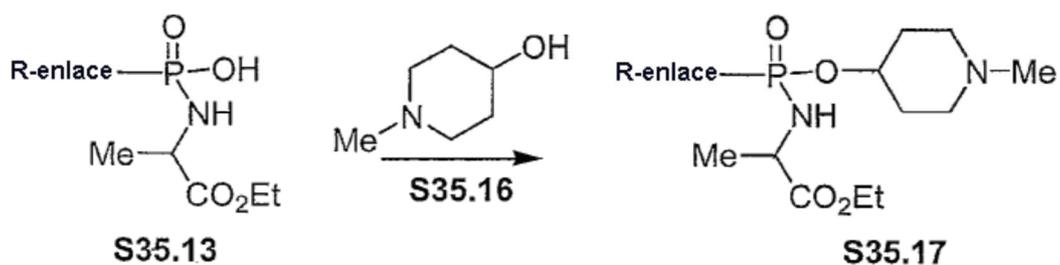
Esquema 35, Ejemplo 1



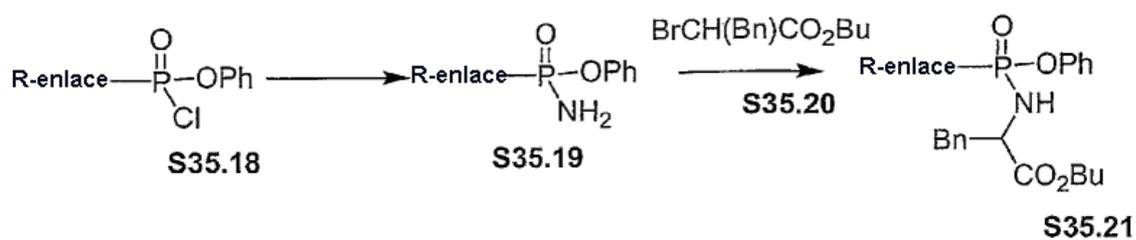
5 Ejemplo 35, Ejemplo 2



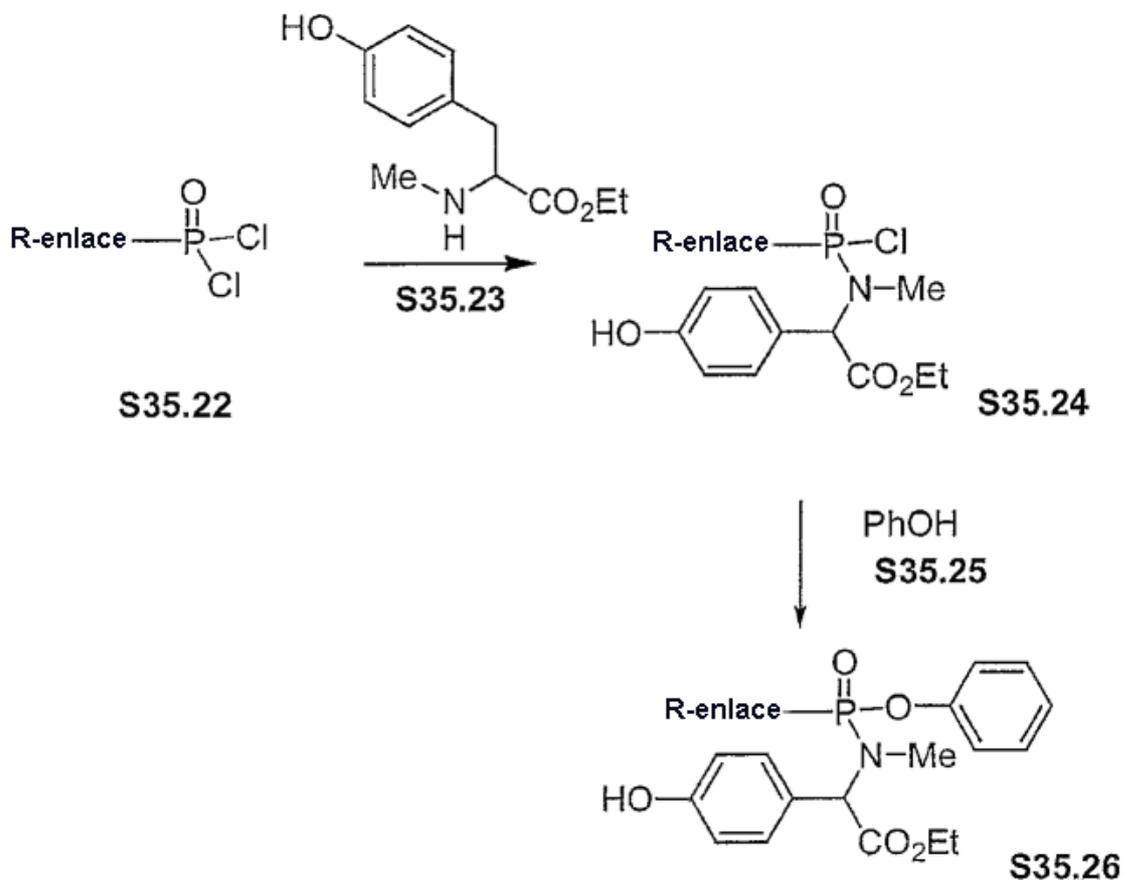
Ejemplo 35, ejemplo 3



Ejemplo 35, ejemplo 4



5 Esquema 35, ejemplo 5



El Esquema 36 ilustra los procedimientos para la preparación de diésteres de fosfonato sustituidos por carboalcoxilo, en el que uno de los grupos éster incorpora un sustituyente de carboalcoxilo.

5 En un procedimiento, un mono-éster de fosfonato S34.1, preparado como se describe anteriormente, se acopla, usando uno de los procedimientos descritos en lo anterior, con un hidroxí-éster S36.1, en donde los grupos R^{4b} y R^{5b} son como se describen en el Esquema 34. Por ejemplo, se acoplan cantidades equimolares de los reactivos en presencia de una carbodi-imida, tal como dicitohexil-carbodi-imida, como se describe en *Aust. J. Chem.*, 1963, 609, opcionalmente en presencia de dimetil-amino-piridina, como se describe en *Tet.*, 1999, 55, 12997. La reacción se conduce en un disolvente inerte a temperatura ambiente.

10 El procedimiento se ilustra en el Esquema 36, ejemplo 1. En este procedimiento, se acopla un fosfonato de mono-fenilo S36.9, en una solución de dicloro-metano, en presencia de dicitohexil-carbodi-imida, con el 3-hidroxi-2-metil-propionato de etilo S36.10, para dar el diéster mixto de fosfonato S36.11.

Usando este procedimiento, pero utilizando, en lugar del 3-hidroxi-2-metil-propionato de etilo S36.10, diferentes hidroxí-ésteres S33.1, se obtienen los productos correspondientes S33.2.

15 La conversión del mono-éster de fosfonato S34.1 en un diéster mixto S36.2, también se lleva a cabo por medio de una reacción de acoplamiento de Mitsunobu con el hidroxí-éster S36.1, como se describe en *Org. Lett.*, 2001, 643. En este procedimiento, los reactivos 34.1 y S36.1 se combinan en un disolvente polar, tal como tetrahidrofurano, en presencia de una triaril-fosfina y un azo-dicarboxilato de dialquilo, para dar el diéster mixto S36.2. El sustituyente R^1 se varía mediante disociación, usando los procedimientos descritos previamente, para proporcionar el producto de mono-ácido S36.3. Después el producto se acopla, por ejemplo usando los procedimientos descritos anteriormente, con el compuesto de hidroxilo R^3OH , para dar el producto de diéster S36.4.

20

El procedimiento se ilustra en el Esquema 36, ejemplo 2. En este procedimiento, se acopla un fosfonato de mono-alilo S36.12, para dar el diéster mixto S36.14. El producto se hace reaccionar con cloruro de tris-(trifenil-fosfina)-rodio (catalizador de Wilkinson) en acetonitrilo, como se describe previamente, para eliminar el grupo alilo y producir el producto de mono-ácido S36.15. Este último compuesto se acopla después, en una solución de piridina a temperatura ambiente, en presencia de dicitohexil-carbodi-imida, con un equivalente molar de 3-hidroxi-piridina S36.16, para proporcionar el diéster mixto S36.17.

25

Usando los procedimientos anteriores, pero utilizando, en lugar del lactato de etilo S36.13 o la 3-hidroxi-piridina, un hidroxí-éster diferente S36.1 y/o un compuesto de hidroxilo diferente R^3OH , se obtienen los productos correspondientes S36.4.

30

Los diésteres mixtos S36.2 también se obtienen a partir de los mono-ésteres S34.1, por intermediación de los mono-ésteres activados S36.5. En este procedimiento, el mono-éster S34.1 se convierte en el compuesto activado S36.5, mediante su reacción con, por ejemplo, pentacloruro de fósforo, como se describe en *J. Org. Chem.*, 2001, 66, 329, o con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo ($Lv = Cl$), o con cloruro de tri-isopropil-benceno-sulfonilo en piridina, como se describe en *Nucleosides and Nucleotides*, 2000, 19, 1885, o con carbonil-di-imidazol, como se describe en *J. Med. Chem.*, 2002, 45, 1284. El mono-éster activado resultante se hace reaccionar después con el hidroxí-éster S36.1, como se describe en lo anterior, para dar el diéster mixto S36.2.

35

El procedimiento se ilustra en el Esquema 36, ejemplo 3. En esta secuencia, se hace reaccionar un fosfonato de mono-fenilo S36.9, en una solución de acetonitrilo, a 70 °C, con diez equivalentes de cloruro de tionilo, para producir el cloruro de fosforilo S36.19. Después el producto se hace reaccionar con el 4-carbamoil-2-hidroxi-butirato de etilo S36.20 en dicloro-metano conteniendo trietil-amina, para dar el diéster mixto S36.21.

40

Usando los procedimientos anteriores, pero utilizando, en lugar del 4-carbamoil-2-hidroxi-butirato de etilo S36.20, diferentes hidroxí-ésteres S36.1, se obtienen los productos correspondientes S36.2.

45 Los diésteres de fosfonato mixtos también se obtienen mediante una ruta alternativa para la incorporación del grupo R^3O en los intermedios S36.3, en donde ya se incorpora la fracción de hidroxí-éster. En este procedimiento, el intermedio de mono-ácido S36.3 se convierte en el derivado activado S36.6, en donde Lv es un grupo saliente, tal como cloro, imidazol y similares, como se describe en lo anterior. Luego se hace reaccionar el intermedio activado con el compuesto de hidroxilo R^3OH , en presencia de una base, para dar el producto de diéster mixto S36.4.

50

El procedimiento se ilustra en el Esquema 36, ejemplo 4. En esta secuencia, el mono-ácido de fosfonato S36.22 se hace reaccionar con cloruro de tricloro-metano-sulfonilo en tetrahidrofurano conteniendo colidina, como se describe en *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 4648, para producir el producto de tricloro-metan-sulfoniloxilo S36.23. Este compuesto se hace reaccionar con el 3-(morfolino-metil)-fenol S36.24 en dicloro-metano conteniendo trietil-amina, para dar el producto de diéster mixto S36.25.

55

Usando los procedimientos anteriores, pero utilizando, en lugar del 3-(morfolino-metil)-fenol S36.24, diferentes

alcoholes R³OH, se obtienen los productos correspondientes S36.4.

Los ésteres de fosfonato S36.4 también se obtienen por medio de reacciones de alquilación llevadas a cabo sobre los mono-ésteres S34.1. La reacción entre el mono-ácido S34.1 y el halo-éster S36.7, se lleva a cabo en un disolvente polar, en presencia de una base, tal como di-isopropil-etil-amina, como se describe en *Anal. Chem.*, 1987, 59, 1056, o trietil-amina, como se describe en *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 1372, o en un disolvente no polar, tal como benceno, en presencia de 18-corona-6, como se describe en *Syn. Comm.*, 1995, 25, 3565.

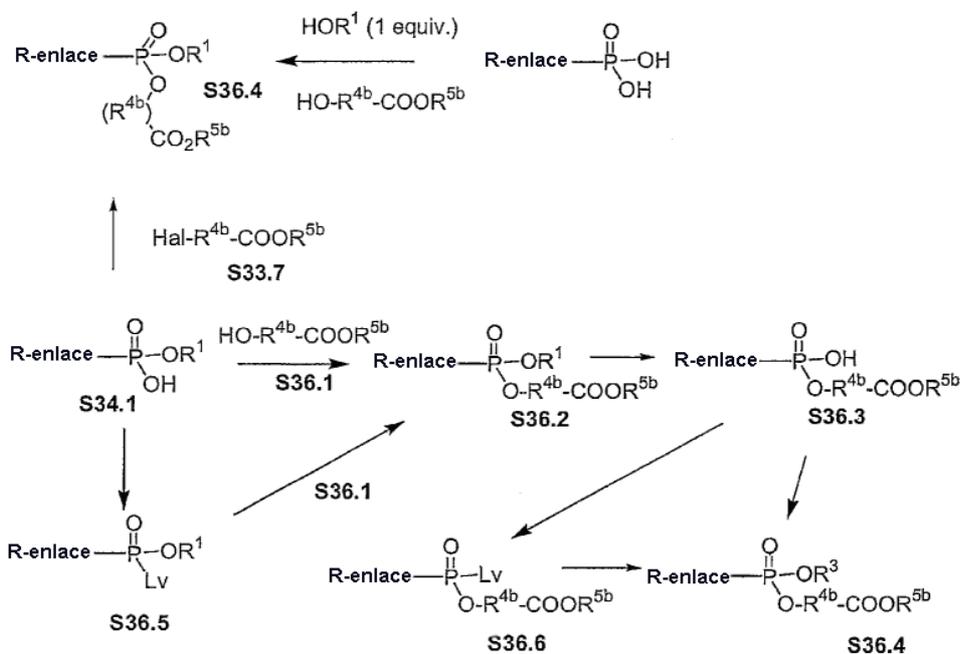
5

El procedimiento se ilustra en el Esquema 36, ejemplo 5. En este procedimiento, el mono-ácido S36.26 se hace reaccionar con el 2-bromo-3-fenil-propionato de etilo S36.27 y di-isopropil-etil-amina en dimetil-formamida a 80 °C, para proporcionar el producto de diéster mixto S36.28.

10

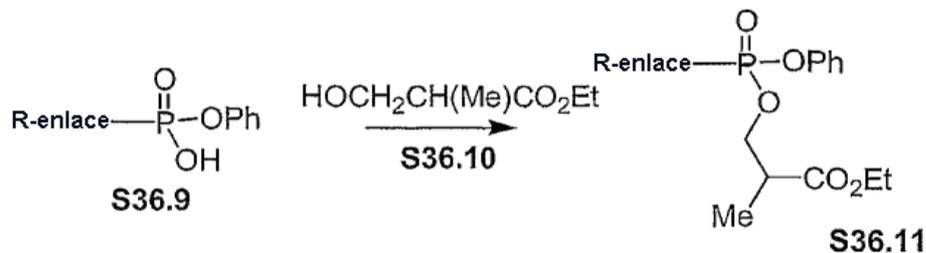
Usando el procedimiento anterior, pero utilizando, en lugar del 2-bromo-3-fenil-propionato de etilo S36.27, diferentes halo-ésteres S36.7, se obtienen los compuestos correspondientes S36.4.

Esquema 36

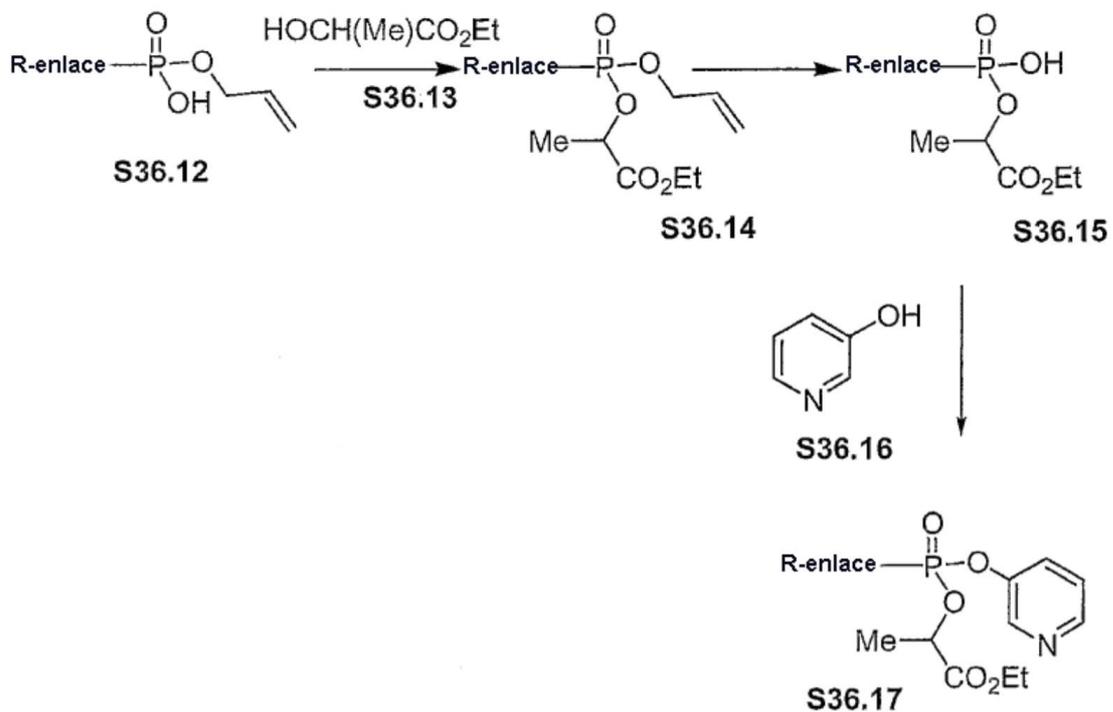


15

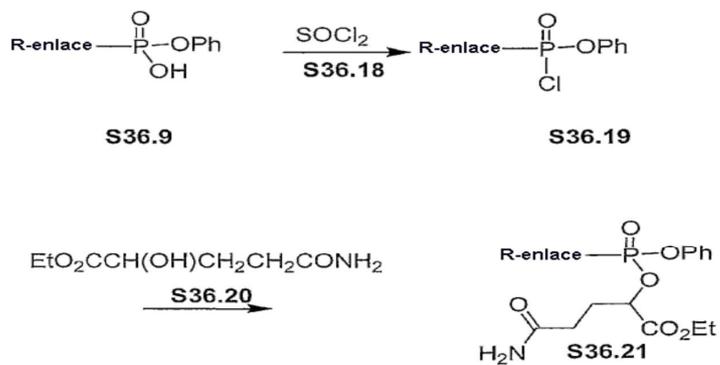
Esquema 36, ejemplo 1



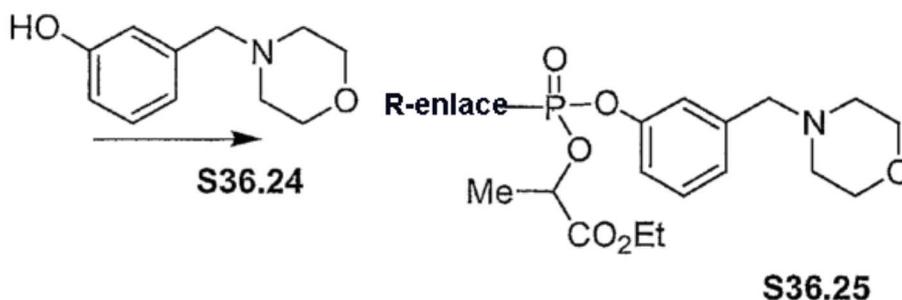
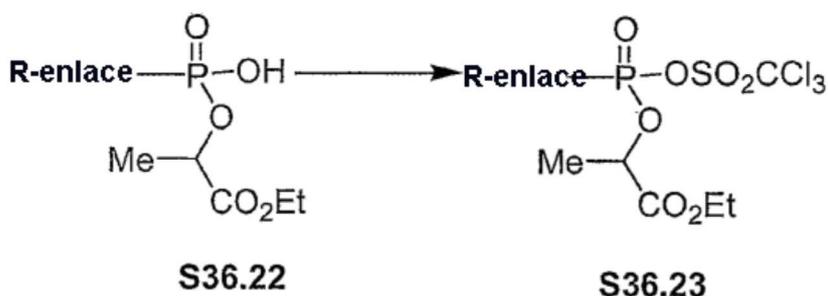
Esquema 36, ejemplo 2



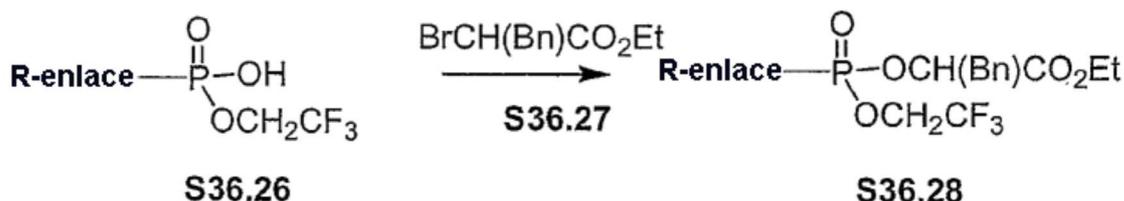
Esquema 36, ejemplo 3



Esquema 36, ejemplo 4



Esquema 36, ejemplo 5



5 El Esquema 37 ilustra los procedimientos para la preparación de diésteres de fosfonato, en donde ambos sustituyentes de éster incorporan grupos carboalcoxilo.

Los compuestos se preparan directa o indirectamente a partir de los ácidos fosfónicos S34.6. En una alternativa, el ácido fosfónico se acopla con el hidroxí-éster S37.2, usando las condiciones descritas anteriormente en los Esquemas 34 a 36, tales como reacciones de acoplamiento, utilizando diciclohexilcarbodi-imida o reactivos similares, o bajo las condiciones de la reacción de Mitsunobu, para proporcionar el producto de diéster S37.3, en donde los sustituyentes de éster son idénticos.

Este procedimiento se ilustra en el Esquema 37, ejemplo 1. En este procedimiento, el ácido fosfónico S34.6 se hace reaccionar con tres equivalentes molares del lactato de butilo S37.5 en presencia de Aldritiol-2 y trifetil-fosfina en piridina a aproximadamente 70 °C, para proporcionar el diéster S37.6.

15 Usando el procedimiento anterior, pero utilizando, en lugar del lactato de butilo S37.5, diferentes hidroxí-ésteres S37.2, se obtienen los productos correspondientes S37.3.

De modo alternativo, los diésteres S37.3 se obtienen mediante la alquilación del ácido fosfónico S34.6 con un halo-éster S37.1. La reacción de alquilación se lleva a cabo como se describe en el Esquema 36 para la preparación de los ésteres S36.4.

20 Este procedimiento se ilustra en el Esquema 37, ejemplo 2. En este procedimiento, el ácido fosfónico S34.6 se hace reaccionar con un exceso de 3-bromo-2-metil-propionato de etilo S37.7 y di-isopropil-etil-amina en dimetil-formamida a aproximadamente 80 °C, como se describe en *Anal. Chem.*, 1987, 59, 1056, para producir el diéster S37.8.

Usando el procedimiento anterior, pero utilizando, en lugar del 3-bromo-2-metil-propionato de etilo S37.7, diferentes halo-ésteres S37.1, se obtienen los productos correspondientes S37.3.

Los diésteres S37.3 también se obtienen mediante reacciones de desplazamiento de los derivados activados S34.7 del ácido fosfónico con los hidroxi-ésteres S37.2. La reacción de desplazamiento se lleva a cabo en un disolvente polar, en presencia de una base adecuada, como se describe en el Esquema 36. La reacción de desplazamiento se lleva a cabo en presencia de un exceso del hidroxi-éster, para proporcionar el producto de diéster S37.3, en donde los sustituyentes de éster son idénticos, o en secuencia con cantidades limitadas de diferentes hidroxi-ésteres, para preparar los diésteres S37.3, en donde los sustituyentes de éster son diferentes.

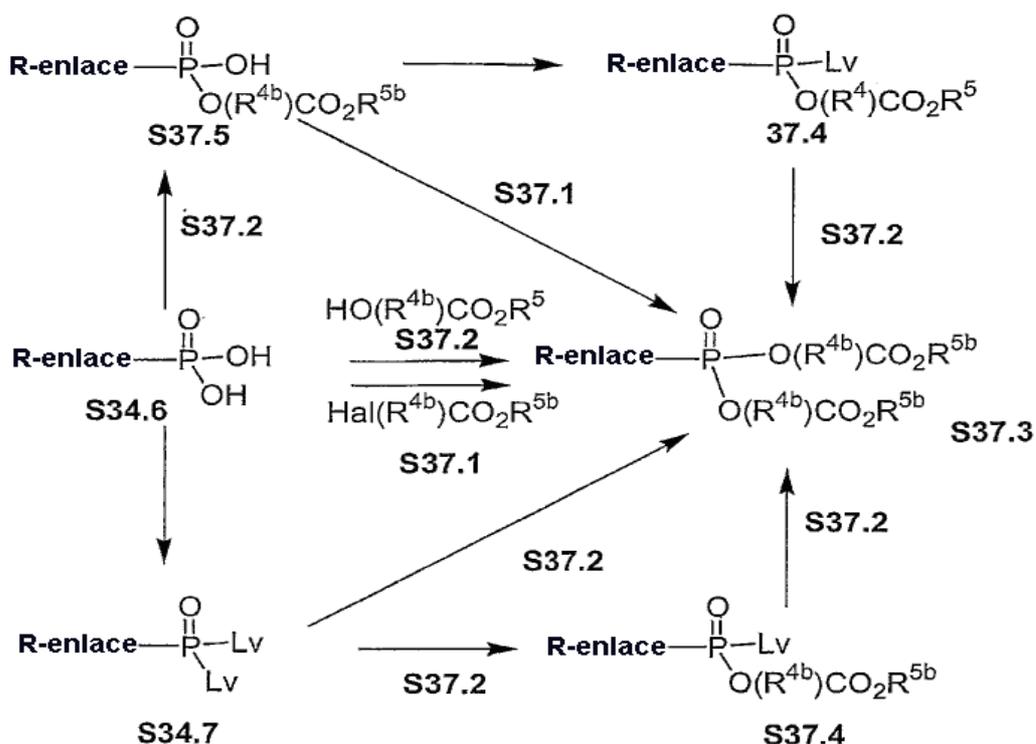
Los procedimientos se ilustran en el Esquema 37, ejemplos 3 y 4. Como se muestra en el ejemplo 3, el dicloruro de fosforilo S35.22 se hace reaccionar con tres equivalentes molares del 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)-propionato de etilo S37.9 en tetrahidrofurano conteniendo carbonato de potasio, para obtener el producto de diéster S37.10.

Usando el procedimiento anterior, pero utilizando, en lugar del 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)-propionato de etilo S37.9, diferentes hidroxi-ésteres S37.2, se obtienen los productos correspondientes S37.3.

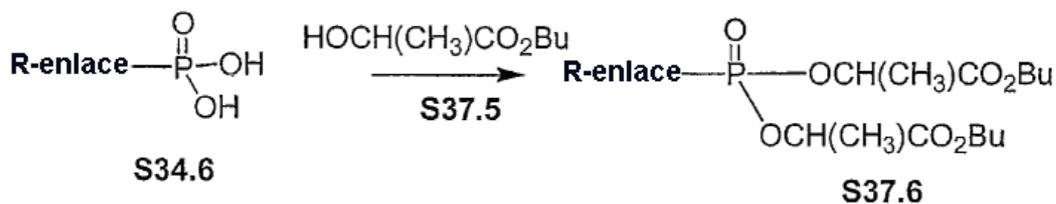
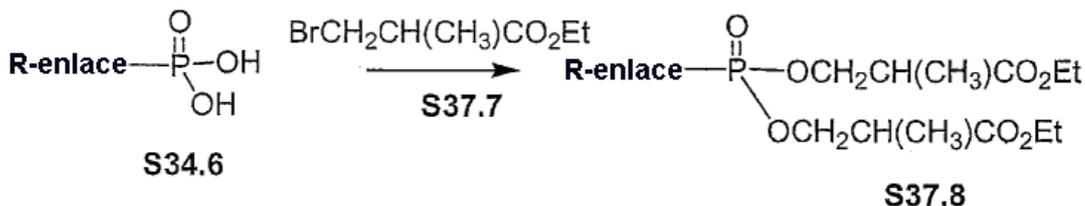
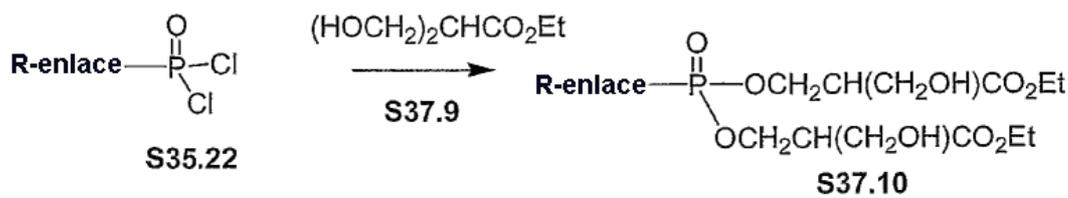
El Esquema 37, ejemplo 4, ilustra la reacción de desplazamiento entre cantidades equimolares del dicloruro de fosforilo S35.22 y el 2-metil-3-hidroxi-propionato de etilo S37.11, para dar el producto de mono-éster S37.12. La reacción se conduce en acetonitrilo a 70 °C, en presencia de di-isopropil-etil-amina. Después se hace reaccionar el producto S37.12, en las mismas condiciones, con un equivalente molar de lactato de etilo S37.13, para dar el producto de diéster S37.14.

Usando los procedimientos anteriores, pero utilizando, en lugar del 2-metil-3-hidroxi-propionato de etilo S37.11 y lactato de etilo S37.13, reacciones en secuencia con diferentes hidroxi-ésteres S37.2, se obtienen los productos correspondientes S37.3.

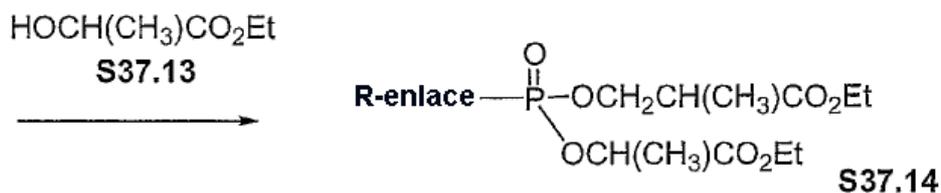
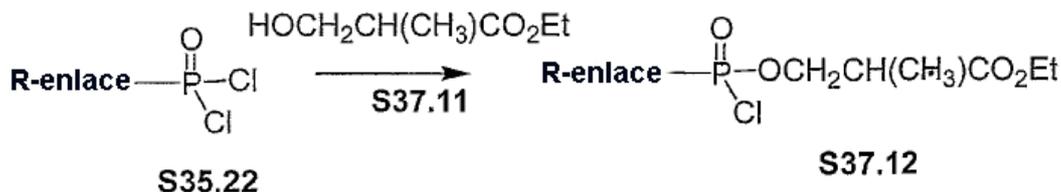
Esquema 37



25 **Esquema 37, ejemplo 1**

Esquema 37, ejemplo 2Esquema 37, ejemplo 3

5

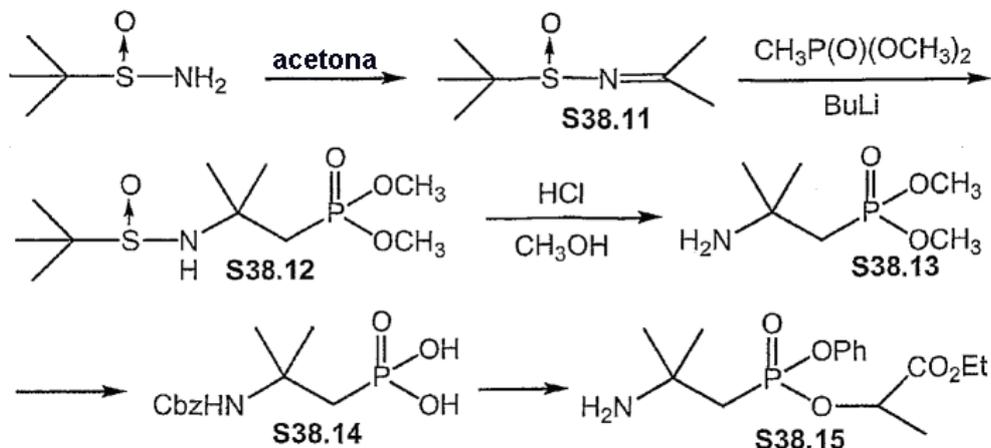
Esquema 37, ejemplo 4

Los intermedios de ácido 2,2-dimetil-2-amino-etil-fosfónico se pueden preparar mediante la ruta del Esquema 5. La condensación de la 2-metil-2-propano-sulfonamida con acetona da la sulfonil-imina S38.11 (*J. Org. Chem.*, 1999, 64, 12). La adición del dimetil-metil-fosfonato de litio S38.11 proporciona el S38.12. La metanólisis ácida del S38.12 proporciona la amina S38.13. La protección de la amina con un grupo Cbz y la eliminación de los grupos metilo, proporcionan el ácido fosfónico S38.14, el cual se puede convertir hasta el S38.15 deseado (Esquema 38a), usando los procedimientos indicados anteriormente. En el Esquema 38b también se muestra una síntesis alternativa del compuesto S38.14. El 2-amino-2-metil-1-propanol comercialmente disponible se convierte en las aziridinas S38.16 de acuerdo con los procedimientos de la literatura (*J. Org. Chem.*, 1992, 57, 5813; *Syn. Lett.*, 1997, 8, 893). La apertura de la aziridina con fosfito da el S38.17 (*Tetrahedron Lett.*, 1980, 21, 1623). La reprotección del S38.17 proporciona el S38.14.

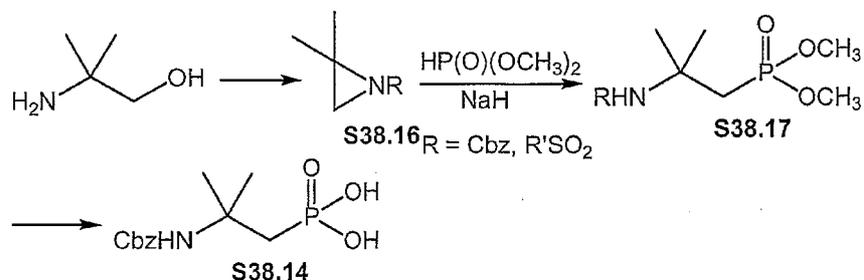
10

15

Esquema 38a



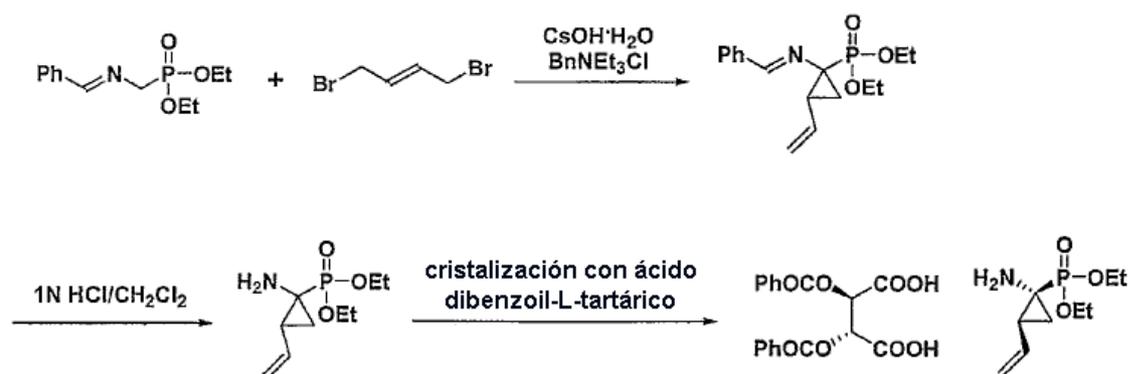
Esquema 38b



5 **EJEMPLOS**

Preparación de Intermedios P1:

1. Síntesis y resolución de la sal del ácido dibenzoil-L-tartárico de (1S,2R)-1-amino-2-etenil-ciclopropan-1-fosfonato de dietilo.



10 Una solución de (N-benciliden-amino-metil)-fosfonato de dietilo (50 gramos, 196 milimoles), trans-1,4-dibromo-
 2-buteno (50 gramos, 235 milimoles) y cloruro de bencil-trietil-amonio (4,5 gramos, 19,6 milimoles) en
 diclorometano (1,0 litro), se agitó a temperatura ambiente utilizando un agitador mecánico, cuando se añadió
 un agitador monohidrato de hidróxido de cesio (82 gramos, 490 milimoles). La mezcla resultante se agitó durante 18
 15 horas, después de lo cual se añadió otra porción de monohidrato de hidróxido de cesio (82 gramos, 490
 milimoles). La mezcla resultante se agitó durante 24 horas. Después las sales se filtraron a través de un lecho
 de Celite 521 y el filtrado se dejó en agitación con HCl acuoso 1 N a temperatura ambiente durante 3 horas.
 La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de Celite 521 y las dos fases del filtrado se separaron. La
 fracción orgánica se extrajo con HCl acuoso 1N (250 mililitros, 1 vez). Las fracciones acuosas se lavaron con
 dicloro-metano (250 mililitros, 1 vez) y las fracciones acuosas combinadas se agitaron con acetato de etilo
 20 (500 mililitros), mientras se agregaban con precaución 84 gramos (1 mol) de NaHCO₃, seguidos por un

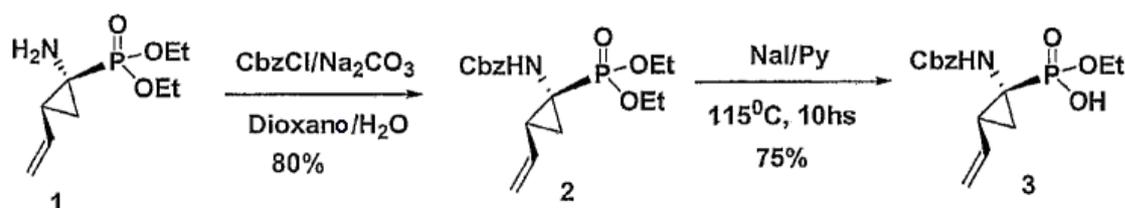
exceso de NaCl hasta saturación. Después de que la mezcla resultante se filtró a través de un lecho de Celite 521 para eliminar el exceso de NaCl y algo de alquitrán negro, se separaron dos capas y la fracción acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (250 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos se lavaron con una solución saturada de NaCl (250 mililitros, 1 vez), se combinaron, se secaron (MgSO_4) y se concentraron, para obtener aproximadamente 16,5 a 17 gramos de la amina bruta.

La amina bruta se purificó parcialmente mediante cromatografía en columna utilizando de 165 a 170 gramos de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo (100 por ciento, aproximadamente 500 mililitros), seguido por metanol al 5 por ciento en acetato de etilo (aproximadamente 1200 mililitros). Las fracciones que contenían al producto se reservaron y se concentraron, lo cual dio como resultado de 11,5 a 12 gramos de la amina parcialmente purificada.

A esta amina se le añadió una solución de 18,8 a 19,6 gramos (1 equivalente molar) del ácido dibenzoil-L-tartárico en 151,5 a 158 mililitros de acetonitrilo (5 veces la cantidad de la sal). La mezcla se calentó hasta que se convirtió en una solución y se enfrió lentamente a temperatura ambiente, para obtener sólidos. Después de pasar la noche, los sólidos se recolectaron mediante filtración y se lavaron con acetonitrilo. Los sólidos se recrystalizaron a partir de la misma cantidad de acetonitrilo, nuevamente a temperatura ambiente, para proporcionar de 10,5 a 11,5 gramos de la sal ópticamente pura: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (ancho, 2H), 8,11 (d, $J = 1,2$ Hz, 2H), 7,64 (tt, $J = 7,5$ y $1,2$ Hz, 2H), 7,51 (br t, $J = 7,5$ Hz, 4H), 5,94 (s, 2H), 5,82 (dt, $J = 17,1$ y $9,9$ Hz, 1H), 5,32 (dd, $J = 17,1$ y $1,2$ Hz, 1H), 5,13 (dd, $J = 10,5$ y $1,2$ Hz, 1H), 4,11-4,26 (m, 4H), 2,11 (m, 1H), 1,33- 1,47 (m, 2H), 1,37 (dt, $J = 10,2$ y $7,2$ Hz, 6H); ^{31}P RMN (75 MHz, CD_3OD) δ 22,55.

Analítica: La pureza óptica de la amina se puede determinar mediante ^{31}P RMN de la amida de Mosher en DMSO-d_6 . El material recrystalizado (25 miligramos) se disolvió en una mezcla de NaHCO_3 acuoso saturado (5 mililitros) y NaCl acuoso saturado (5 mililitros) y la amina libre se extrajo con diclorometano (10 mililitros, 2 veces). Los extractos se lavaron una vez con una mezcla de NaHCO_3 acuoso saturado (5 mililitros) y NaCl acuoso saturado (5 mililitros), se secaron (MgSO_4) y se concentraron. A una solución del residuo y N,N -dimetil-amino-piridina (aproximadamente 3,5 miligramos) en piridina (0,1 mililitros), se le añadió cloruro de (R)-(-)- α -metoxi- α -(trifluoro-metil)-fenil-acetilo a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1,5 horas, la piridina se evaporó y el residuo se disolvió en HCl 0,5N (10 mililitros) y acetato de etilo (10 mililitros). Después de la separación de las dos fracciones, la fracción orgánica se lavó con agua (10 mililitros, 1 vez) y NaHCO_3 acuoso saturado (10 mililitros, 1 vez), se secó (MgSO_4) y se concentró. En la ^{31}P RMN del residuo en DMSO-d_6 , la amida deseada aparece en 23,00 ppm, mientras que la amida no deseada se presenta en 22,79 ppm.

2. Preparación de los intermedios de Ácido Fosfónico P1:



La amina 1 (9,0 gramos, 41,1 milimoles) se disolvió en dioxano (100 mililitros). Se añadió una solución de Na_2CO_3 (13,1 gramos, 123,3 milimoles) en H_2O (50 mililitros), a la mezcla de reacción y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Después de que se añadió cloroformato de bencilo (8,4 gramos, 49,3 milimoles), la solución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La fase orgánica se diluyó con EtOAc y se extrajo con H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 . La concentración del filtrado a partir de la eliminación por filtración al vacío del MgSO_4 produjo un aceite, a partir del cual se aisló el 2 mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 20 por ciento en hexano) como un aceite transparente (11,6 gramos, 80 por ciento).

^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 7,33 (s, 5H), 6,05 (dt, $J = 9,9$, $17,1$ Hz, 1H), 5,65 (d, $J = 23,7$ Hz, 1H), 5,31 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,06 (m, 3H), 4,06 (m, 4H), 2,09 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,15 (dt, $J = 8,1$, $26,4$ Hz, 6H) ^{31}P RMN (121,4 MHz, CDCl_3) δ 23,7.

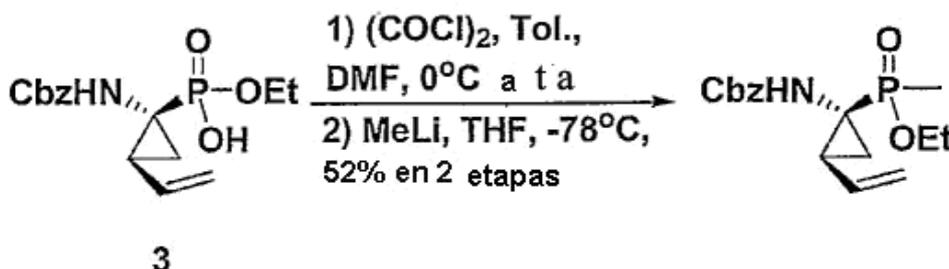
El Intermedio 2 (11,6 gramos, 32,9 milimoles) y NaI (24,5 gramos, 164,3 milimoles) se disolvieron en piridina (110 mililitros). La solución de la reacción se calentó a 115°C durante 10 horas. Después de enfriarse de nuevo a temperatura ambiente, la solución de la reacción se concentró para eliminar la piridina. Se añadió H_2O (50 mililitros) al material bruto. La fase acuosa se lavó con dietil-éter (100 mililitros, 2 veces). Después la fase acuosa se ajustó a un $\text{pH} = 2$ mediante la adición de HCl 1M (acuoso). El Producto 3 (7,5 gramos, 23,0 milimoles) se aisló mediante extracción con diclorometano y se utilizó para la siguiente etapa sin mayor purificación.

^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 8,63 (ancho, 1H), 7,33 (s, 5H), 5,95 (dt, $J = 9,9, 17,1$ Hz, 1H), 5,65 (d, $J = 23,7$ Hz, 1H), 5,31 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,06 (m, 3H), 4,06 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,23 (dt, $J = 8,1, 26,4$ Hz, 3H) ^{31}P RMN (121,4 MHz, CDCl_3) δ 24,6.

CL/EM = 326 ($\text{M}^+ + 1$), 348 ($\text{M}^+ + \text{Na}$).

5 3. Preparación de los Intermedios de ácido fosfónico P1:

A. Preparación del éster etílico del ácido (1-benciloxi-carbonil-amino-2-vinil-ciclopropil)-metil-fosfónico:



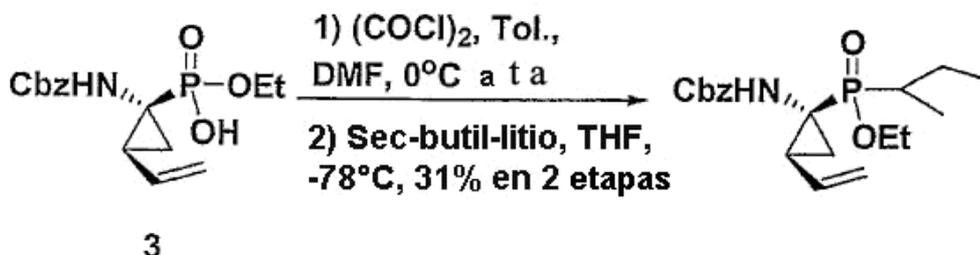
10 El Intermedio del éster monoetilico del ácido (1-benciloxi-carbonil-amino-2-vinil-ciclopropil)-fosfónico (415 miligramos, 1,28 milimoles) se disolvió en tolueno (8 mililitros). Esta solución se enfrió a 0 °C y se añadió $(\text{COCl})_2$ (222 microlitros, 2,56 milimoles) gota a gota. Después se añadió dimetil-formamida (44 microlitros, 0,56 milimoles). La reacción se ejecutó durante 2 horas a 0 °C y se determinó que estaba completa mediante ^{31}P RMN.

^{31}P RMN (121,4 MHz, CDCl_3) $\delta = 39,0, 38,5, 37,4, 36,5, 17,0, 16,2, 16,0, 15,4$.

15 La reacción se concentró hasta obtener un aceite naranja-amarillo y luego se situó a alto vacío durante 1 hora. El residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (6,4 mililitros) y esta solución se enfrió a -78 °C. se añadió gota a gota una solución 1,4M de metil-litio en dietil éter (1,37 mililitros, 1,92 milimoles). Después de 40 minutos, se añadió gota a gota más metil-litio (456 microlitros, 0,64 milimoles). Después de 10 minutos, la reacción se inactivó a -78 °C mediante la adición de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{acuoso})}$ saturado. La fase orgánica se diluyó con EtOAc y se extrajo con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{acuoso})}$ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 . La concentración del filtrado a partir de la eliminación mediante filtración al vacío del MgSO_4 produjo un aceite color naranja, a partir del cual se aisló el producto mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 100 por ciento) como un aceite transparente (214 miligramos, 52 por ciento en dos etapas).

25 ^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 7,33 (s, 5H), 6,09 (dt, $J = 9,9, 17,1$ Hz, 1H), 5,65 (d, $J = 23,7$ Hz, 1H), 5,31 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,06 (m, 3H), 4,06 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,40 (d, 3H), 1,13 (dt, $J = 8,1, 26,4$ Hz, 3H) ^{31}P RMN (121,4 MHz, CDCl_3) δ 53,7, 50,8 CL/EM = 324 ($\text{M}^+ + 1$), 346 ($\text{M}^+ + \text{Na}$).

B. Preparación del éster etílico del ácido (1-benciloxi-carbonil-amino-2-vinil-ciclopropil)-sec-butil-fosfónico:



30 El intermedio de ácido fosfónico 3 (415 miligramos, 1,28 milimoles) se disolvió en tolueno (8 mililitros). Esta solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota $(\text{COCl})_2$ (222 microlitros, 2,56 milimoles). Después se añadió dimetil-formamida (44 microlitros, 0,56 milimoles). La reacción se ejecutó durante 2 horas a 0 °C y se determinó que estaba completa mediante ^{31}P RMN.

^{31}P RMN (121,4 MHz, CDCl_3) $\delta = 39,0, 38,5, 37,4, 36,5, 17,0, 16,2, 16,0, 15,4$.

35 La reacción se concentró hasta obtener un aceite color naranja-amarillo y luego se situó a alto vacío durante 1

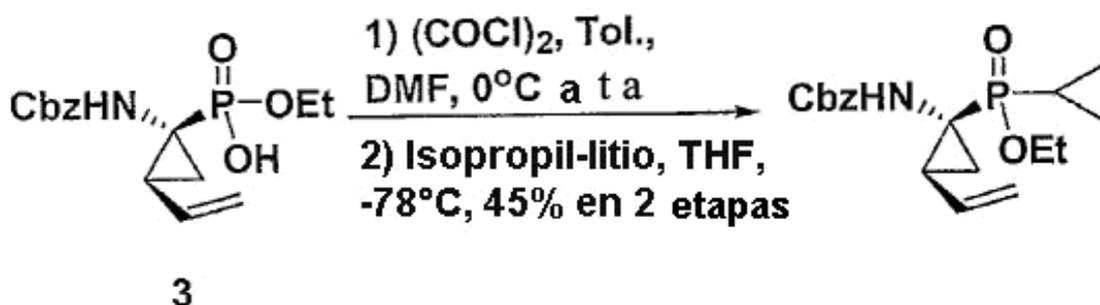
hora. El residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (6,4 mililitros) y esta solución se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió gota a gota una solución 1,4 M de sec-butil-litio en ciclohexano (1,37 mililitros, 1,92 milimoles). Después de 40 minutos, se añadió gota a gota más sec-butil-litio en ciclohexano (456 microlitros, 0,64 milimoles). Después de 10 minutos, la reacción se inactivó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mediante la adición de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{acuoso})}$ saturado. La fase orgánica se diluyó con EtOAc y se extrajo con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{acuoso})}$ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 . La concentración del filtrado a partir de la eliminación por filtración al vacío del MgSO_4 produjo un aceite color naranja, a partir del cual se aisló el producto mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 60 por ciento en hexano), como un aceite transparente (146 miligramos, 31 % en 2 etapas).

10 ^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 7,33 (s, 5H), 6,07 (dt, $J = 9,9, 17,1$ Hz, 1H), 5,55 (d, $J = 23,7$ Hz, 1H), 5,31 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,06 (m, 3H), 4,06 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,65-1,83 (m, 3H), 1,58 (m, 1H) 1,41 (m, 1H), 1,03-1,32 (m, 6H), 0,97 (dt, $J = 8,1, 26,4$ Hz, 3H).

^{31}P RMN (121,4 MHz, CDCl_3) δ 54,9, 54,3, 50,8, 50,0.

CL/EM - .366 ($\text{M}^+ + 1$), 388 ($\text{M}^+ + \text{Na}$).

15 **C. Preparación del éster etílico del ácido (1-benciloxi-carbonil-amino-2-vinil-ciclopropil)-isopropil-fosfínico:**



El intermedio de ácido fosfónico 3 (415 miligramos, 1,28 milimoles) se disolvió en tolueno (8 mililitros). Esta solución se enfrió a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió gota a gota $(\text{COCl})_2$ (222 microlitros, 2,56 milimoles). Después se añadió dimetil-formamida (44 microlitros, 0,56 milimoles). La reacción se ejecutó durante 2 horas a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se determinó que estaba completa mediante ^{31}P RMN.

20 ^{31}P RMN (121,4 MHz, CDCl_3) δ 39,0, 38,5, 37,4, 36,5, 17,0, 16,2, 16,0, 15,4.

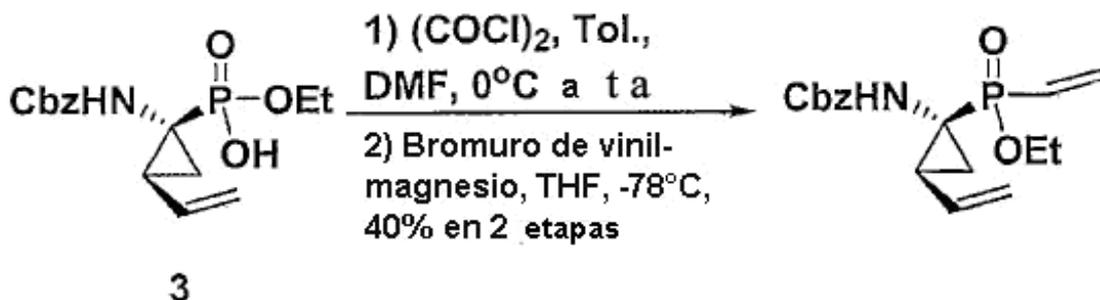
La reacción se concentró hasta obtener un aceite color naranja-amarillo y luego se dispuso a alto vacío durante 1 hora. El residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (6,4 mililitros) y esta solución se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió gota a gota una solución 0,7 M de isopropil-litio en pentano (2,74 mililitros, 1,92 milimoles). Después de 10 minutos, la reacción se inactivó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mediante la adición de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{acuoso})}$ saturado. La fase orgánica se diluyó con EtOAc y se extrajo con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{acuoso})}$ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 . La concentración del filtrado a partir de la eliminación mediante filtración al vacío del MgSO_4 produjo un aceite color naranja, a partir del cual se aisló el producto mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 100 por ciento) como un aceite transparente (200 miligramos, 45 por ciento en 2 etapas).

30 ^1H RMN (300MHz, CD_3CN) $\delta = 7,38$ (s, 5H) 7 6,69 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 5,06 (m, 4H), 4,06 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,55 (m, 1H) 1,41 (m, 1H), 1,02-1,35 (m, 9H).

^{31}P RMN (121,4 MHz, CD_3CN) δ 56,0, 53,8.

CL/EM = 352 ($\text{M}^+ + 1$), 374 ($\text{M}^+ + \text{Na}$).

35 **D. Preparación del éster etílico del ácido (1-benciloxi-carbonil-amino-2-vinil-ciclopropil)-vinil-fosfínico.**



El intermedio de ácido fosfónico 3 (415 miligramos, 1,28 milimoles) se disolvió en tolueno (8 mililitros). Esta solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota (COCl)₂ (222 microlitros, 2,56 milimoles). Después se añadió dimetil-formamida (44 microlitros, 0,56 milimoles). La reacción se ejecutó durante 2 horas a 0 °C y se determinó que estaba completa mediante ³¹P RMN.

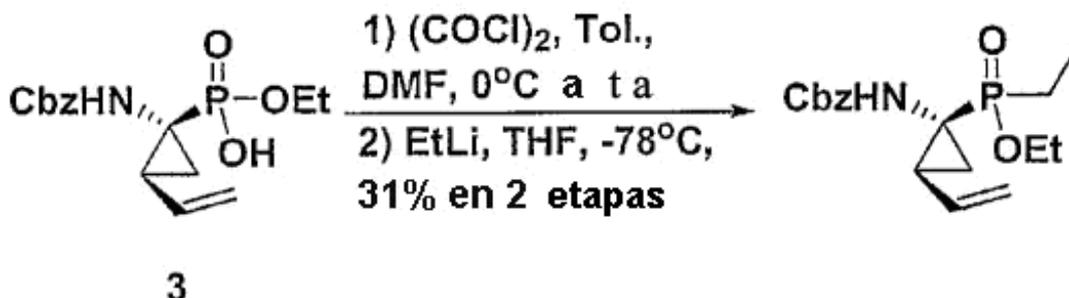
³¹P RMN (121,4 MHz, CDCl₃) δ = 39,0, 38,5, 37,4, 36,5, 17,0, 16,2, 16,0, 15,4.

La reacción se concentró hasta obtener un aceite color naranja-amarillo y luego se situó a alto vacío durante 1 hora. El residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (6,4 mililitros) y esta solución se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución 1,0 M de bromuro de vinil-magnesio en tetrahidrofurano (2,6 mililitros, 2,6 milimoles). Después de 40 minutos, la reacción se inactivó a -78 °C mediante la adición de NH₄Cl_(acuoso) saturado. La fase orgánica se diluyó con EtOAc y se extrajo con NH₄Cl_(acuoso) saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄. La concentración del filtrado a partir de la eliminación mediante filtración al vacío del MgSO₄ produjo un aceite color naranja, a partir del cual se aisló el producto mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 100 por ciento) como un aceite transparente (214 miligramos, 40 por ciento en 2 etapas).

¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7,33 (s, 5H) 7 6,09-6,15 (m, 2H), 5,55 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 5,05 (m, 4H), 4,06 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,13 (dt, J =8,1, 26, 4 Hz, 3H) ³¹P RMN (121,4 MHz, CDCl₃) δ 36,5, 34,6.

CL/EM = 336 (M⁺⁺¹), 358 (M⁺+Na).

E. Preparación del éster etílico del ácido (1-benciloxi-carbonil-amino-2-vinil-ciclopropil)-etil-fosfónico:



El intermedio de ácido fosfónico 3 (208 miligramos, 0,64 milimoles) se disolvió en tolueno (8 mililitros). Esta solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota (COCl)₂ (111 microlitros, 1,28 milimoles). Después se añadió dimetil-formamida (22 microlitros, 0,28 milimoles). La reacción se ejecutó durante 2 horas a 0 °C y se determinó que estaba completa mediante ³¹P RMN.

³¹P RMN (121,4 MHz, CDCl₃) δ = 39,0, 38,5, 37,4, 36,5, 17,0, 16,2, 16,0, 15,4.

La reacción se concentró hasta obtener un aceite color naranja-amarillo y luego se situó a alto vacío durante 1 hora. El residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (6,4 mililitros) y esta solución se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución 1,7M de EtLi en dibutil-éter (566 microlitros, 0,96 milimoles). Después de 40 minutos, se añadió gota a gota más EtLi (189 microlitros, 0,32 milimoles). Después de 10 minutos, la reacción se inactivó a -78 °C mediante la adición de NH₄Cl_(acuoso) saturado. La fase orgánica se diluyó con EtOAc y se extrajo con NH₄Cl_(acuoso) saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄. La concentración del

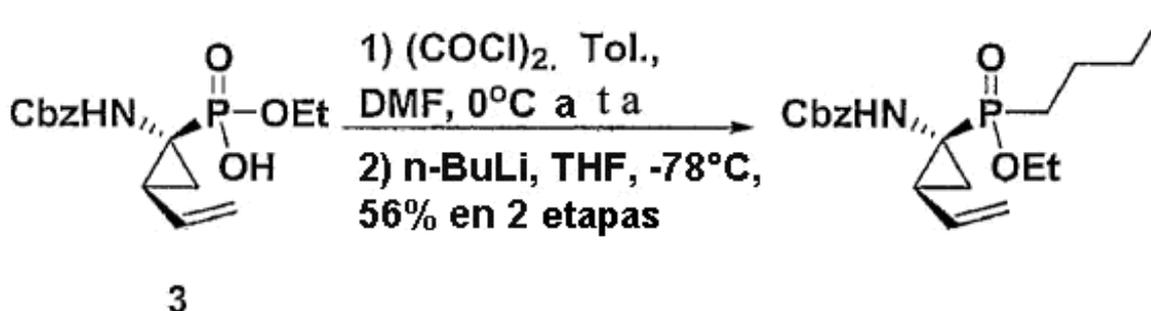
filtrado a partir de la eliminación mediante filtración al vacío del MgSO_4 produjo un aceite color naranja, a partir del cual se aisló el producto deseado mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 100 por ciento) como un aceite transparente (67 miligramos, 31 por ciento en 2 etapas).

^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 7,33 (s, 5H) 7 6,09 (dt, J = 9,9, 17,1 Hz, 1H Diaestereómero 1), 5,94 (dt, J = 9,9, 17,1 Hz, 1H Diaestereómero 2), 5,65 (d, J = 23,7 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,06 (m, 3H), 4,06 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,25 (m, 4H), 1,13 (dt, J = 8,1, 26,4 Hz, 3H).

^{31}P RMN (121,4 MHz, CDCl_3) δ 54,0, 53,6, 51,3, 50,8.

CL/EM = 338 (M^+ +1), 360 (M^+ +Na).

F. Preparación del éster etílico del ácido (1-benciloxi-carbonil-amino-2-vinil-ciclopropil)-butil-fosfínico:



El Intermedio de ácido fosfónico 3 (386 miligramos, 1,19 milimoles) se disolvió en tolueno (14,9 mililitros). Esta solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota (COCl_2) (155 microlitros, 1,78 milimoles). Después se añadió dimetil-formamida (20 microlitros, 0,26 milimoles). La reacción se ejecutó durante 2 horas a 0 °C y se determinó que estaba completa mediante ^{31}P RMN.

^{31}P RMN (121,4 MHz, CDCl_3) δ 39,0, 38,5, 37,4, 36,6, 17,0, 16,2, 16,1, 15,4.

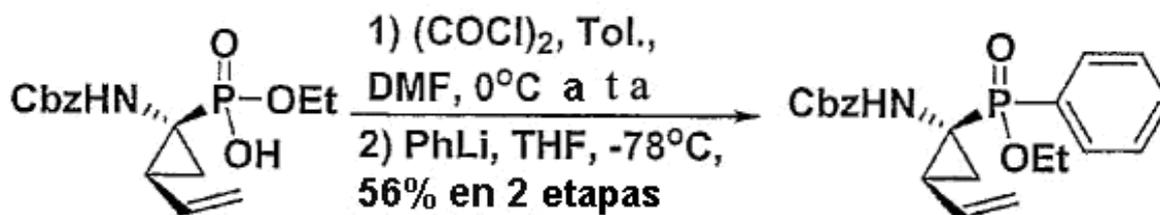
La reacción se concentró hasta obtener un aceite color naranja-amarillo y luego se situó a alto vacío durante 1 hora. El residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (11,9 mililitros) y esta solución se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución 2M de n-BuLi en pentano (595 microlitros, 1,19 milimoles). Después de 40 minutos, se añadió gota a gota más n-BuLi (520 microlitros, 1,04 milimoles). Después de 10 minutos, la reacción se inactivó a -78 °C mediante la adición de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{acuoso})}$ saturado. La fase orgánica se diluyó con EtOAc y se extrajo con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{acuoso})}$ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 . La concentración del filtrado a partir de la eliminación mediante filtración al vacío del MgSO_4 proporcionó un aceite color naranja, a partir del cual se aisló el producto mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 7/3 de EtOAc:hexano) como un aceite transparente (243 miligramos, 56 por ciento en 2 etapas).

^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 7,35 (s, 5H), 6,12 (dt, J = 9,9, 16,8 Hz, 1H Diaestereómero 1), 5,96 (dt, J = 10,2, 16,8 Hz, 1H Diaestereómero 2), 5,33 (m, 2H), 5,09 (m, 3H), 4,11 (m, 2H), 2,01 (brd, J = 6,6 Hz, 1H), 1,50-1,90 (m, 6H), 1,37 (brd, J = 5,1 Hz, 2H), 1,26 (cuarteto, J = 6,2 Hz, 3H), 0,9 (m, 3H).

^{31}P RMN (121,4 MHz, CDCl_3) δ 52,8, 52,4, 50,2, 49,7.

CL/EM = 366 (M^+ +1), 388 (M^+ +Na).

G. Preparación del éster etílico del ácido (1-benciloxi-carbonil-amino-2-vinil-ciclopropil)-fenil-fosfínico:



El intermedio de ácido fosfónico 3 (451 miligramos, 1,39 milimoles) se disolvió en tolueno (17,4 mililitros). Esta

solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota (COCl)₂ (1,21 mililitros, 13,87 milimoles). Después se añadió dimetil-formamida (24 microlitros, 0,306 milimoles). La reacción se ejecutó durante 2 horas a 0 °C y luego durante 18 horas a temperatura ambiente. Se determinó que la reacción estaba completa mediante ³¹P RMN.

³¹P RMN (121,4 MHz, CDCl₃) δ 39,3, 38,8, 37,6, 36,8, 17,2, 16,4, 16,3, 15,6.

5 La reacción se concentró hasta obtener un aceite color naranja-amarillo y luego se situó a alto vacío durante 1 hora. El residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (13,9 mililitros) y esta solución se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución 1,8 M de PhLi en Et₂O (1,2 mililitros, 2,17 milimoles). Después de 30 minutos, la reacción se inactivó a -78 °C mediante la adición de NH₄Cl_(acuoso) saturado. La fase orgánica se diluyó con EtOAc y se extrajo con NH₄Cl_(acuoso) saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, la cual subsecuentemente se eliminó mediante filtración al vacío. La concentración del filtrado produjo un aceite color naranja, a partir del cual se aisló el producto deseado mediante cromatografía en columna (SiO₂, 7/3 de EtOAc:hexano) como un aceite transparente (243 miligramos, 56 por ciento en 2 etapas), en una pureza del 73 por ciento mediante ³¹P RMN.

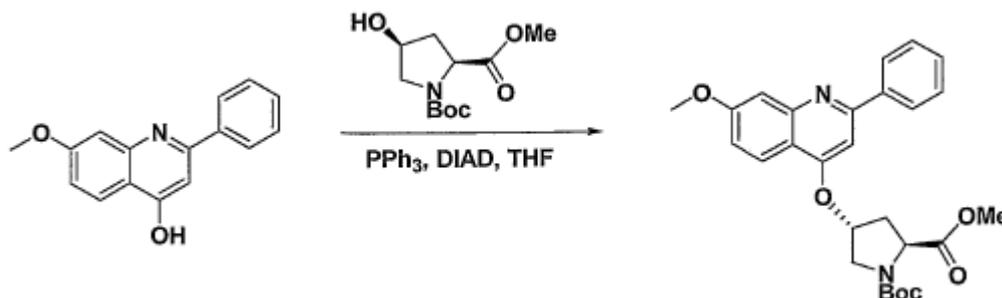
15 ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ = 7,75 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,20-7,44 (m, 7H), 6,18 (m, 1H), 5,39 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,80-5,30 (m, 4H), 4,0- 4,3 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,2-1,4 (m, 4H).

³¹P RMN (121,4 MHz, CDCl₃) δ 37,8, 37,4, 36,2, 36,0, 35,0, 34,7, 33,4, 33,3.

CL/EM = 386 (M⁺+1), 408 (M⁺+Na).

4. Preparación de intermedios de dipéptido:

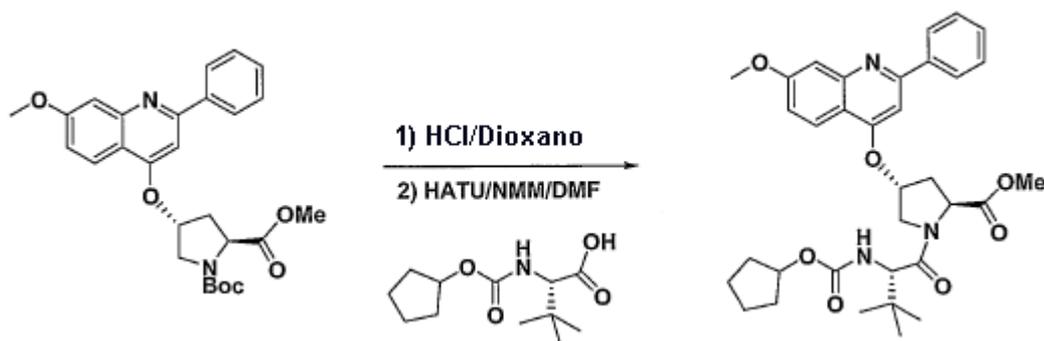
A. Síntesis del intermedio de dipéptido de fenil-quinolina:



20 **Etapa 1.** La quinolina (7,6 gramos, 30,1 milimoles), el éster metílico de N-t-Boc-*cis*-4-hidroxi-L-prolina (8,9 gramos, 36,3 milimoles) y trifenil-fosfina (17,4 gramos, 66,3 milimoles), se disolvieron en tetrahidrofurano (250 mililitros). Después de enfriar la solución de la reacción a 0 °C, se añadió DIAD (13,4 gramos, 66,3 milimoles) en 15 minutos. La solución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se diluyó con EtOAc (700 mililitros) y se lavó con NaHCO₃_(acuoso), H₂O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄. Después de la concentración, el material bruto se cristalizó para eliminar la mayor parte del óxido de trifenil-fosfina mediante la utilización de EtOAc (100 mililitros) y hexano (50 mililitros) y se aisló el producto deseado mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 70 por ciento en hexano) como un aceite (11,9 gramos, 85 por ciento).

30 ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 8,03 (m, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,18 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,99 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,99 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,79 (dd, J = 8,7, 14,3 Hz, 1H), 2,45 (ddd, J = 3,5, 10,7, 13,8 Hz, 1H), 1,15 (s, 9H).

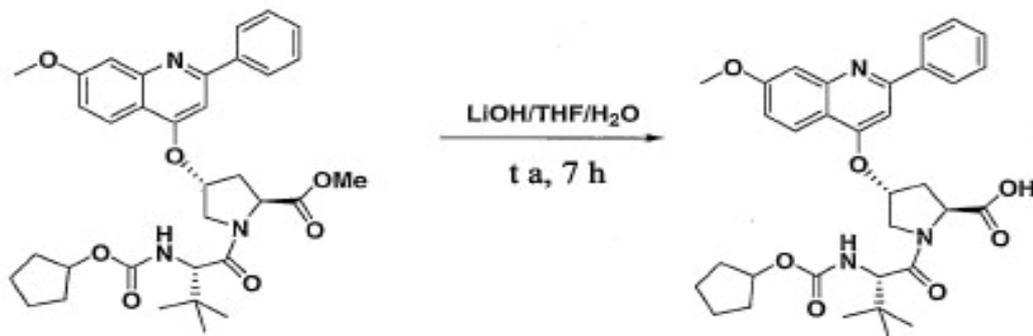
CL/EM = 479 (M⁺+1), 501 (M⁺+ Na).



Etapa 2. El producto de la reacción anterior (9,6 gramos, 20,8 milimoles) se disolvió en diclorometano (20 mililitros). A la solución de la reacción se le añadió lentamente HCl 4,0 M en dioxano (50 mililitros) y la solución de la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de la concentración a alto vacío durante 30 minutos, el material bruto se disolvió en dimetil-formamida (70 mililitros). Se agregaron el **3** (6,1 gramos, 25,0 milimoles), HATU (11,9 gramos, 31,2 milimoles) y N-metil-morfolina (10,5 gramos, 104,0 milimoles) a la solución de la reacción. La solución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se diluyó con EtOAc (500 mililitros) y se lavó con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{acuoso})}$, $\text{NaHCO}_3_{(\text{acuoso})}$ y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 . Después de la concentración, se aisló el producto deseado (10,0 gramos, 80 por ciento) mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 90 por ciento en hexano), como un sólido.

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,74 (m, 3H), 7,65 (m 1H), 7,52 (m, 1H), 7,24 (dd, $J = 2,1, 9,6$ Hz, 1H), 5,91 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,81 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,76 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,99 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,99 (dd, $J = 9,0, 14,7$ Hz, 1H), 2,53 (ddd, $J = 3,3, 10,5, 13,8$ Hz, 1H), 1,42-1,78 (m, 8H), 1,05 (s, 9H).

CL/EM = 604 ($\text{M}^+ + 1$), 626 ($\text{M}^+ + \text{Na}$).

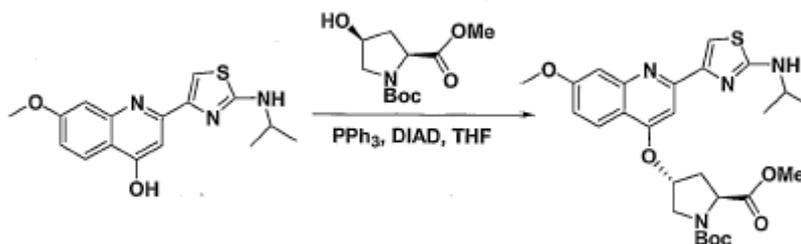


Etapa 3. El éster metílico (9,2 gramos, 15,3 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano (30 mililitros), MeOH (10 mililitros) y H_2O (10 mililitros). A la solución de la reacción se le añadió LiOH (1,8 gramos, 76,5 milimoles) y la solución de la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 7 horas. Después de que se añadió EtOAc (150 mililitros) para diluir la solución de la reacción, la fase acuosa se ajustó a un pH = 2 mediante la adición de $\text{HCl}_{(\text{acuoso})}$ 1M. El ácido dipeptídico (8,6 gramos, 95 por ciento) se aisló mediante extracción con EtOAc (100 mililitros, dos veces) y se utilizó en la siguiente etapa sin mayor purificación.

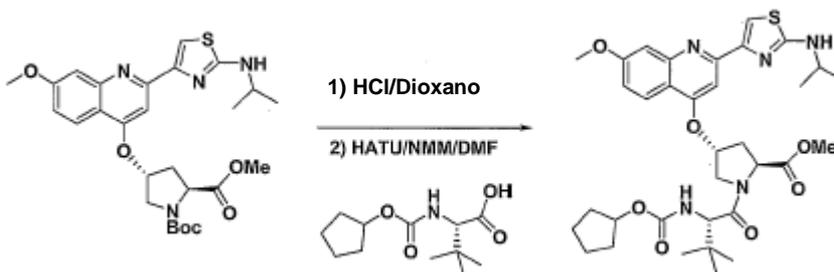
^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,76 (m, 3H), 7,65 (m 1H), 7,55 (m 1H), 7,24 (dd, $J = 2,1, 9,6$ Hz, 1H), 5,89 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,81 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,76 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,99 (m, 1H), 2,99 (dd, $J = 9,0, 14,7$ Hz, 1H), 2,53 (ddd, $J = 3,3, 10,5, 13,8$ Hz, 1H), 1,42-1,78 (m, 8H), 1,05 (s, 9H).

CL/EM = 590 ($\text{M}^+ + 1$), 612 ($\text{M}^+ + \text{Na}$).

B. Síntesis del ácido 1-(2-ciclopentiloxi-carbonil-amino-3,3-dimetil-butiril)-4-[2-(2-isopropil-amino-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinolin-4-iloxi]-pirrolidin-2-carboxílico:

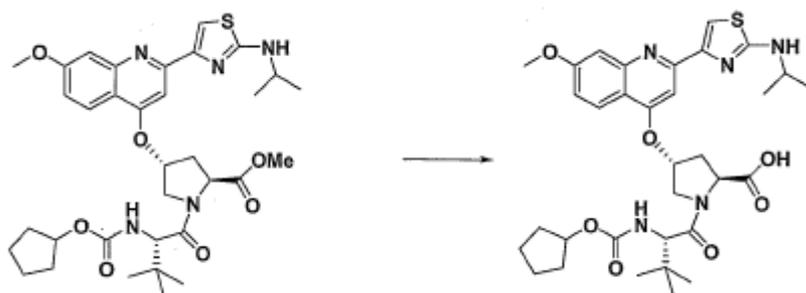


Etapa 1. A una solución de la hidroxi-tiazol-quinolina (20,0 gramos, 63,5 milimoles) en tetrahidrofurano (400 mililitros) se le añadió el éster metílico de *cis*-Boc-hidroxi-prolina (18,7 gramos, 76,2 milimoles) y trifeníl-fosfina (36,6 gramos, 139,7 milimoles). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente DIAD (27 mililitros, 139,7 milimoles). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente durante un período de 1 hora y se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y la mezcla de reacción bruta se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con agua seguida por salmuera. Los orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material bruto se eluyó a través de un tapón de sílice utilizando un gradiente rápido (del 25 por ciento al 100 por ciento) de acetato de etilo/hexano, para proporcionar 32,5 gramos del producto deseado como un sólido amarillo que tenía una contaminación del 10 por ciento al 15 por ciento de óxido de trifeníl-fosfina. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,98, (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,09 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,62 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,57 (t, J = 15 Hz, 1H), 3,97-3,84 (bs, 5H), 3,76-3,66 (bs, 5H), 2,77 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,33 (d, J = 6,4 Hz, 6H). CL/EM: 543 (M⁺ + 1).



Etapa 2. A una solución del éster metílico (30,0 gramos, 55 milimoles) en cloruro de metileno (150 mililitros) a 0 °C, se le añadió HCl 4N en dioxano (150 mililitros). Se agitó desde frío hasta la temperatura ambiente durante 1 hora. A medida que procedía la reacción, el producto se precipitó de la solución. Los sólidos se filtraron y se lavaron repetidamente con dietil-éter, para proporcionar la sal de HCl de la amina (20,67 gramos, 78 por ciento) como un sólido amarillo cristalino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,45 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,45 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,02 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,02 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,66 (s, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 1,36 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,33 (d, J = 6,4 Hz, 6H). CL/EM: 443 (M⁺ + 1).

A una solución de la sal de HCl-amina (20,96 gramos, 43,8 milimoles) en dimetil-formamida (300 mililitros) a temperatura ambiente, se le agregaron ciclopentil-carbamato-terleucina-ácido carboxílico (13,0 gramos, 52,6 milimoles) y HATU (25,0 gramos, 65,7 milimoles). La reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente y luego se añadió base de Hunig (45 mililitros, 262 milimoles) durante 5 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, monitoreando mediante CL/EM. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo. Se extrajo la mezcla de reacción con NaHCO₃ saturado, seguido por agua y salmuera. Los orgánicos se secaron sobre MgSO₄, los sólidos se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material bruto se eluyó a través de un tapón de sílice para eliminar el exceso de sales, eliminar el disolvente y recrystallizar el producto con acetato de etilo y hexano, para proporcionar el éster metílico dipeptídico (23,5 gramos, 81 por ciento) como un sólido cristalino amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,98 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,62 (m, 1H), 5,54 (m, 1H), 5,27 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,81-4,71 (bs, 2H), 4,49 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 10 Hz, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 1,63-1,50 (m, 10H), 1,26 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,07 (s, 9H). CL/EM: 668 (M⁺ + 1).

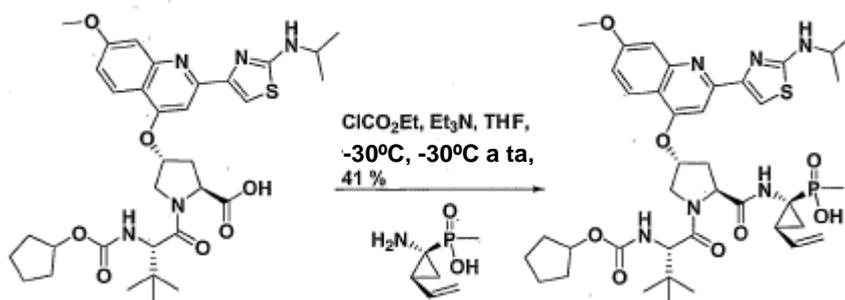


5 **Etapa 3.** A una solución del éster metílico (21,0 gramos, 31,5 milimoles) en tetrahidrofurano (300 mililitros) y metanol (15 mililitros), se le añadió polvo de hidróxido de litio (4,5 gramos, 187 milimoles) en agua (150 mililitros). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes orgánicos se eliminaron a presión reducida y se ajustó el pH a 2-3 con HCl al 10 por ciento en agua. La solución se extrajo con acetato de etilo, 250 mililitros, dos veces. Los orgánicos se combinaron y se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida, para proporcionar el ácido carboxílico dipeptídico (19,3 gramos, 94 por ciento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD: δ 8,29 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,80 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,19-4,04 (bs, 6H), 2,96 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 1,62-1,50 (bs, 8H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,05 (s, 9H). CL/EM: 655 (M⁺ + 1).

10

Sección B:

Ejemplo 1: Preparación del Compuesto 1.



15 **Etapa 1.** Una solución del éster etílico del ácido (1-benciloxi-carbonil-amino-2-vinil-ciclopropil)-metilfosfónico (100 miligramos, 0,308 milimoles) en ACN (7,7 mililitros) se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota TMSI (200 microlitros, 1,54 milimoles). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Luego la reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota TMSI adicional (110 microlitros, 0,77 milimoles). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió gota a gota 2,6-lutidina (360 microlitros, 3,1 milimoles). Ésta fue seguida por la adición de Et₃N (1 mililitro, 7,2 milimoles) y MeOH (4 mililitros). Después la reacción se concentró al vacío y el intermedio bruto se utilizó directamente en la siguiente reacción.

20

25 **Etapa 2.** Una solución del dipéptido (81 miligramos, 0,123 milimoles) en tetrahidrofurano (2 mililitros) se enfrió a -30 °C. A esta solución se le añadió Et₃N (34 microlitros, 0,246 milimoles), seguido por ClCO₂Et (18 microlitros, 0,185 milimoles). La reacción se agitó a una temperatura de entre 20 °C y -30 °C durante 30 minutos. Se agregaron a la reacción Et₃N adicional (34 microlitros, 0,246 milimoles) y ClCO₂Et (18 microlitros, 0,185 milimoles). La reacción se agitó durante 30 minutos adicionales a una temperatura de entre -20 °C y -30 °C. Se añadió gota a gota una solución del producto bruto de la etapa 1 en CH₂Cl₂ (2 mililitros) a -30 °C y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl_(acuoso) saturado. La fase orgánica se diluyó con EtOAc y se extrajo con NH₄Cl_(acuoso) saturado, H₂O y salmuera. La fase orgánica se secó después sobre Na₂SO₄, el cual subsecuentemente se eliminó mediante filtración al vacío. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (1,5 mililitros). El compuesto 1 se aisló a partir de esta solución mediante HPLC en fase inversa como un sólido amarillo (37 miligramos, 37 por ciento).

30

35

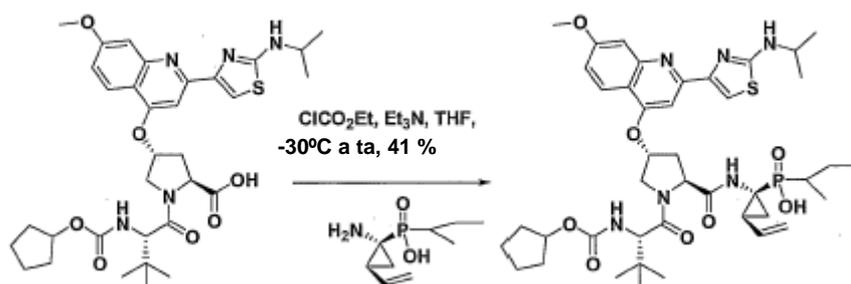
¹H RMN (300 MHz, CD₃CN) δ = 8,50 (m, 1H), 8,11 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 2,1, 9,3 Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,03 (m, 1H), 5,97 (dt, J = 6,9, 17,1 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,14 (d,

$J = 17,1$ Hz, 1H), 5,01 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,74 (dd, $J = 7,2, 14,1$ Hz, 1H), 2,43 (ddd, $J = 3,3, 10,5, 13,8$ Hz, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,24-1,75 (m, 19H), 1,15 (m, 1H), 1,04 (s, 9H).

^{31}P RMN (121,4 MHz, CD_3CN) δ 46,6.

5 CL/EM = 797 ($\text{M}^+ + 1$), 819 ($\text{M}^+ + \text{Na}$).

Ejemplo 2: Preparación del Compuesto 2.



10 **Etapa 1.** Una solución del éster etílico del ácido (1-benciloxi-carbonil-amino-2-vinil-ciclopropil)-sec-butil-fosfínico (112 miligramos, 0,308 milimoles) en ACN (7,7 mililitros) se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota TMSI (220 microlitros, 1,54 milimoles). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Luego la reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota TMSI adicional (110 microlitros, 0,77 milimoles). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió gota a gota 2,6-lutidina (360 microlitros, 3,1 milimoles). Ésta fue seguida por la adición de Et_3N (1 mililitro, 7,2 milimoles) y MeOH (4 mililitros). Después la reacción se concentró al vacío y el producto bruto se utilizó directamente en la siguiente reacción.

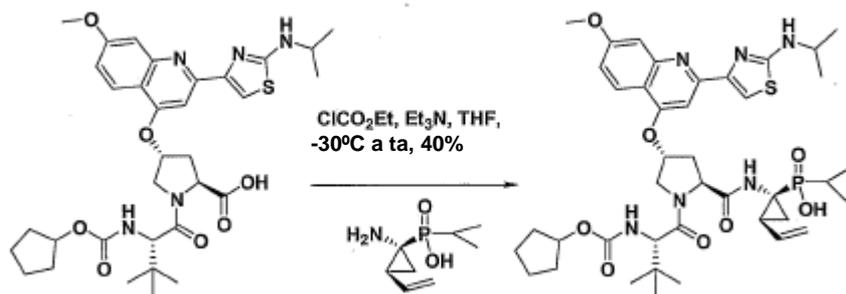
15
20 **Etapa 2.** Una solución del dipéptido (81 miligramos, 0,123 milimoles) en tetrahidrofurano (2 mililitros) se enfrió a -30 °C. A esta solución se le añadió Et_3N (34 microlitros, 0,246 milimoles), seguido por ClCO_2Et (18 microlitros, 0,185 milimoles). La reacción se agitó a una temperatura de entre -20 °C y -30 °C durante 30 minutos. Se agregaron a la reacción Et_3N adicional (34 microlitros, 0,246 milimoles) y ClCO_2Et (18 microlitros, 0,185 milimoles). La reacción se agitó durante 30 minutos adicionales a una temperatura de -20 °C y -30 °C. Se añadió gota a gota una solución del producto bruto de la etapa 1 en CH_2Cl_2 (2 mililitros) a -30 °C y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl (acuoso) saturado. La fase orgánica se diluyó con EtOAc y se extrajo con NH_4Cl (acuoso) saturado, H_2O y salmuera. Luego se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , que subsecuentemente se eliminó mediante filtración al vacío. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (1,5 mililitros). El compuesto 2 se aisló a partir de esta solución mediante HPLC en fase inversa como un sólido amarillo (42 miligramos, 41 por ciento).

30 ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 2,1, 9,3$ Hz, 1H), 6,01 (dt, $J = 6,9, 17,1$ Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,26 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,08 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,76 (dd, $J = 7,2, 14,1$ Hz, 1H), 2,43 (ddd, $J = 3,3, 10,5, 13,8$ Hz, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,60-1,82 (m, 9H), 1,34 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,22 (m, 6H), 1,04 (s, 9H), 0,99 (m, 3H).

35 ^{31}P RMN (121,4 MHz, CD_3OD) δ 52,4, 52,2.

CL/EM = 839 ($\text{M}^+ + 1$), 861 ($\text{M}^+ + \text{Na}$).

Ejemplo 3: Preparación del Compuesto 3.



Etapa 1. Una solución del éster etílico del ácido (1-benciloxi-carbonil-amino-2-vinil-ciclopropil)-isopropil-fosfínico (108 miligramos, 0,308 milimoles) en ACN (7,7 mililitros) se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota TMSI (220 microlitros, 1,54 milimoles). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Luego la reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota TMSI adicional (110 microlitros, 0,77 milimoles). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió gota a gota 2,6-lutidina (360 microlitros, 3,1 milimoles). Ésta fue seguida por la adición de Et₃N (1 mililitro, 7,2 milimoles) y MeOH (4 mililitros). Después la reacción se concentró al vacío y el producto bruto se utilizó directamente en la siguiente reacción.

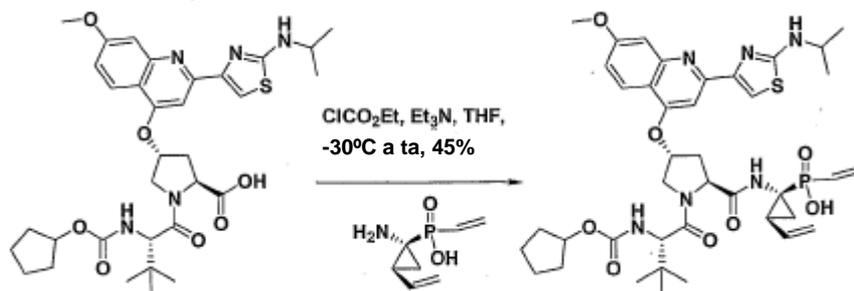
Etapa 2. Una solución del 6 (81 miligramos, 0,123 milimoles) en tetrahidrofurano (2 mililitros) se enfrió a -30 °C. A esta solución se le añadió Et₃N (34 microlitros, 0,246 milimoles), seguido por CICO₂Et (18 microlitros, 0,185 milimoles). La reacción se agitó a una temperatura de entre -20 °C y -30 °C durante 30 minutos. A la reacción se le agregaron Et₃N adicional (34 microlitros, 0,246 milimoles) y CICO₂Et (18 microlitros, 0,185 milimoles). La reacción se agitó durante 30 minutos adicionales a una temperatura de entre -20 °C y -30 °C. Se añadió gota a gota una solución del producto bruto de la etapa 1 en CH₂Cl₂ (2 mililitros) a -30 °C y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl_(acuoso) saturado. La fase orgánica se diluyó con EtOAc y se extrajo con NH₄Cl_(acuoso) saturado, H₂O y salmuera. Después la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, que subsecuentemente se eliminó mediante filtración al vacío. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (1,5 mililitros). El compuesto 3 se aisló a partir de esta solución mediante HPLC en fase inversa como un sólido amarillo (40 miligramos, 40 por ciento).

¹H RMN (300 MHz, CD₃CN) δ 8,27 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 2,1, 9,3 Hz, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,06 (dt, J = 6,9, 17,1 Hz, 1H), 5,77 (m, 2H), 5,26 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,74 (dd, J = 7,2, 14,1 Hz, 1H), 2,53 (ddd, J = 3,3, 10,5, 13,8 Hz, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,42-1,78 (m, 8H), 1,34 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,34 (m, 2H) 1,15 (m, 5H), 1,04 (s, 9H), 0,99-1,03 (m, 3H).

³¹P RMN (121,4 MHz, CD₃CN) δ 50,6.

CL/EM = 825 (M⁺+1), 847 (M⁺+Na).

30 **Ejemplo 4:** Preparación del Compuesto 4.



Etapa 1. Una solución del éster etílico del ácido (1-benciloxi-carbonil-amino-2-vinil-ciclopropil)-vinil-fosfínico (103 miligramos, 0,308 milimoles) en ACN (07,7 mililitros) se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota TMSI (220 microlitros, 1,54 milimoles). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Después la reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota TMSI adicional (110 microlitros, 0,77 milimoles). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La reacción se

enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió gota a gota 2,6-lutidina (360 microlitros, 3,1 milimoles). Ésta fue seguida por adición de Et₃N (1 mililitro, 7,2 milimoles) y MeOH (4 mililitros). Después la reacción se concentró al vacío y el producto bruto se utilizó directamente en la siguiente reacción.

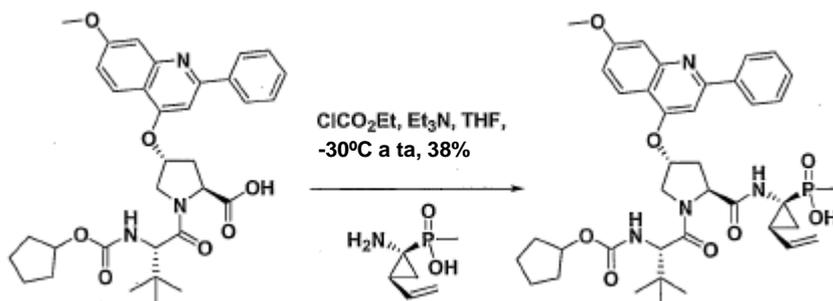
5 **Etapa 2.** Una solución del dipéptido (81 miligramos, 0,123 milimoles) en tetrahidrofurano (2 mililitros) se enfrió a -30 °C. A esta solución se le añadió Et₃N (34 microlitros, 0,246 milimoles), seguido por ClCO₂Et (18 microlitros, 0,185 milimoles). La reacción se agitó a una temperatura de entre -20 °C y -30 °C durante 30 minutos. Se agregaron a la reacción Et₃N adicional (34 microlitros, 0,246 milimoles) y ClCO₂Et (18 microlitros, 0,185 milimoles). La reacción se agitó durante 30 minutos adicionales a una temperatura de entre -20 °C y -30 °C. Se añadió gota a gota una solución del producto bruto de la etapa 1 en CH₂Cl₂ (2 mililitros), a -30 °C y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl_(acuoso) saturado. La fase orgánica se diluyó con Et₂O y se extrajo con NH₄Cl_(acuoso) saturado, H₂O y salmuera. La fase orgánica se secó después sobre Na₂SO₄, que subsecuentemente se eliminó mediante filtración al vacío. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (1,5 mililitros). El compuesto 4 se aisló a partir de esta solución mediante HPLC en fase inversa como un sólido amarillo (45 miligramos, 45 por ciento).

1H RMN (300 MHz, CD₃CN) δ 8,25 (br, 1H), 8,20 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 2,1, 9,3 Hz, 1H), 6,84 (br, 1H), 6,35 (m, 2H), 5,97 (m, 3H), 5,77 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,26 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,74 (dd, J = 7,2, 14,1 Hz, 1H), 2,43 (ddd, J = 3,3, 10,5, 13,8 Hz, 1H), 1,41- 1,78 (m, 8H), 1,34 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,34 (m, 2H), 1,15 (m, 1H), 1,04 (s, 9H).

31P RMN (121,4 MHz, CD₃CN) δ 30,2.

CL/EM = 809 (M⁺+1), 831 (M⁺+Na).

Ejemplo 5: Preparación del Compuesto 5.



30 **Etapa 1.** Una solución del éster etílico del ácido (1-benciloxi-carbonil-amino-2-vinil-ciclopropil)-metilfosfínico (100 miligramos, 0,308 milimoles) en ACN (7,7 mililitros) se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota TMSI (220 microlitros, 1,54 milimoles). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Después la reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota TMSI adicional (110 microlitros, 0,77 milimoles). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió gota a gota 2,6-lutidina (360 microlitros, 3,1 milimoles). Ésta fue seguida por la adición de Et₃N (1 mililitro, 7,2 milimoles) y MeOH (4 mililitros). Luego la reacción se concentró al vacío y el producto bruto se utilizó directamente en la siguiente reacción.

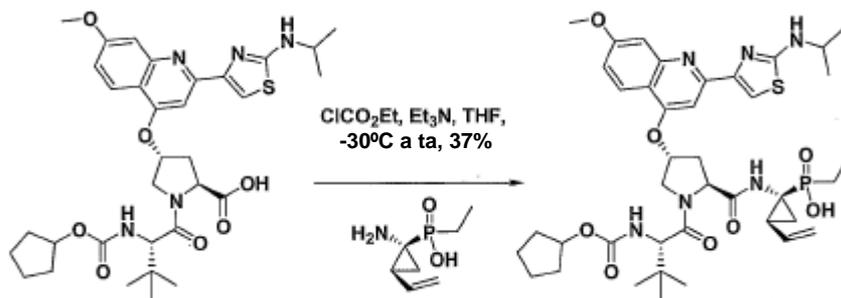
35 **Etapa 2.** Una solución del 15 (72 miligramos, 0,123 milimoles) en tetrahidrofurano (2 mililitros) se enfrió a -30 °C. A esta solución se le añadió Et₃N (34 microlitros, 0,246 milimoles), seguido por ClCO₂Et (18 microlitros, 0,185 milimoles). La reacción se agitó a una temperatura de entre -20 °C y -30 °C durante 30 minutos. A la reacción se le agregaron Et₃N adicional (34 microlitros, 0,246 milimoles) y ClCO₂Et (18 microlitros, 0,185 milimoles). La reacción se agitó durante 30 minutos adicionales a una temperatura de entre -20 °C y -30 °C. Se añadió gota a gota una solución del producto bruto de la etapa 1 en CH₂Cl₂ (2 mililitros) a -30 °C y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl_(acuoso) saturado. La fase orgánica se diluyó con EtOAc y se extrajo con NH₄Cl_(acuoso) saturado, H₂O y salmuera. Después la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, que subsecuentemente se eliminó mediante filtración al vacío. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (1,5 mililitros). El compuesto 5 se aisló a partir de esta solución mediante HPLC en fase inversa como un sólido amarillo (35 miligramos, 38 por ciento).

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,16 (m, 2H), 7,68 (m, 3H), 7,49 (m 1H), 7,39 (m 1H), 7,24 (dd, $J = 2,1, 9,3$ Hz, 1H), 6,45 (m, 1H), 5,97 (m, 2H), 5,69 (s, 1H), 5,26 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,08 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,76 (dd, $J = 7,2, 14,1$ Hz, 1H), 2,43 (ddd, $J = 3,3, 10,5, 13,8$ Hz, 1H), 1,42-1,78(m, 8H), 1,34 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,34 (m, 1H), 1,15 (m, 1H), 1,04 (s, 9H).

5 ^{31}P RMN (121,4 MHz, CD_3OD) δ 41,2.

CL/EM = 733 ($\text{M}^+ + 1$), 755 ($\text{M}^+ + \text{Na}$).

Ejemplo 6: Preparación del Compuesto 6.



10 **Etapa 1.** Una solución del éster etílico del ácido (1-benciloxi-carbonil-amino-2-vinil-ciclopropil)-etil-fosfínico (104 miligramos, 0,308 milimoles) en ACN (7,7 mililitros) se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota TMSI (220 microlitros, 1,54 milimoles). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Después la reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota TMSI adicional (110 microlitros, 0,77 milimoles). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió gota a gota 2,6-lutidina (360 microlitros, 3,1 milimoles). Ésta fue seguida por adición de Et_3N (1 mililitro, 7,2 milimoles) y MeOH (4 mililitros). Después la reacción se concentró al vacío y el material bruto se utilizó directamente en la siguiente reacción.

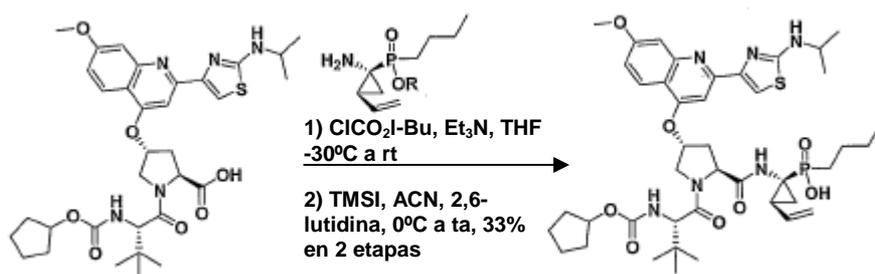
15 **Etapa 2.** Una solución del dipéptido (81 miligramos, 0,123 milimoles) en tetrahidrofurano (2 mililitros) se enfrió a -30 °C. A esta solución se le añadió Et_3N (34 microlitros, 0,246 milimoles), seguido por ClCO_2Et (18 microlitros, 0,185 milimoles). La reacción se agitó a una temperatura de entre -20 °C y -30 °C durante 30 minutos. Se agregaron a la reacción Et_3N adicional (34 microlitros, 0,246 milimoles) y ClCO_2Et (18 microlitros, 0,185 milimoles). La reacción se agitó durante 30 minutos adicionales a una temperatura de entre -20 °C y -30 °C. Se añadió gota a gota una solución del producto bruto de la etapa 1 en CH_2Cl_2 (2 mililitros), a -30 °C y la reacción se calentó a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{acuoso})}$ saturado. La fase orgánica se diluyó con EtOAc y se extrajo con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{acuoso})}$ saturado, H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó después sobre Na_2SO_4 , que subsecuentemente se eliminó mediante filtración al vacío. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (1,5 mililitros). El compuesto 6 se aisló a partir de esta solución mediante HPLC de fase inversa como un sólido amarillo (37 miligramos, 37 por ciento).

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,27 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 2,1, 9,3$ Hz, 1H), 5,97 (dt, $J = 6,9, 17,1$ Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,26 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,08 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,74 (dd, $J = 7,2, 14,1$ Hz, 1H), 2,43 (ddd, $J = 3,3, 10,5, 13,8$ Hz, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,54 (m, 8H), 1,34 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,34 (m, 2H), 1,15 (dt, $J = 7,8, 18,3$ Hz, 3H), 1,04 (s, 9H).

25 ^{31}P RMN (121,4 MHz, CDCl_3) δ 50,6.

CL/EM = 811 ($\text{M}^+ + 1$), 834 ($\text{M}^+ + \text{Na}$).

35 **Ejemplo 7: Preparación del Compuesto 7.**



Etapa 1. Una solución del éster etílico del ácido (1-benciloxi-carbonil-amino-2-vinil-ciclopropil)-butilfosfínico (364 miligramos, 0,996 milimoles) en ACN (25 mililitros) se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota TMSI (220 microlitros, 1,54 milimoles). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Después la reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota TMSI adicional (711 microlitros, 4,98 milimoles). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió gota a gota 2,6-lutidina (1 mililitro, 10,1 milimoles). Ésta fue seguida por la adición de Et_3N (1 mililitro, 7,2 milimoles) y MeOH (4 mililitros). La reacción se calentó a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. Las mezclas brutas se utilizaron directamente en la siguiente reacción.

Etapa 2. Una solución del dipéptido de partida (100 miligramos, 0,153 milimoles) en tetrahidrofurano (2 mililitros) se enfrió a -30 °C. A esta solución se le añadió Et_3N (32 microlitros, 0,23 milimoles), seguido por ClCO_2Et (22 microlitros, 0,23 milimoles). La reacción se agitó a una temperatura de entre -20 °C y -30 °C durante 30 minutos. Se agregaron a la reacción Et_3N adicional (32 microlitros, 0,23 milimoles) y ClCO_2Et (22 microlitros, 0,23 milimoles). La reacción se agitó durante 30 minutos adicionales a una temperatura de entre -20 °C y -30 °C. Se añadió gota a gota una solución del producto bruto de la etapa 1 en CH_2Cl_2 (2 mililitros) a -30 °C y la reacción se calentó a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl (acuoso) saturado. La fase orgánica se diluyó con EtOAc y se extrajo con NH_4Cl (acuoso) saturado, H_2O y salmuera. Después la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , que subsecuentemente se eliminó mediante filtración al vacío. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (1,5 mililitros). Se aisló una mezcla de los productos del acoplamiento mediante HPLC de fase inversa. Esta reacción se acoplamiento se repitió una vez más a la misma escala y las mezclas aisladas de los productos de ambas reacciones se combinaron.

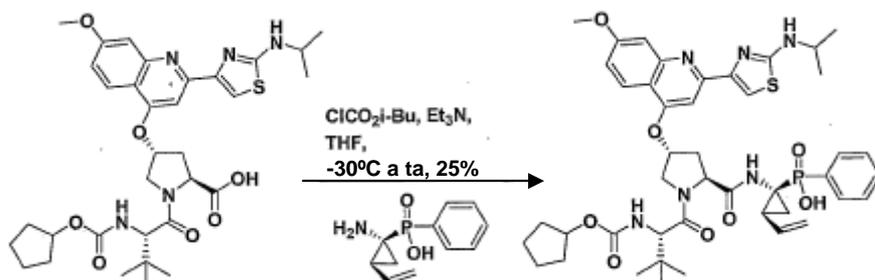
La mezcla de productos del acoplamiento se disolvió en ACN (5,4 mililitros) y luego se añadió 2,6-lutidina (149 microlitros, 1,29 milimoles). Esta solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota TMSI (184 microlitros, 1,29 milimoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se enfrió a 0 °C. Se agregaron 2,6-lutidina adicional (125 microlitros, 0,645 milimoles) y TMSI (92 microlitros, 0,645 milimoles) y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después la reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota Et_3N (1,5 mililitros, 20,4 milimoles), seguido por MeOH (5 mililitros). La reacción se evaporó al vacío y luego se disolvió en MeOH (1,5 mililitros). El compuesto 7 se aisló a partir de esta solución mediante HPLC de fase inversa como un sólido amarillo (86 miligramos, 33 por ciento en dos etapas).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,26 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H), 7,24 (dd, $J = 2,1$, 9 Hz, 1H), 5,93 (dt, $J = 9,6$, 19,5 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,11 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 4,95 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 4,70 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 4,62 (dd, $J = 7,2$, 9,3 Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,14 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,07 (dd, $J = 2,4$, 9,9 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,82 (dd, $J = 7,5$, 14,4 Hz, 1H), 2,45 (ddd, $J = 3,9$, 10,2, 14,1 Hz, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,40-1,80 (m, 13H), 1,34 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,14-1,32 (m, 3H), 1,01 (s, 9H), 0,86 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

^{31}P RMN (121,4 MHz, CDCl_3) δ 43,1.

CL/EM = 839 ($\text{M}^+ + 1$), 861 ($\text{M}^+ + \text{Na}$).

Ejemplo 8: Preparación del Compuesto 8.



Etapa 1. Una solución del éster etílico del ácido (1-benciloxi-carbonil-amino-2-vinil-ciclopropil)-fenil-fosfínico (150 miligramos, 0,389 milimoles) en ACN (10 mililitros) se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota PMSI (278 microlitros, 1,95 milimoles). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se agregaron gota a gota Et₃N (1,5 mililitros, 20,4 milimoles) y MeOH (5 mililitros). Después la reacción se concentró al vacío y el producto bruto se utilizó directamente en la siguiente reacción.

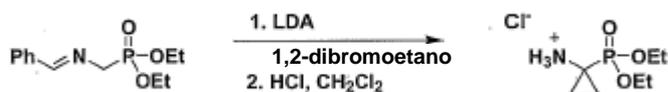
Etapa 2. Una solución del dipéptido (50 miligramos, 0,076 milimoles) en tetrahidrofurano (2 mililitros) se enfrió a -30 °C. A esta solución se le añadió Et₃N (16 microlitros, 0,114 milimoles), seguido por ClCO₂Et (15 microlitros, 0,114 milimoles). La reacción se agitó a una temperatura de entre -20 °C y -30 °C durante 30 minutos. Se agregaron a la reacción Et₃N adicional (16 microlitros, 0,114 milimoles) y ClCO₂Et (15 microlitros, 0,114 milimoles). La reacción se agitó durante 30 minutos adicionales a una temperatura de entre -20 °C y -30 °C. Se añadió gota a gota una solución del producto bruto de la etapa 1 en CH₂Cl₂ (2 mililitros) a -30 °C y la reacción se calentó a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl_(acuoso) saturado. La fase orgánica se diluyó con EtOAc y se extrajo con NH₄Cl_(acuoso) saturado, dH₂O y salmuera. La fase orgánica se secó después sobre Na₂SO₄, que subsecuentemente se eliminó mediante filtración al vacío. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (1,5 mililitros). El compuesto 8 se aisló a partir de esta solución mediante HPLC de fase inversa como un sólido amarillo (17 miligramos, 25 por ciento).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 6,97, 11,7 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,30 (dd, J = 2,1, 9 Hz, 1H), 6,14 (dt, J = 10,2, 19,5 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,22 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,55 (m, 2H), 4,40 (s, 1H), 4,18 (quint., J = 6,6 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (m, 4H), 5,60 (dd, J = 6,97 14,1 Hz, 1H), 2,23 (ddd, J = 3,67 10,2, 13,8 Hz, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,40-1,66 (m, 9H), 1,34 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,03 (s, 9H).

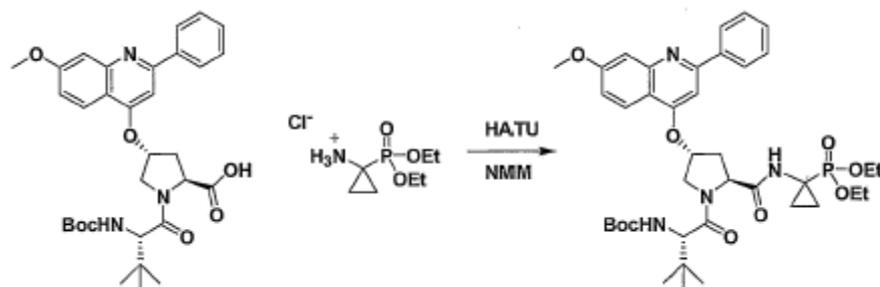
³¹P RMN (121,4 MHz, CDCl₃) δ 34,0.

CL/EM = 859 (M⁺+1), 881 (M⁺+Na).

Ejemplo 9: Preparación del Compuesto 9.

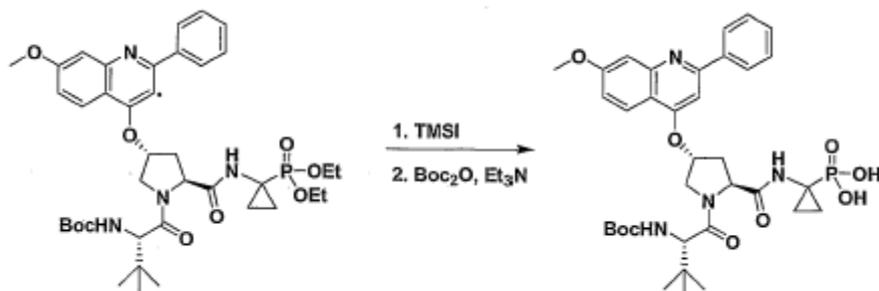


Etapa 1. Un matraz de fondo redondo de 100 mililitros se cargó con LDA (8,5 mililitros de una solución 1,8M, 15,3 milimoles) en tetrahidrofurano (35 mililitros) bajo argón. El matraz se enfrió a -78 °C y se añadió el imino-fosfonato (1,96 gramos, 7,67 milimoles). La mezcla se agitó durante 10 minutos y luego se añadió 1,2-dibromo-etano (3,95 mililitros, 46 milimoles). La reacción se agitó a -78 °C durante 6 horas, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Después la mezcla se concentró y se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con éter, se lavó con agua y luego se concentró para proporcionar 1,86 gramos del producto de la alquilación, el cual contenía aproximadamente el 50 por ciento de impurezas del imino-fosfonato sin reaccionar. Luego se absorbió la imina en dicloro-metano (25 mililitros) y HCl 1M (25 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con agua. Las capas acuosas se combinaron y se concentraron para eliminar el agua y proporcionar la sal de HCl deseada (1,27 gramos que contiene aproximadamente el 50 por ciento de impurezas del amino-fosfonato insustituido).



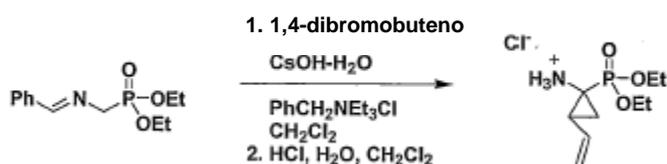
Etapa 2. En un matraz de fondo redondo de 50 mililitros, se colocó el ácido carboxílico del dipéptido (1,13 gramos, 1,96 milimoles), el amino-fosfonato de la etapa 1 (0,436 gramos, 1,90 milimoles) y HATU (1,04

gramos, 2,74 milimoles) en dicloro-metano (20 mililitros). La reacción se agitó a temperatura ambiente y se añadió NMM (0,65 mililitros, 5,88 milimoles). La mezcla se agitó durante 12 horas y luego se añadió agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y luego se secó y se concentró. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (EtOAc/hexano), para proporcionar el producto deseado, el cual también contenía una impureza del producto de amino-fosfonato insustituido. Esta impureza se eliminó llevando a cabo la cromatografía por evaporación instantánea, utilizando el 24 por ciento de CH₂Cl₂/38 por ciento de EtOAc (38 por ciento de acetona como eluyente, para proporcionar el producto deseado en un rendimiento del 30 por ciento.

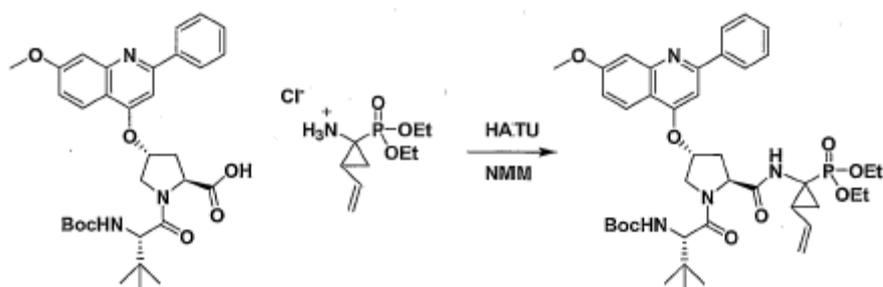


Etapa 3. El fosfonato de dietilo de la etapa 2 (27 miligramos, 0,036 milimoles) se destiló azeotrópicamente con tolueno tres veces y luego se absorbió en acetonitrilo (2 mililitros). Después se añadió TMSI (0,02 mililitros, 0,144 milimoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se agregaron otros 0,02 mililitros de TMSI y la reacción se agitó durante 1 hora adicional. Luego la mezcla se concentró y se destiló azeotrópicamente tres veces con tolueno. La mezcla de reacción bruta se absorbió después en dicloro-metano (1 mililitro) y anhídrido de Boc (40 miligramos, 0,180 milimoles) y se añadió trietilamina (0,035 mililitros, 0,252 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró. La reacción se purificó mediante HPLC, para proporcionar el compuesto 9 deseado (8 miligramos, 31 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,05 (s, 9H), 1,19 (s, 9H), 1,28 (m, 3H), 2,5 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,12 (m, 2H), 4,7 (m, 2H), 5,82 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 8,08 (m, 2H), 8,38 (d, 1H).

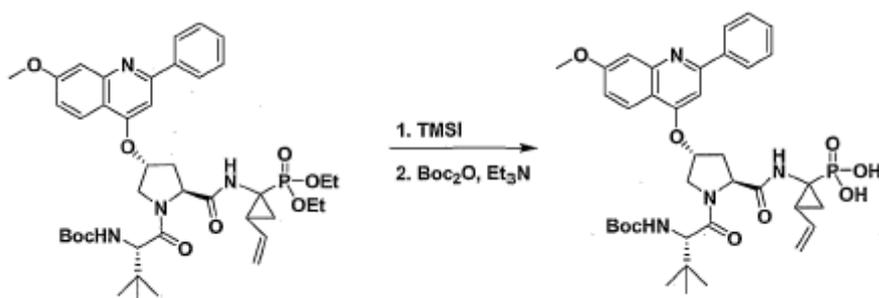
Ejemplo 10: Preparación del Compuesto 10.



Etapa 1. En un matraz de fondo redondo de dos bocas, de 1 litro, se colocaron imino-fosfonato (10 gramos, 39,2 milimoles), 1,4-dibromo-buteno (20 gramos, 96 milimoles) y cloruro de bencil-trietil-amonio (892 miligramos, 3,92 milimoles) en dicloro-metano (400 mililitros). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días hasta completarse, como fue observado mediante TLC. Luego la reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea, para proporcionar el producto de alquilación deseado (5,4 gramos, 17,6 milimoles). Este producto de la alquilación (1,50 gramos, 4,88 milimoles) se absorbió después en dicloro-metano (30 mililitros) y se añadió HCl 1M (30 mililitros). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego se añadió éter (60 mililitros) y se separaron las capas. La capa orgánica se extrajo con agua y los extractos acuosos se combinaron y se concentraron para proporcionar la sal de amino-fosfonato deseada (1,07 gramos, 4,46 milimoles).

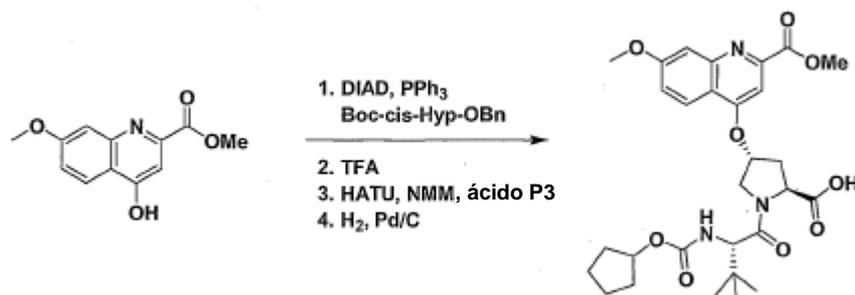


- Etapa 2.** En un matraz de fondo redondo de 50 mililitros, se colocaron ácido carboxílico del dipéptido (1,2 gramos, 2,08 milimoles), amino-fosfonato (0,455 gramos, 2,08 milimoles) y HATU (1,011 gramos, 2,91 milimoles) en dicloro-metano (30 mililitros). La reacción se agitó a temperatura ambiente y se añadió NMM (1,2 mililitros, 10,4 milimoles). La mezcla se agitó durante 12 horas y luego se añadió agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y luego se secó y se concentró. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (EtOAc/hexano) para proporcionar el producto deseado.



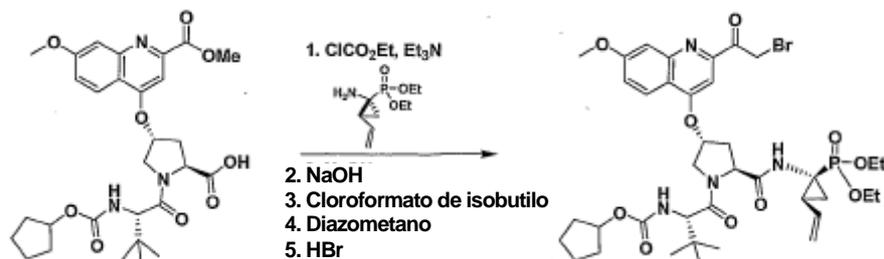
- Etapa 3.** El fosfonato de dietilo (41 miligramos, 0,052 milimoles) se destiló azeotrópicamente con tolueno y luego se absorbió en acetonitrilo (2 mililitros). Después se añadió TMSI (0,03 mililitros, 0,21 milimoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego la mezcla se concentró y se destiló azeotrópicamente tres veces con tolueno. La mezcla de reacción bruta se absorbió después en dicloro-metano (1 mililitro) y anhídrido de Boc (57 miligramos, 0,26 milimoles) y se añadió trietil-amina (0,050 mililitros, 0,37 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró. La reacción se purificó mediante HPLC, para proporcionar el compuesto 10 deseado (14 miligramos, 0,019 milimoles). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 0,94 (s, 9H), 1,08 (m, 9H), 2,42 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,03 (m, 2H), 4,59 (m, 2H), 4,98 (d, 1H), 5,19 (d, 1H), 5,74 (s ancho, 1H), 5,9 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,98 (m, 2H), 8,28 (d, 1H).

Ejemplo 11. Preparación del Compuesto 11.

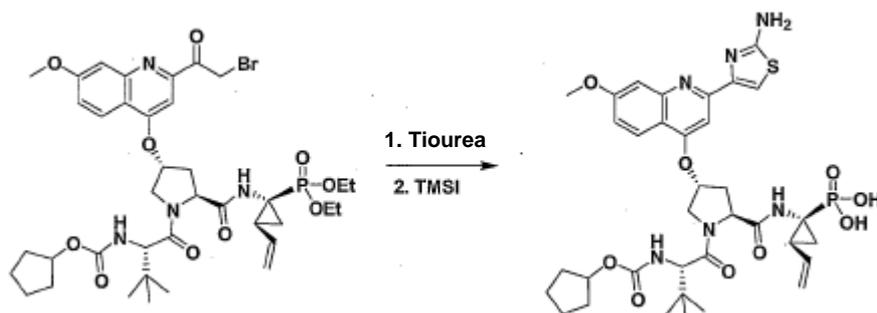


- Etapa 1.** La quinolina (2,33 gramos, 10 milimoles) y el bencil-éster de Boc-*cis*-hidroxi-prolina (3,6 gramos, 11 milimoles) se absorbieron en tetrahydrofurano (100 mililitros). A esta mezcla se le agregaron DIAD (4,3 mililitros, 22 milimoles) y trifenil-fosfina (5,8 gramos, 22 milimoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea para proporcionar el producto de Mitsunobu (1,66 gramos, 30 por ciento). Esta Boc-amina (3,1 milimoles) se absorbió en dicloro-metano (30 mililitros) y se trató con ácido trifluoro-acético (30 mililitros). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró y se destiló azeotrópicamente con tolueno (50 mililitros, tres veces). El residuo se absorbió después en dicloro-metano. Se agregaron HATU (1,65 gramos, 4,35 milimoles), NMM (1,02 mililitros, 9,3 milimoles) y el ácido carboxílico P3 (0,83 gramos, 3,41 milimoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después la mezcla se concentró y

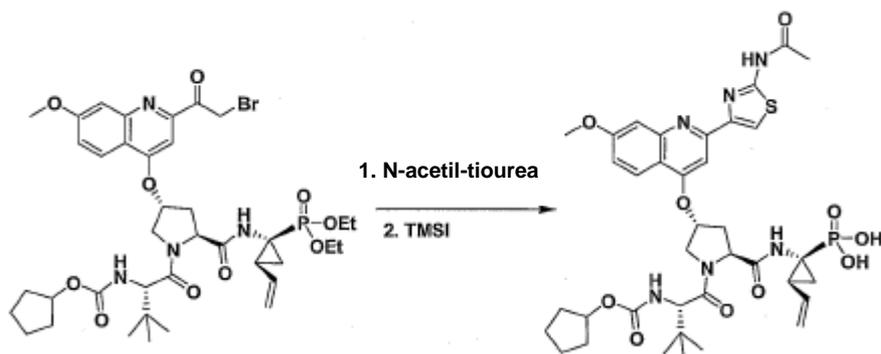
se purificó por medio de cromatografía por evaporación instantánea para proporcionar el dipéptido (1,71 gramos, 83 por ciento). Luego se absorbió el bencil-éster en metanol y acetato de etilo (10 mililitros de cada uno). Se añadió paladio sobre carbón (250 miligramos) y la mezcla se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 1,5 horas. Después la mezcla se filtró y se concentró para proporcionar el ácido carboxílico 32 deseado (1,2 gramos, 81 por ciento).



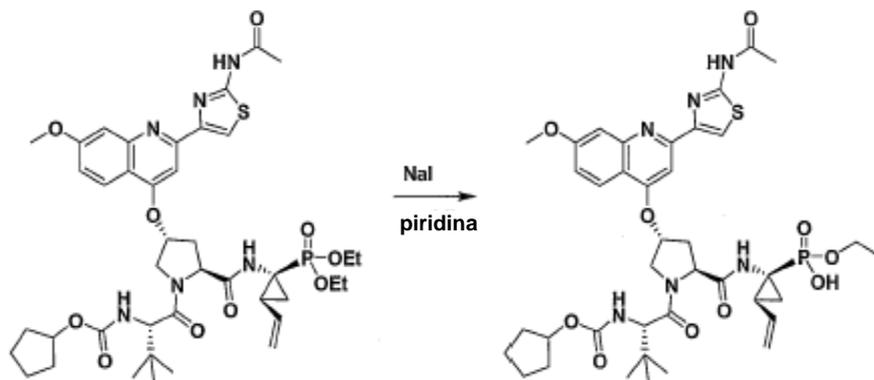
Etapa 2. El ácido carboxílico de dipéptido 32 (2 gramos, 3,5 milimoles) se absorbió en tetrahidrofurano (35 mililitros) y se enfrió a -40 °C. Se agregaron trietil-amina (0,98 mililitros, 7,0 milimoles) y cloroformato de etilo (0,67 mililitros, 7,0 milimoles). La reacción se monitoreó mediante CL/EM para determinar la desaparición del material de partida. Después se añadió el amino-fosfonato 33 (844 miligramos, 3,85 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros) y la reacción se calentó a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea, para proporcionar el tripéptido (2,1 gramos, 78 por ciento). El éster metílico se absorbió en tetrahidrofurano (30 mililitros), MeOH (10 mililitros) y agua (10 mililitros) y se enfrió a 0 °C. Se añadió NaOH (54 mililitros de una solución 1M) y la mezcla se monitoreó para determinar la desaparición del material de partida. Luego la reacción se diluyó con agua y el pH se ajustó a 2 utilizando HCl 1M. Después la mezcla se extrajo con EtOAc y se concentró para proporcionar el ácido carboxílico (2,0 gramos, 98 por ciento). El ácido carboxílico (2 gramos, 2,6 milimoles) se absorbió en tetrahidrofurano a 0 °C y se agregaron trietil-amina (0,4 mililitros, 2,9 milimoles) y cloroformato de isobutilo (0,38 mililitros, 2,9 milimoles). La reacción se agitó durante 40 minutos. Se añadió diazometano (5,2 milimoles) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ y salmuera, luego se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea, para proporcionar la diazocetona (1,12 gramos, 43 por ciento). La diazocetona (500 miligramos, 0,64 milimoles) se absorbió en tetrahidrofurano (10 mililitros) y se enfrió a 0 °C. Se añadió HBr (0,41 mililitros de HBr al 48 por ciento) y la reacción se monitoreó mediante CL/EM. Después de 1 hora, la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con NaHCO₃, se secó y se concentró, para proporcionar el intermedio de α-bromo-cetona (490 miligramos, 92 por ciento).



Etapa 3. La α-bromo-cetona (173 miligramos, 0,2 milimoles) se absorbió en isopropanol (3 mililitros) y se añadió tiourea (32 miligramos, 0,42 milimoles). La reacción se calentó a 75 °C durante 1 hora, se enfrió y se concentró. El residuo se absorbió en acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera y luego se concentró para proporcionar el amino-tiazol (141 miligramos, 84 por ciento). Este fosfonato de dietilo se absorbió después en CH₃CN (5 mililitros) y se añadió 2,6-lutidina (58 miligramos, 0,55 milimoles). Se añadió TMSI (0,078 mililitros, 0,55 milimoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después la reacción se inactivó con TEA, seguida por metanol. Luego la mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto 11 (48,8 miligramos, 71 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,02 (s, 9H), 1,26-1,48 (m, 15H), 2,06 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 3,35 (s, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,91 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,95 (m, 1H), 6,72 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,61 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 9,6 Hz). ³¹P RMN (300 MHz) δ 20,42. CL/EM: 757 (M+1).

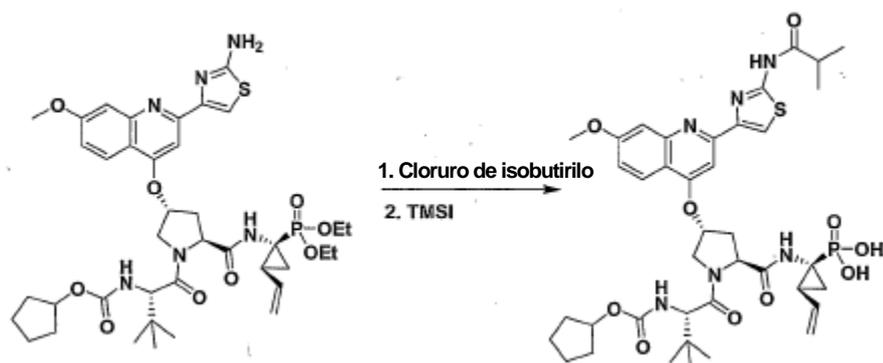
Ejemplo 12: Preparación del Compuesto 12.

El intermedio de α -bromo-cetona del ejemplo 11 (173 miligramos, 0,2 milimoles) se absorbió en isopropanol (3 mililitros) y se añadió acetil-tiourea (49 miligramos, 0,42 milimoles). La reacción se calentó a 75 °C durante 1 hora, se enfrió y se concentró. El residuo se absorbió en acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera y luego se concentró para proporcionar el acetil-amino-tiazol (160 miligramos, 90 por ciento). Este intermedio de fosfonato de dietilo (80 miligramos) se absorbió después en CH_3CN (5 mililitros) y se añadió 2,6-lutidina (58 miligramos, 0,55 milimoles). Se añadió TMSI (0,078 mililitros, 0,55 milimoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después la reacción se inactivó con TEA, seguida por metanol. Luego la mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC, para proporcionar el compuesto 12 (45,9 miligramos, 64 por ciento). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1,02 (m, 11H), 1,25-1,72 (m, 15H), 2,08 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 3,2 (m, 4H), 4,15 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,68 (m, 1H), 5,08 (d, 1H J = 9,9 Hz), 5,23 (d, 1H, J = 17 Hz), 5,81 (s, 1H), 5,98 (m, 1H), 7,33 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,64 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 8,63 (s, 1H). ^{31}P RMN (300 MHz) δ 20,30. CL/EM: 799 (M+1).

Ejemplo 13. Preparación del Compuesto 13.

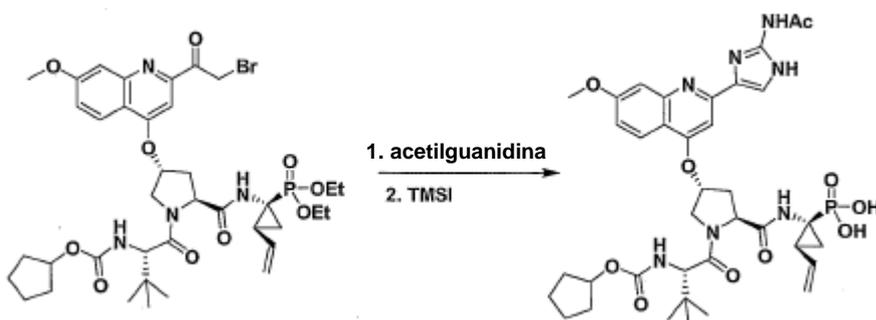
El intermedio de fosfonato de dietilo del ejemplo 12 (80 miligramos, 0,09 milimoles) se absorbió en piridina (5 mililitros) y se añadió NaI (67 miligramos, 0,45 milimoles). La reacción se calentó a 95 °C hasta completarse después de 8 horas. Luego la reacción se concentró y el residuo se absorbió en EtOAc. Los orgánicos se lavaron con HCl 1M, se secaron, se concentraron y se purificaron mediante HPLC, para proporcionar el compuesto 13 (36 miligramos, 48 por ciento). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1,05 (m, 9H), 1,26-1,61 (m, 14H), 2,11 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 3,10 (s, 1H), 3,98-4,18 (m, 6H), 4,41 (s, 1H), 4,66 (m, 2H), 5,08 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 5,26 (d, 1H, J = 17,4 Hz), 5,80 (s, 1H), 5,97 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H, J = 9,6 Hz, 2 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,86 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, 9,3 Hz), 8,63 (s, 1H). ^{31}P RMN (300 MHz) δ 21,54. CL/EM: 827 (M+1).

Ejemplo 14: Preparación del Compuesto 14.



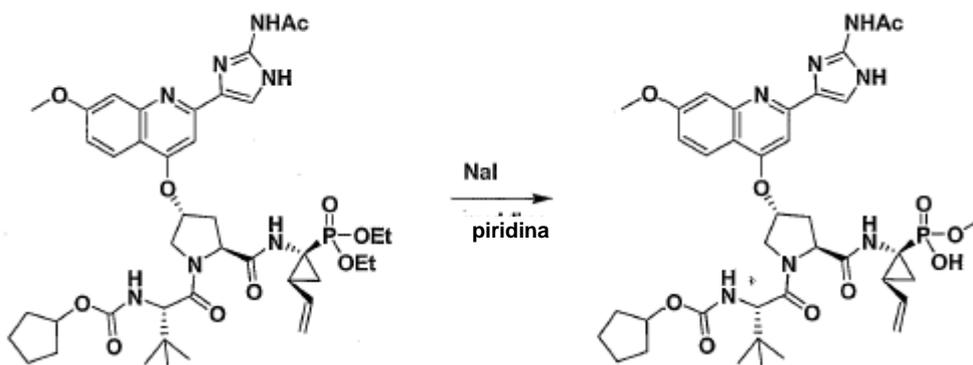
El intermedio de amino-tiazol del ejemplo 11 (152 miligramos, 0,19 milimoles) se absorbió en dicloro-metano (3 mililitros) y se enfrió a 0 °C. Se agregaron trietil-amina (21 miligramos, 0,21 milimoles) y cloruro de isobutirilo (22 miligramos, 0,21 milimoles). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se diluyó con dicloro-metano, se lavó con NaHCO₃ y salmuera, se concentró y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea, para proporcionar el producto deseado (67 miligramos, 52 por ciento). El fosfonato de dietilo (77 miligramos, 0,087 milimoles) se absorbió en CH₃CN. Se agregaron 2,6-lutidina (56 miligramos, 0,52 milimoles) y TMSI (105 miligramos, 0,52 milimoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se inactivó con trietil-amina y metanol. La mezcla se concentró después y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto 14 deseado (38,9 miligramos, 54 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,02 (s, 11H), 1,20-1,73 (m, 16H), 2,08 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,67 (m, 2H), 5,07 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 5,23 (d, 1H, J = 18,2 Hz), 5,81 (s, 1H), 5,99 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H, J = 9,4Hz, 2,3 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,85 (s, 1H), 8,3 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 8,63 (s, 1H). ³¹P RMN (300 MHz) δ 20,39. CL/EM: 827 (M+1).

15 **Ejemplo 15:** Preparación del Compuesto 15.



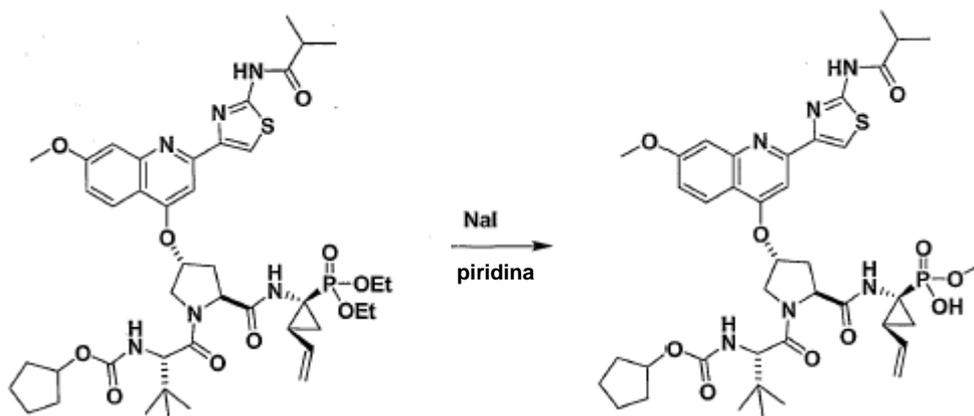
La l-acetil-guanidina (92 miligramos, 0,91 milimoles) se absorbió en dimetil-formamida (1 mililitro). Se añadió la bromo-cetona del ejemplo 11 (254 miligramos, 0,30 milimoles) en dimetil-formamida (1 mililitro). Esta reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 5 días y luego se concentró y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (MeOH:EtOAc) para proporcionar el acetil-amida-imidazol (146 miligramos, 57 por ciento). Este fosfonato de dietilo (131 miligramos, 0,16 milimoles) se absorbió después en CH₃CN (9 mililitros). Se agregaron 2,6-lutidina (0,1 mililitros, 0,94 milimoles) y TMSI (0,13 mililitros, 0,94 milimoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después la reacción se inactivó con trietil-amina, seguida por metanol y luego se concentró y se purificó mediante HPLC para proporcionar el diácido 15 deseado (19,5 miligramos, 16 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,02 (s, 12H), 1,22-1,78 (m, 14H), 2,08 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 4,02-4,09 (m, 6H), 4,45 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 5,07 (d, 1H, J = 10,6 Hz), 5,25 (d, 1H, J = 17,2 Hz), 5,5,72 (s, 1H), 5,95 (m, 1H), 7,30 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,65 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 8,29 (s, 1H). ³¹P RMN δ 20,67. CL/EM: 782.

30 **Ejemplo 16:** Preparación del Compuesto 16.



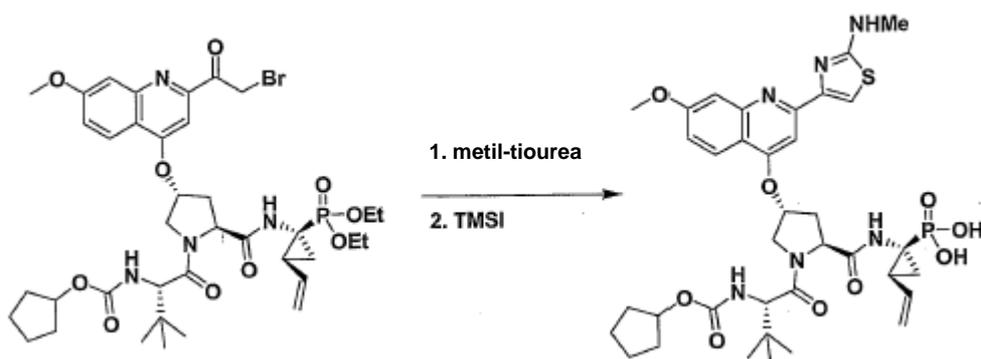
5 El fosfonato de dietilo del ejemplo 15 (95 miligramos, 0,11 milimoles) se absorbió en piridina (5 mililitros) y se
añadió en NaI (85 miligramos, 0,57 milimoles). La reacción se calentó a 95 °C hasta completarse después de
8 horas. Después la reacción se concentró y el residuo se absorbió en EtOAc. Los orgánicos se lavaron con
HCl 1M, se secaron, se concentraron y se purificaron mediante HPLC, para proporcionar el monoácido 16
10 (17,5 miligramos, 19 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,05 (s, 12H), 1,26-1,62 (m, 15H), 2,11 (m,
1H), 2,24 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 3,98-4,19 (m, 8H), 4,45 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 5,09 (d, 1H, J =
11,7 Hz), 5,26 (d, 1H, J = 16Hz), 5,71 (s, 1H), 5,98 (m, 1H), 7,28 (dd, 1H, J = 9,3 Hz, 2,4 Hz), 7,49 (d, 1H, J =
2,4 Hz), 7,66 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 9 Hz), 8,32 (s, 1H). ³¹P RMN (300 MHz) δ 21,66. CL/EM: 810 (M+1).

Ejemplo 17: Preparación del Compuesto 17.



15 El fosfonato de dietilo del ejemplo 14 (100 miligramos, 0,11 milimoles) se absorbió en piridina (5 mililitros) y se
añadió NaI (85 miligramos, 0,57 milimoles). La reacción se calentó a 95 °C hasta completarse después de 8
horas. La reacción se concentró y el residuo se absorbió en EtOAc. Los orgánicos se lavaron con HCl 1M, se
secaron, se concentraron y se purificaron mediante HPLC, para proporcionar el monoácido 17 (28 miligramos,
29 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,05 (m, 12H), 1,15-1,61 (m, 17H), 2,11 (m, 1H), 2,51 (m, 1H),
2,82 (m, 2H), 3,31 (m, 1H), 4,06-4,17 (m, 7H), 4,41 (s, 1H), 4,64 (m, 2H), 5,09 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 5,25 (d, 1H,
J = 17 Hz), 5,8 (s, 1H), 5,97 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H, J = 9,3 Hz, 2,1 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,87 (s, 1H),
20 8,32 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 8,63 (s, 1H). ³¹P δ 21,58. CL/EM: 855 (M+1).

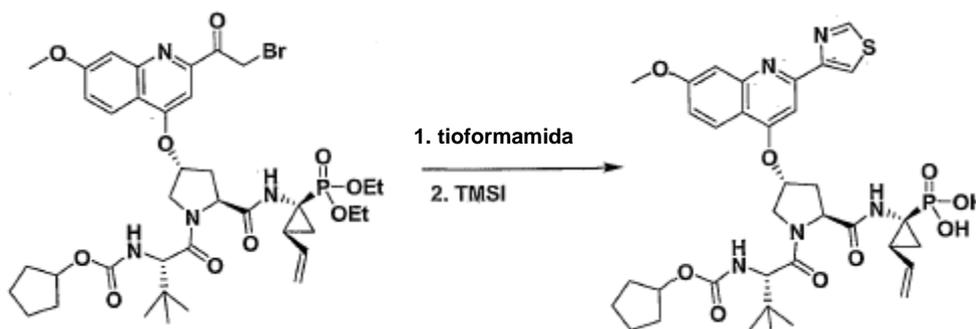
Ejemplo 18: Preparación del Compuesto 18.



La α -bromo-cetona del ejemplo 11 (135 miligramos, 0,16 milimoles) se absorbió en isopropanol (3 mililitros) y se añadió la metil-tiourea (29 miligramos, 0,32 milimoles). La reacción se calentó a 75 °C durante 1 hora, se enfrió y se concentró. El residuo se absorbió en acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera y luego se concentró para proporcionar el metil-amina-tiazol (121 miligramos, 90 por ciento). Este fosfonato de dietilo (100 miligramos) se absorbió después en CH_3CN (5 mililitros) y se añadió 2,6-lutidina (78 miligramos, 0,73 milimoles). Se añadió TMSI (0,1 mililitros, 0,73 milimoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego la reacción se inactivó con trietil-amina, seguida por metanol. Después la mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC para proporcionar el diácido 18 (60,5 miligramos, 65 por ciento).

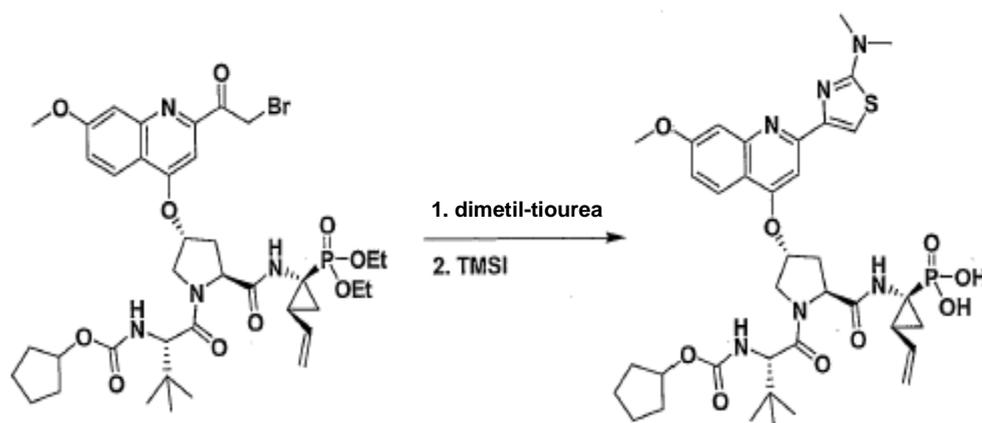
^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1,02 (s, 9H), 1,29-1,65 (m, 10H), 2,08 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 4,08-4,16 (m, 5H), 4,45 (s, 1H), 4,67 (m, 2H), 5,08 (d, 1H, $J = 10,4$ Hz), 5,25 (d, 1H, $J = 17$ Hz), 5,78 (s, 1H), 5,97 (m, 1H), 7,32 (dd, 1H, $J = 9,2$ Hz, 2,4 Hz), 7,75 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz). ^{31}P RMN (300 MHz) δ 20,65. CL/EM: 771 (M+1).

15 **Ejemplo 19:** Preparación del Compuesto 19.



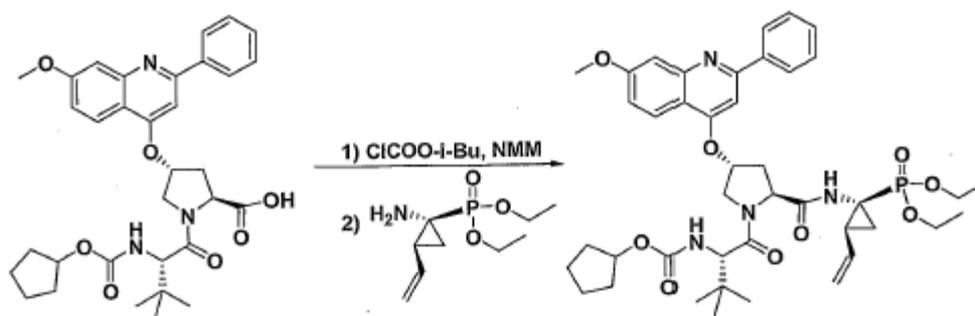
La α -bromo-cetona (135 miligramos, 0,16 milimoles) se absorbió en isopropanol (3 mililitros) y se añadió tioformamida (20 miligramos, 0,32 milimoles). La reacción se calentó a 79 °C durante 1 hora, se enfrió y se concentró. El residuo se absorbió en acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera y luego se concentró para proporcionar el tiazol (115 miligramos, 89 por ciento). Este fosfonato de dietilo (100 miligramos) se absorbió después en CH_3CN (5 mililitros) y se añadió 2,6-lutidina (80 miligramos, 0,75 milimoles). Se añadió TMSI (0,1 mililitros, 0,75 milimoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después la reacción se inactivó con trietil-amina, seguida por metanol. Luego la mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC, para proporcionar el compuesto 19 (42 miligramos, 45 por ciento). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1,02 (s, 10H), 1,04-1,61 (m, 10H), 2,07 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 4,06-4,15 (m, 6H), 4,40 (s, 1H), 4,70 (m, 2H), 5,08 (d, 1H, $J = 11,9$ Hz), 5,25 (d, 1H, $J = 17,2$ Hz), 5,84 (m, 1H), 5,97 (m, 1H), 7,37 (dd, 1H, $J = 9,3$ Hz, 2,3 Hz), 7,73 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 7,97 (s, 1H), 8,33 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 9,13 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 9,36 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz). ^{31}P RMN (300 MHz) δ 20,66. CL/EM: 742 (M+1).

Ejemplo 20: Preparación del Compuesto 20.



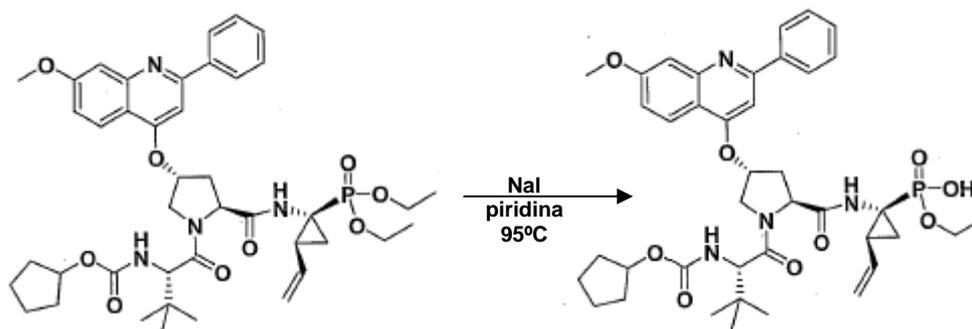
La α -bromo-cetona (149 miligramos, 0,18 milimoles) se absorbió en isopropanol (3 mililitros) y se añadió N,N-dimetil-tiourea (37 miligramos, 0,36 milimoles). La reacción se calentó a 75 °C durante 1 hora, se enfrió y se concentró. El residuo se absorbió en acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera y luego se concentró para proporcionar el dimetil-amino-tiazol (135 miligramos, 90 por ciento). Este fosfonato de dietilo (115 miligramos) se absorbió después en CH₃CN (5 mililitros) y se añadió 2,6-lutidina (88 miligramos, 0,82 milimoles). Se añadió TMSI (0,12 mililitros, 0,82 milimoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después la reacción se inactivó con trietil-amina, seguida por metanol. Luego la mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC para proporcionar el diácido 20 (53 miligramos, 49 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,03 (s, 9H), 1,32-1,60 (m, 9H), 2,07 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 4,11-4,17 (m, 5H), 4,60 (m, 1H), 4,67 (m, 2H), 5,06-5,31 (m, 2H), 5,80 (m, 1H), 5,97 (m, 1H), 7,31 (dd, 1H, J = 9 Hz, 2,2 Hz), 7,74 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,24 (s, 1H). ³¹P RMN (300 MHz) δ 20,49. CL/EM: 785 (M+1).

Ejemplo 21. Preparación del Compuesto 21.



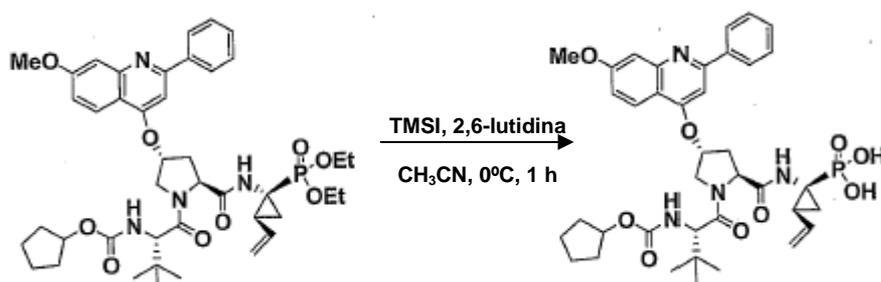
La sal de tartrato de dibenzoílo (4,053 gramos, 7,80 milimoles) del amino-fosfonato se disolvió en una mezcla de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (45 mililitros) y salmuera (45 mililitros). Después de que se extrajo la amina libre con dicloro-metano (45 mililitros, dos veces), los extractos se lavaron con una mezcla de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (45 mililitros) y salmuera (45 mililitros), seguida por salmuera (30 mililitros), se secó (MgSO₄) y se concentró para obtener 1,63 gramos (recuperación del 95 por ciento) de la amina libre.

Una solución de 2,80 gramos (4,75 milimoles) del reactivo de dipéptido y 0,65 mililitros (5,91 milimoles) de N-metil-morfolina en tetrahidrofurano (50 mililitros), se agitó en un baño de hielo-sal a medida que se agregaban gota a gota 0,70 mililitros, 5,40 milimoles) de clorofornato de isobutilo. Después de 30 minutos, se añadió mediante una cánula una solución de 1,25 gramos (5,70 milimoles) de la amina libre en tetrahidrofurano (5 mililitros). La mezcla resultante se agitó en el baño de hielo-sal durante 1 hora y se almacenó en un congelador durante la noche. La mezcla resultante se concentró y el residuo se disolvió en ácido cítrico al 5 por ciento (50 mililitros), antes de extraer el producto con acetato de etilo (70 mililitros, dos veces). Los extractos se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 mililitros), se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía utilizando una columna de 120 gramos de gel de sílice, usando una combi-flash mediante elución en gradiente con acetato de etilo-hexano (1:1) hasta acetato de etilo (100 por ciento), para obtener 2,08 gramos (56 por ciento): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,01-8,09 (m, 3H), 7,46-7,56 (m, 3H), 7,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,36 (br, 1H), 7,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,99 (dt, J = 16,8 y 9,9 Hz, 1H), 5,26-5,42 (m, 2H), 5,08-5,15 (m, 1H), 4,88-5,03 (m, 2H), 4,76 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,47 (d ancho, J = 11,4 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,00-4,21 (m, 5H), 3,96 (s, 3H), 2,94 (dt, J = 14,1 y 5,7 Hz, 1H), 2,37-2,47 (m, 1H), 1,50-2,10 (m, 5H), 1,34-1,44 (m, 1H), 1,20-1,34 (m, 10H), 0,98-1,07 (m, 1H), 1,04 (s, 9H); ³¹P RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 22,74; CL/EM: 791 (M⁺ + 1).

Ejemplo 22: Preparación del Compuesto 22.

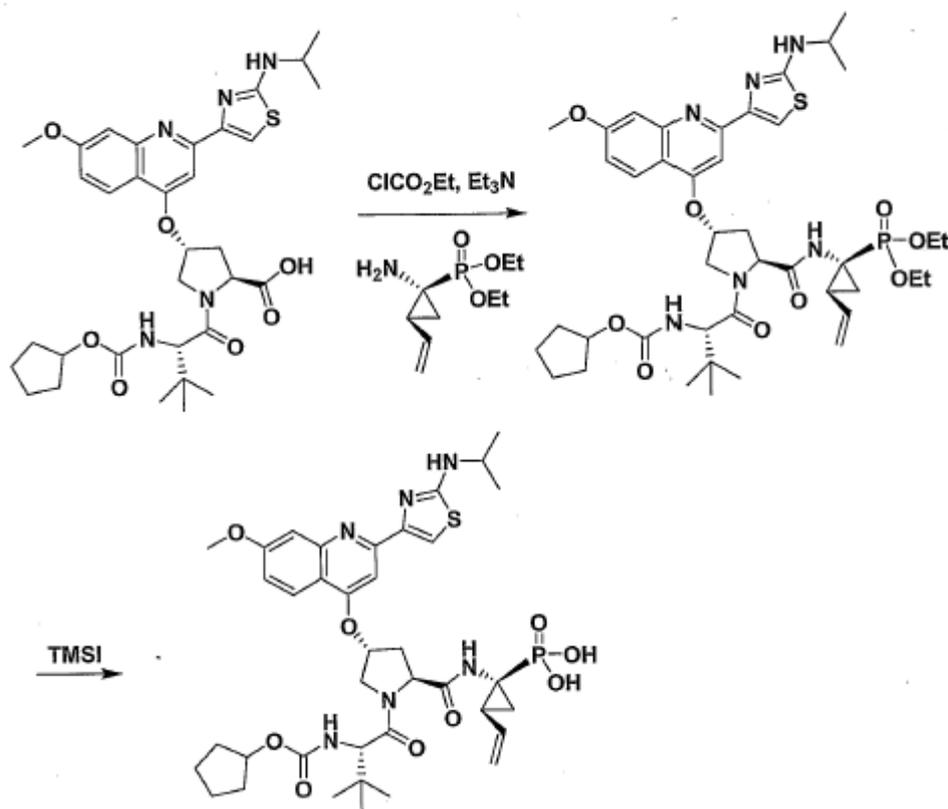
Véase el ejemplo 17.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,36 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,06-8,11 (m, 2H), 7,70-7,82 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 9,3 y 2,1 Hz, 1H), 5,98 (dt, J = 17,1 y 9,9 Hz, 1H), 5,83 (br, 1H), 5,25 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,62-4,72 (m, 2H), 4,45 (br, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,06-4,20 (m, 3H), 4,06 (s, 3H), 2,73-2,83 (m, 1H), 2,43-2,54 (m, 1H), 2,05-2,17 (m, 1H), 1,31-1,70 (m, 12H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,01-1,08 (m, 2H), 1,05 (s, 9H); ³¹P RMN (75 MHz, CD₃OD) δ 21,30; CL/EM: 763 (M⁺ + 1).

Ejemplo 23: Preparación del Compuesto 23.

A una solución del fosfonato de dietilo (3,60 gramos, 4,55 milimoles) en 30 mililitros de CH₃CN a 0 °C, se le agregaron yodo-trimetil-silano (3,24 mililitros, 22,78 milimoles) y 2,6-lutidina. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, se concentró y se co-evaporó con tolueno. El residuo se trató con metanol y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante Gilson (ácido trifluoro-acético al 0,1 por ciento/CH₃CN/H₂O), para dar el ácido fosfónico 23 (1,68 gramos, 50%) como un sólido blanco: ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,75 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,80 (s, amplia, 1H), 5,25 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 4,50 (s, amplia, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,80-1,40 (m, 12H), 1,00 (m, 9H); ³¹P RMN (CD₃OD) δ 20,10.

Ejemplo 24: Preparación del Compuesto 24.



El ácido carboxílico (2,24 gramos, 3,42 milimoles) se absorbió en tetrahidrofurano anhidro (30 mililitros) en un matraz de fondo redondo y se enfrió a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agregaron cloroformato de etilo (0,65 mililitros, 6,84 milimoles) y trietil-amina (1,4 mililitros, 10,26 milimoles) y la reacción se agitó manteniéndose la temperatura entre $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos. La desaparición del material de partida se monitoreó mediante CL/EM. El amino-fosfonato B (0,93 gramos, 4,25 milimoles) se añadió a tetrahidrofurano (5 mililitros) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó después con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea, para proporcionar el tripéptido (1,4 gramos, 48 por ciento). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1,05 (s, 9H), 1,33 (m, 15H), 1,50-1,62 (m, 8H), 2,15 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 4,04-4,24 (m, 10H), 4,42 (m, 1H), 4,63 (m, 2H), 5,13 (dd, 1H, $J = 10,5\text{ Hz}$, 1,5 Hz), 5,30 (dd, 1H, $J = 17\text{ Hz}$, 1,5Hz), 5,77 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 7,31 (dd, 1H, $J = 9\text{ Hz}$, 2,2 Hz), 7,75 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, $J = 9,3\text{ Hz}$), 8,54 (s, 1H). ^{31}P RMN (CD_3OD , 300 MHz) δ 23,39. CL/EM: 856 ($\text{M}+1$).

A una solución del tripéptido (50 miligramos, 0,059 milimoles) en 1 mililitro de piridina, se le añadió una porción de NaI (45 miligramos, 0,029 milimoles). La mezcla de la solución se agitó a $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. Después se añadió la segunda porción de NaI (45 miligramos, 0,029 milimoles) y la mezcla de reacción se agitó a $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante otras 6 horas. La mezcla se concentró al vacío utilizando una bomba de alto vacío a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agregaron 3 gotas de una solución 1M de HCl. La mezcla bruta se disolvió en 1 mililitro de MeOH. La mezcla se concentró al vacío, se disolvió en 1 mililitro de MeOH y se purificó mediante HPLC de fase inversa (eluido con del 10 por ciento al 75 por ciento de $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) para dar el 24 como un sólido amarillo (18 miligramos, 37 por ciento). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,27 (d, $J = 9,1\text{ Hz}$, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,33 (dd, $J = 9,2$, 2,7 Hz, 1H), 6,05-5,90 (m, 1H), 5,76 (bs, 1H), 5,25 (d, $J = 18\text{ Hz}$, 1H), 5,08 (d, $J = 11,9\text{ Hz}$, 1H), 4,73-4,60 (m, 2H), 4,50-4,40 (m, 1H), 4,25-4,05 (m, 4H), 4,04 (s, 3H), 2,82-2,75 (m, 1H), 2,58-2,40 (m, 1H), 2,20-2,00 (m, 1H), 1,70-1,40 (m, 9H), 1,34 (d, $J = 6,4\text{ Hz}$, 6H), 1,28 (t, $J = 7,0\text{ Hz}$, 3H), 1,05 (s, 9H), 0,97 (s, 1H). ^{31}P RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 21,3. CL/EM: 827 ($\text{M}^+ + 1$).

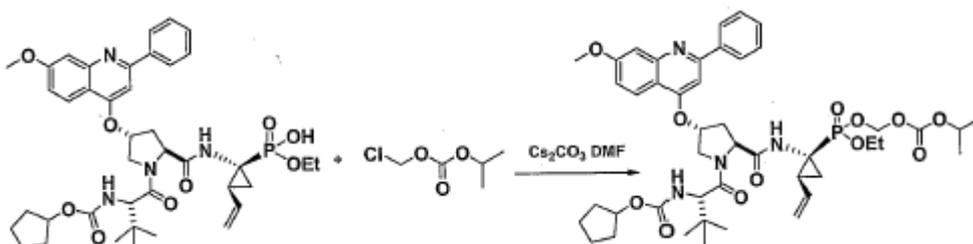
Ejemplo 25: Preparación del Compuesto 25.

El fosfonato de dietilo del ejemplo 24 (380 miligramos, 0,45 milimoles) se absorbió en acetonitrilo (5 mililitros) y se trató con TMSI (0,32 mililitros, 2,23 milimoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se monitoreó mediante CL/EM. Luego se añadió 2,6-lutidina (1,5 mililitros), seguida por metanol (2 mililitros). La mezcla se concentró y se evaporó con tolueno (20 mililitros, tres veces). El residuo se purificó después mediante HPLC, para proporcionar el diácido 25 (240 miligramos, 67 por ciento). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1,04 (s, 9H), 1,34 (d, 6H, $J = 6,3\text{Hz}$), 1,37-1,62 (m, 11H), 2,05 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,77 (m, 1H),

4,04 (s, 3H), 4,09-4,19 (m, 3H), 4,46 (m, 1H), 4,65 (m, 2H), 5,05 (dd, 1H, J = 10,2 Hz, 1,5 Hz), 5,21 (dd, 1H, J = 17 Hz, J = 1,5 Hz), 5,76 (m, 1H), 6,00 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H, J = 9 Hz, 2,2 Hz), 7,74 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 9,6 Hz). ^{31}P RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 20,03. CL/EM: 799 (M+1).

Ejemplo 26: Preparación del Compuesto 26.

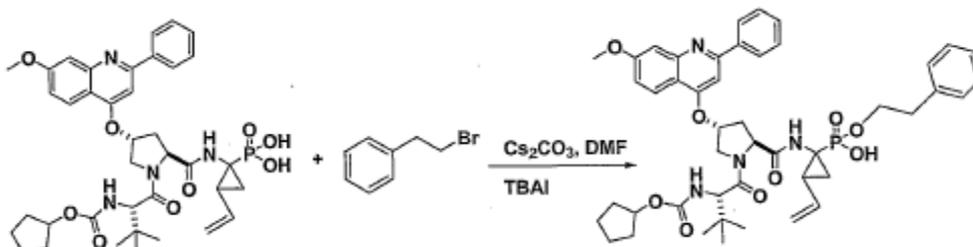
5



El precursor de mono-ácido del compuesto 22 (200 miligramos, 0,262 milimoles) se suspendió en 6 mililitros de dimetil-formamida bajo N_2 . Se agregaron Cs_2CO_3 (427 miligramos, 1,31 milimoles), seguido por carbonato de cloro-metil-isopropilo (199 miligramos, 1,31 milimoles) y yoduro de tetrabutil-amonio (TBAI) (9,6 miligramos, 0,026 milimoles). La solución se calentó a 55 °C durante 2 horas. La solución se concentró y se purificó usando una HPLC Gilson de Fase Inversa, para dar el compuesto 26 (30 miligramos, 13 por ciento) como un sólido amarillo claro. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,10 (m, 3H), 7,59 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,90 (m, 1H), 5,60 (m, 3H), 5,30 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H) 4,78 (m, 3H), 4,58 (m, 2H), 4,30 (m, 3H), 4,20 (q, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,62 (m, 2H) 1,50 (m, 2H) 1,40 (t, 3H), 1,3-1,2 (m, 6H), 1,05 (s, 9H). ^{31}P (75 MHz, CD_3OD): δ 22,843, 22,717 (diaestereómeros).

15

Ejemplo 27: Preparación del Compuesto 27.



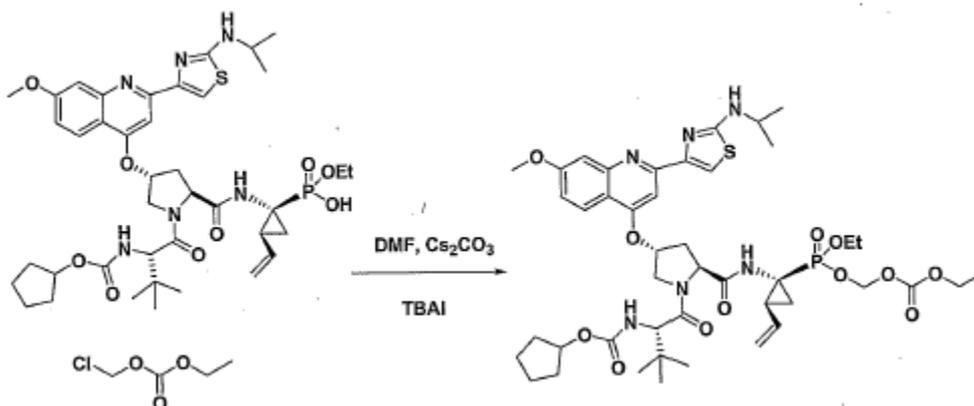
20

El diácido del compuesto 23 (22,8 miligramos, 0,03 milimoles) se suspendió en 1 mililitro de dimetil-formamida bajo N_2 . Se agregaron Cs_2CO_3 (17 miligramos, 0,05 milimoles), yoduro de tetrabutil-amonio (TBAI) (5 miligramos, 0,015 milimoles) y (2-bromo-etil)-benceno (7 microlitros, 0,05 milimoles) y la solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadió (2-bromo-etil)-benceno (35 microlitros, 0,25 milimoles) y la solución se calentó a 70 °C durante 8 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó utilizando una HPLC Gilson de Fase Inversa, para dar el compuesto 27 (2,2 miligramos, 8 por ciento). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,40 (d, J=9,0 Hz, 1H) 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,78 (m, 3H) 7,62 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H) 7,23 (s, 1H), 7,20 (m 1H), 5,90 (m, 1H), 5,80 (s, 1H) 5,60 (m, 3H), 5,30 (t, 1H), 5,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H) 4,78 (m, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,30 (m, 3H), 4,20 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 2,92 (q, 2H), 2,70-2,6 (m, 1H), 2,43-2,40 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,40 (t, 3H), 1,3-1,2 (m, 6H), 1,05 (s, 9H). ^{31}P (75 MHz, CD_3OD): δ 20,702 (s, 1P).

25

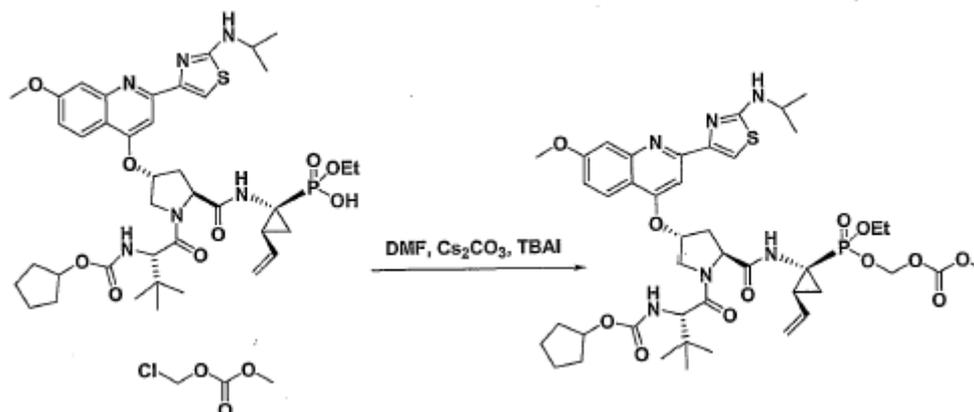
30

Ejemplo 28: Preparación del Compuesto 28.



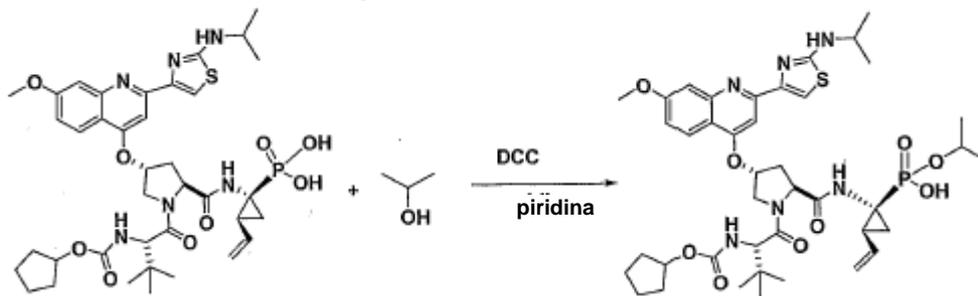
5 El mono-ácido (200 miligramos, 0,24 milimoles) se suspendió en 8 mililitros de dimetil-formamida bajo N₂. Se agregaron Cs₂CO₃ (394 miligramos, 1,21 milimoles), seguido por cloroformato de cloro-metil-etilo (8) (167 miligramos, 1,21 milimoles) y yoduro de tetrabutil-amonio (TBAI) (8,8 miligramos, 0,024 milimoles). La solución se calentó a 55 °C durante 2 horas. La solución se concentró y se purificó utilizando una HPLC Gilson de Fase Inversa, para dar el compuesto 28 (32,5 miligramos, 15 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,10 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,90 (m, 1H), 5,60 (m, 2H), 5,45 (s, 1H) 5,30 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H) 4,78 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,20 (q, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,50 (m, 2H) 1,40 (t, 3H), 1,3-1,2 (m, 9H), 1,05 (s, 9H). ³¹P (75 MHz, CD₃OD): δ 22,813, 22,697 (diaestereómeros).

Ejemplo 29: Preparación del Compuesto 29.



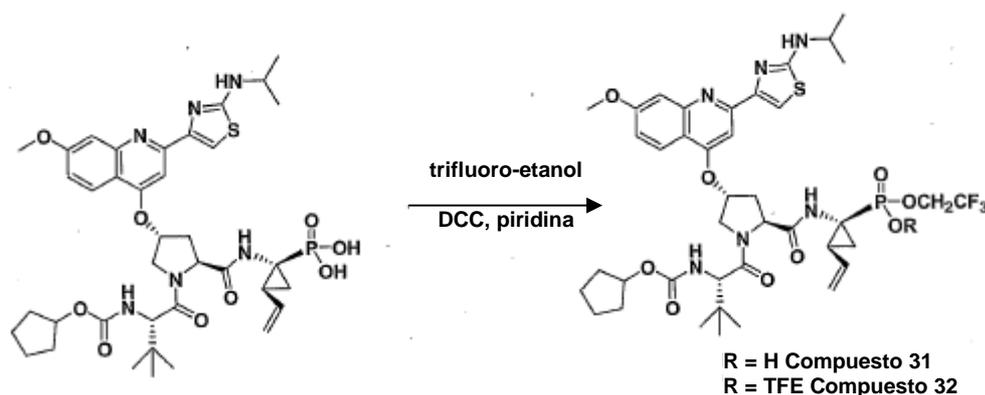
15 El mono-ácido (220 miligramos, 0,26 milimoles) se suspendió en 7 mililitros de dimetil-formamida. Se agregaron Cs₂CO₃ (433 miligramos, 1,33 milimoles), seguido por el éster metílico de cloro-éster metílico del ácido carbónico (184 miligramos, 1,33 milimoles) y yoduro de tetrabutil-amonio (TBAI) (9,6 miligramos, 0,026 milimoles). La solución se calentó a 55 °C durante 2 horas y se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente. La solución se purificó utilizando una HPLC Gilson de Fase Inversa, para dar el compuesto 29 (9 miligramos, 4 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,00 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,10-5,82 (m, 1H), 5,63 (t, 2H), 5,45 (s, 1H) 5,30 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,70 (m, 1H) 4,43 (m, 1H), 4,20 (q, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,39 (d, J = 8,8 Hz, 6H), 1,30 (t, 3H), 1,05 (s, 9H). ³¹P (75 MHz, CD₃OD): δ 22,466, 22,059 (diaestereómeros).

Ejemplo 30: Preparación del Compuesto 30.



El diácido (220 miligramos, 0,27 milimoles) se suspendió en 6 mililitros de piridina y se añadió isopropanol (49 miligramos, 0,83 milimoles). La solución se calentó a 55 °C y se añadió DCC (11 miligramos, 0,54 milimoles). Después de 2 horas, no hubo formación de producto y la solución se calentó a 80 °C. Después de 1 hora, se añadió DCC (28 miligramos, 0,13 milimoles) con agitación continua a 80 °C. Después de 10 hora, se añadió DCC (28 miligramos, 0,13 milimoles). Después de 3 horas, la solución se concentró y se purificó utilizando una HPLC Gilson de Fase Inversa, para dar el compuesto 30 (60 miligramos, 27 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,21 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,21 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,20-6,10 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,20 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 9,0 Hz, 1H) 4,61-4,25 (m, 3H), 4,20 (d, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,9 (m, 2H), 1,39 (d, J = 8,8 Hz, 6H), 1,30 (t, 3H), 1,05 (s, 9H). ³¹P (75 MHz, CD₃OD): δ 15,575.

Ejemplos 31 y 32: Preparación de los Compuestos 31 y 32.

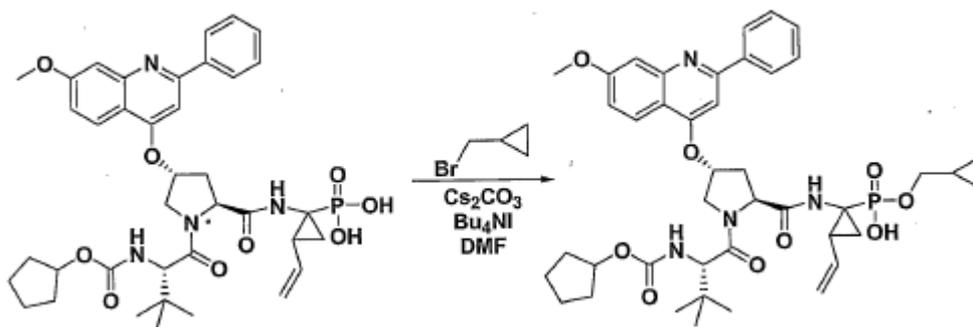


A un matraz de fondo redondo se le añadió el diácido (112 miligramos, 0,14 milimoles) en piridina (2 mililitros). Se agregaron trifluoro-etanol (0,081 mililitros, 1,12 milimoles) y DCC (0,7 mililitros, 0,7 milimoles) y la reacción se calentó a 70 °C. La reacción se monitoreó mediante CL/EM y se detuvo cuando la proporción del mono-trifluoro-etilo al bis-trifluoro-etilo fue de aproximadamente 1:1. La reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con HCl 0,5M y con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Después la capa orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante HPLC, para proporcionar el producto de mono-TFE 31 (16,5 miligramos, rendimiento del 12 por ciento) y el producto de bis-TFE 32 (20 miligramos, rendimiento del 16 por ciento).

31: ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 0,97-1,83 (m, 22H), 1,83-1,87 (m, 4H), 2,06 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 4,04-4,19 (m, 7H), 4,29 (m, 1H), 4,50 (s ancho, 2H), 4,67 (m, 2H), 5,03 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 5,18 (d, 1H, J = 17,4 Hz), 5,75 (s, 1H), 5,99 (m, 1H), 7,31 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,73 (s, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J = 9,6 Hz). ³¹P RMN (300 MHz) δ 18,89.

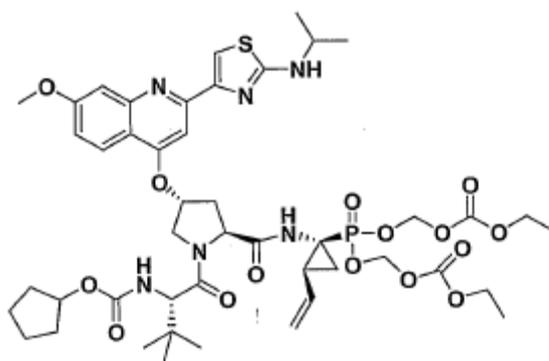
32: ¹H RMN (300 MHz) δ 1,03 (s, 9H), 1,48 (d, 9H, J = 6,3 Hz), 1,47-1,80 (m, 17H), 2,14 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,94 (s, 4H), 4,24-4,45 (m, 7H), 4,71 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 5,09 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 5,20-5,41 (m, 5H), 5,85 (m, 1H), 7,02 (dd, 1H, J = 9 Hz, 2,1 Hz), 7,38 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 8,4 Hz). ³¹P RMN δ 26,07.

Ejemplo 33: Preparación del Compuesto 33.

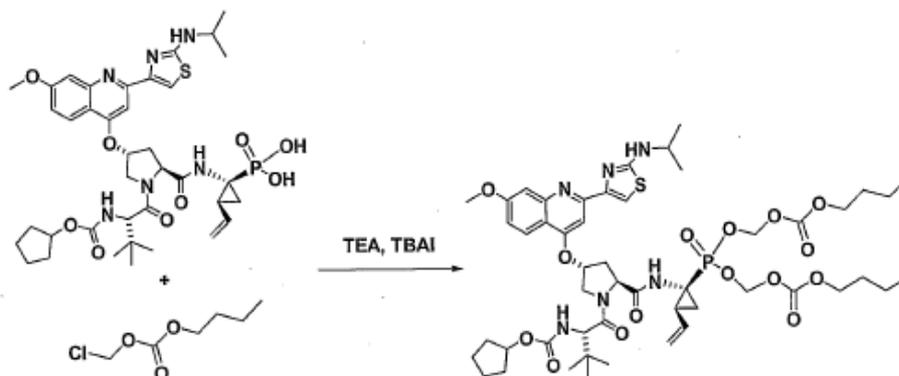


Una mezcla de 24,5 miligramos (33,3 micromoles) de la mezcla diaestereomérica del diácido, 6,1 miligramos (16,5 micromoles) de yoduro de tetra-n-butil-amonio, 16,2 miligramos (49,7 micromoles) de carbonato de cesio en 1 mililitro de dimetil-formamida, se agitó a temperatura ambiente, a medida que se agregaban 5 microlitros (51,6 micromoles) de bromuro de ciclopropil-metilo. Después de que la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y a 70 °C durante 4 horas, se agregaron 5 microlitros más (51,6 micromoles) del bromuro y la mezcla se agitó a 70 °C durante 20 horas. Se agregaron 12,0 miligramos adicionales (36,8 micromoles) de carbonato de cesio y la mezcla se agitó a 70 °C durante 3,5 horas, antes de agregar 12 microlitros (123,7 micromoles) del bromuro y se agitaron a 70 °C durante 1,5 horas. Después de una adición más de 10 microlitros (103,1 micromoles) del bromuro y de agitar la mezcla a 70 °C durante 1,5 horas, la mezcla se filtró. El producto del filtrado se purificó mediante HPLC y se obtuvieron 6,2 miligramos (24 por ciento) del compuesto 33 después de la liofilización como una mezcla de dos diaestereómeros: ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,37 (d ancho, J = 9,3 Hz, 1H), 8,08-8,11 (m, 2H), 7,71-7,81 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,54 (d ancho, J = 2,1 Hz, 1H), 7,40 (d ancho, J = 9,0 Hz, 1H), 5,90-6,04 (m, 1H), 5,83 (br, 1H), 5,27 (t, J = 17,5 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,62-4,71 (m, 2H), 4,46 (br, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,04-4,12 (br, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,78-3,95 (m, 2H), 2,75-2,83 (m, 1H), 2,46-2,57 (m, 1H), 1,98-2,15 (m, 1H), 1,28-1,68 (m, 10H), 1,05-1,20 (m, 1H), 1,05 y 1,03 (dos s, 9H), 0,46-0,55 (m, 2H), 0,26-0,32 (m, 2H); ³¹P RMN (75 MHz, CD₃OD) δ 20,41, 20,55; CL/EM: 789 (M⁺ + 1).

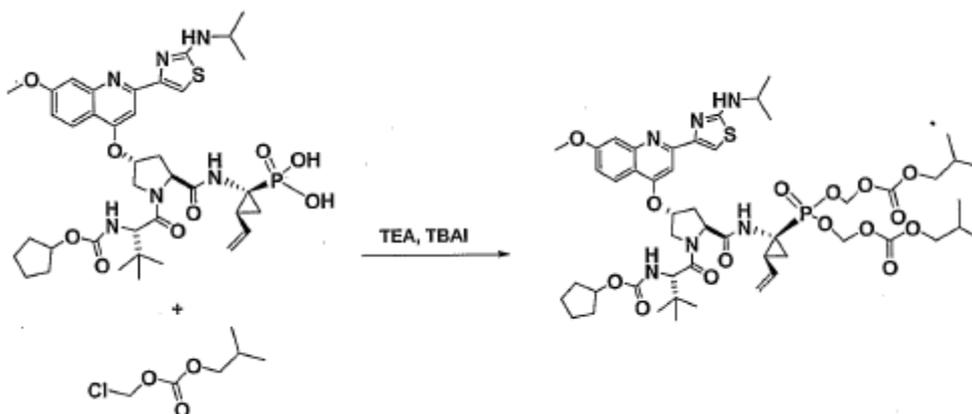
20 **Ejemplo 34:** Preparación del Compuesto 34.



Una solución de 1,028 gramos (1,29 milimoles) del diácido, 118,2 miligramos (0,32 milimoles) y 2,7 mililitros (19,4 milimoles) de trietil-amina en 20 mililitros de N-metil-pirrolidona (20 mililitros), se agitó a temperatura ambiente, a medida que se agregaban 2,054 gramos (14,8 milimoles) del éster etílico de cloro-éster metílico del ácido carbónico. La mezcla se agitó a 50 °C durante 22 horas y se enfrió a temperatura ambiente antes de la filtración a través de un filtro de membrana. El filtrado se purificó mediante HPLC de preparación y las fracciones que contenían al producto puro se secaron por congelación para obtener 284 miligramos (22 por ciento) del compuesto 34: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,99 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,37 (br, 1H), 7,31 (br, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,94 (dt, J = 17,1 y 9,7 Hz, 1H), 5,60-5,74 (m, 4H), 5,15-5,44 (m, 5H), 5,00 (br, 1H), 4,65 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,35-4,44 (m, 2H), 4,13-4,26 (m, 4H), 3,96-4,05 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,66-3,77 (m, 1H), 2,81-2,90 (m, 1H), 2,40-2,49 (m, 1H), 2,00-2,21 (m, 1H), 1,47-1,88 (m, 10H), 1,35 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,20-1,38 (m, 6H), 1,04 (s, 9H); ³¹P RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 22,32 (-0,1P), 21,78 (-0,9P); CL/EM: 1003 (M⁺ + 1).

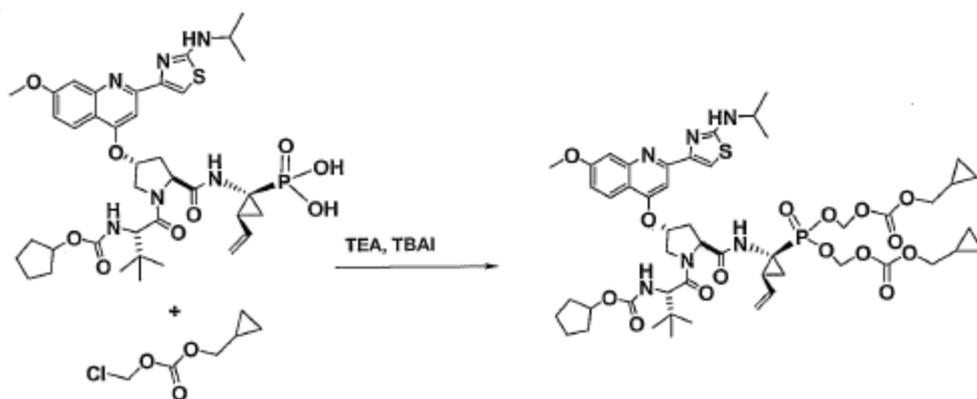
Ejemplo 35: Preparación del Compuesto 35.

El diácido (150 miligramos, 0,187 milimoles) se suspendió en 3 mililitros de dimetil-formamida. Se agregaron carbonato de butil-cloro-metilo (311 miligramos, 1,87 milimoles), trietil-amina (390 microlitros, 2,80 milimoles) y yoduro de tetrabutil-amonio (TBAI) (17 miligramos, 0,05 milimoles). La solución se calentó a 50 °C durante 6 horas y a 70 °C durante 3 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se purificó utilizando una HPLC Gilson de Fase Inversa para dar el compuesto 35 como un sólido amarillo claro (45 miligramos, 23 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,06 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,00-5,84 (m, 1H), 5,68 (dd, 4H), 5,5 (s, 1H), 5,36 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 10 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,56-4,47 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,15- 4,13 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,71-2,66 (m, 1H), 2,40-2,32 (m, 1H), 2,25-2,20 (m, 1H), 1,64-1,54 (m, 7H), 1,33-1,31 (m, 8H), 1,06 (s, 9H), 0,93-0,87 (m, 6H). ³¹P (75 MHz, CD₃OD): δ 23,245, 22,280.

Ejemplo 36: Preparación del Compuesto 36.

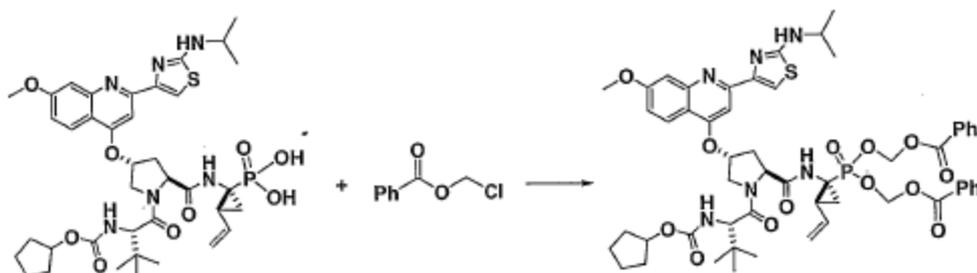
El diácido (150 miligramos, 0,187 milimoles) se suspendió en 3 mililitros de dimetil-formamida. Se agregaron carbonato de cloro-metil-isobutilo (311 miligramos, 1,87 milimoles), trietil-amina (390 microlitros, 2,80 milimoles) y yoduro de tetrabutil-amonio (TBAI) (17 miligramos, 0,05 milimoles). La solución se calentó a 70 °C durante 5 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se purificó utilizando una HPLC Gilson de Fase Inversa para dar el compuesto 36 (30 miligramos, 15 por ciento) como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,06 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,97-5,88 (m, 1H), 5,70-5,62 (m, 4H), 5,5 (s, 1H), 5,39 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 10 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,80 (m, 2H) 2,90 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,64 (m, 7H), 1,33 (m, 8H), (1,06) (s, 9H), 0,88 (m, 6H). ³¹P (75 MHz, CD₃OD): δ 22,406, 21,777.

Ejemplo 37: Preparación del Compuesto 37.



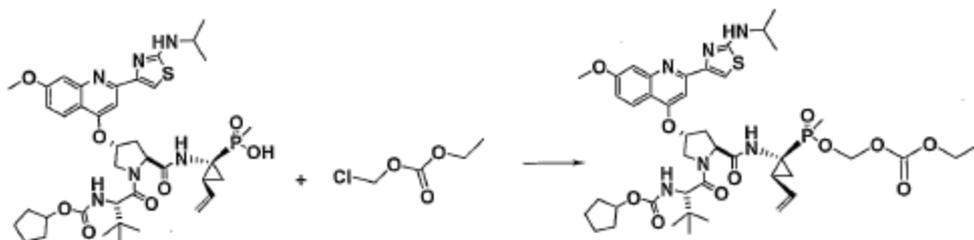
5 El diácido (150 miligramos, 0,187 milimoles) se suspendió en 3 mililitros de dimetil-formamida. Se agregaron carbonato de cloro-metil-ciclopropil-metilo (307 miligramos, 1,87 milimoles), trietil-amina (390 microlitros, 2,80 milimoles) y yoduro de tetrabutil-amonio (TBAI) (17 miligramos, 0,05 milimoles). La solución se calentó a 70 °C durante 5 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se purificó utilizando una HPLC Gilson de Fase Inversa para dar el compuesto 37 (35 miligramos, 18 por ciento) como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,00 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,06 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,97-5,88 (m, 1H), 5,70-5,62 (m, 4H), 5,50 (s, 1H), 5,26 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,67 (t, 1H), 4,42 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,64 (m, 7H), 1,35 (d, 6H), 1,09 (s, 9H), 0,59 (t, 2H), 0,29 (m, 2H). ³¹P (75 MHz, CD₃OD): δ 21,772.

Ejemplo 38: Preparación del Compuesto 38.



15 El diácido (150 miligramos, 0,187 milimoles) se suspendió en 3 mililitros de dimetil-formamida. Se agregaron benzoato de cloro-metilo (319 miligramos, 1,87 milimoles), trietil-amina (390 microlitros, 2,80 milimoles) y yoduro de tetrabutil-amonio (TBAI) (17 miligramos, 0,05 milimoles). La solución se calentó a 70 °C durante 5 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se purificó utilizando una HPLC Gilson de Fase Inversa para dar el compuesto 38 (60 miligramos, 30 por ciento) como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,48 (dd, 2H), 7,06 (d, J=9,7 Hz, 1H), 5,99 (m, 3H), 5,40 (s, 1H), 5,15 (d, J=10 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,56 (t, 1H), 4,47 (d, 2H), 4,27 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,64 (m, 6H), 1,29 (d, 6H), 1,04 (s, 9H). ³¹P (75 MHz, CD₃OD): δ 23,662, 22,873.

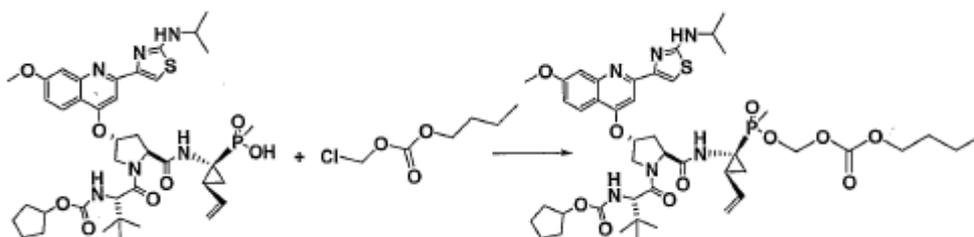
Ejemplo 39: Preparación del Compuesto 39.



25

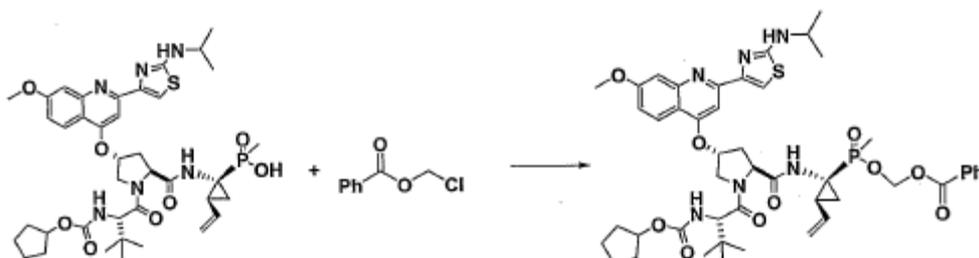
El ácido fosfínico (83 miligramos, 0,102 milimoles) se suspendió en 1,5 mililitros de dimetil-formamida. Se agregaron clorofornato de cloro-etilo (142 miligramos, 1,02 milimoles), trietil-amina (213 microlitros, 1,53 milimoles) y yoduro de tetrabutil-amonio (TBAI) (9 miligramos, 0,02 milimoles). La solución se calentó a 70 °C durante 2 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se purificó utilizando una HPLC Gilson de Fase Inversa para dar el compuesto 39. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,03 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H) 7,33 (s, 1H), 7,03 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,60 (d, 2H), 5,44 (s, 1H), 5,33 (dd, 1H), 5,17 (t, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,52 (d, J=9,4, 1H), 4,56 (t, 1H), 4,47 (d, 2H), 4,27 (s, 1H), 4,24 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,64 (m, 6H), 1,33 (d, 6H), 1,20 (t, 3H), 1,29 (d, 6H), 1,04 (s, 9H). ³¹P (75 MHz, CD₃OD): δ 53,082, 57,428.

Ejemplo 40: Preparación del Compuesto 40.



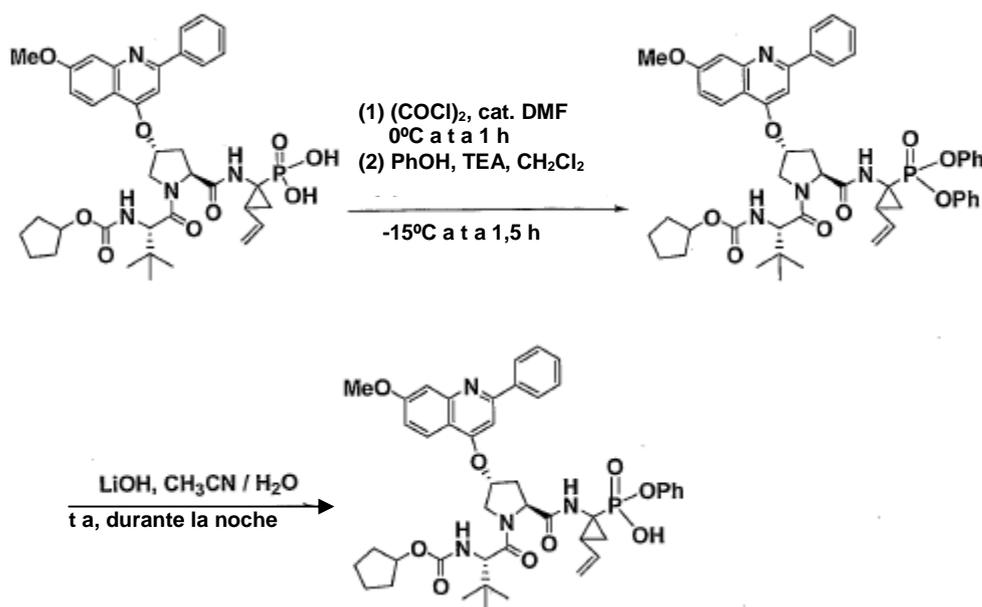
El ácido difosfínico (63 miligramos, 0,079 milimoles) se suspendió en 1 mililitro de dimetil-formamida. Se agregaron carbonato de butil-cloro-metilo (131 miligramos, 0,79 milimoles), trietil-amina (165 microlitros, 1,18 milimoles) y yoduro de tetrabutil-amonio (TBAI) (7 miligramos, 0,01 milimoles). La solución se calentó a 70 °C durante 2 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se purificó utilizando una HPLC Gilson de Fase Inversa para dar el compuesto 40. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,06 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J=6,4 Hz, 1H) 7,43 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,04 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,60 (d, 2H), 5,44 (s, 1H), 5,33 (dd, 1H), 5,17 (t, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,52 (d, J=9,4, 1H), 4,56 (t, 1H), 4,47 (d, 2H), 4,27 (s, 1H), 4,24 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,64 (m, 6H), 1,33 (d, 6H), 1,20 (t, 3H), 1,29 (d, 6H), 1,04 (s, 9H). ³¹P (75 MHz, CD₃OD): δ 53,060, 57,414.

Ejemplo 41: Preparación del Compuesto 41.



El ácido difosfínico (65 miligramos, 0,08 milimoles) se suspendió en 1,5 mililitros de dimetil-formamida. Se agregaron benzoato de cloro-metilo (113 miligramos, 0,81 milimoles), trietil-amina (167 microlitros, 1,20 milimoles) y yoduro de tetrabutil-amonio (TBAI) (7 miligramos, 0,02 milimoles). La solución se calentó a 70 °C durante 3 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se purificó utilizando una HPLC Gilson de Fase Inversa para dar el compuesto 41 (20 miligramos, 27 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,08 (dd, 2H), 7,63 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J=6,4 Hz, 1H) 7,42 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,04 (d, J=9,1 Hz, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,60 (d, 2H), 5,44 (s, 1H), 5,33 (d, 1H), 5,18 (d, J=9,1 Hz, 1H), 5,14 (d, J=9,1, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,52 (d, J=9,4, 1H), 4,56 (d, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,64 (m, 6H), 1,33 (d, 6H), 1,04 (s, 9H). ³¹P (75 MHz, CD₃OD): δ 52,994, 57,542.

Ejemplo 42: Preparación del Compuesto 42.



5 A una solución del diácido (0,448 gramos, 6,10 milimoles) en 6 mililitros de CH_2Cl_2 a 0°C , se le añadió cloruro de oxalilo (0,55 mililitros, 0,122 moles) y una cantidad catalítica de dimetil-formamida (150 microlitros). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó en un evaporador giratorio, se co-evaporó con tolueno y se secó al vacío para dar un sólido amarillo pálido, el cual se disolvió en 8 mililitros de CH_2Cl_2 y se enfrió a -15°C . Se agregaron trietil-
 10 amina (0,43 mililitros, 30,50 milimoles) y fenol (0,574 gramos, 61,00 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a -15°C durante 1 hora y se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl acuoso y se extrajo con CH_2Cl_2 (tres veces). Las capas orgánicas se lavaron con H_2O , se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (3 % de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), para dar el fosfonato de difenilo 42 (0,360 gramos, 67 por ciento, mezcla diaestereomérica de 1:1) como un sólido grisáceo: ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,06 (m, 3H), 7,50 (m, 5H), 7,30-7,03 (m, 11H), 5,93 (m, 1H), 5,36 (m, 2H), 5,02 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,50-4,30 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,82-1,50 (m, 12H), 1,00 (s, 9H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 16,18, 15,49.

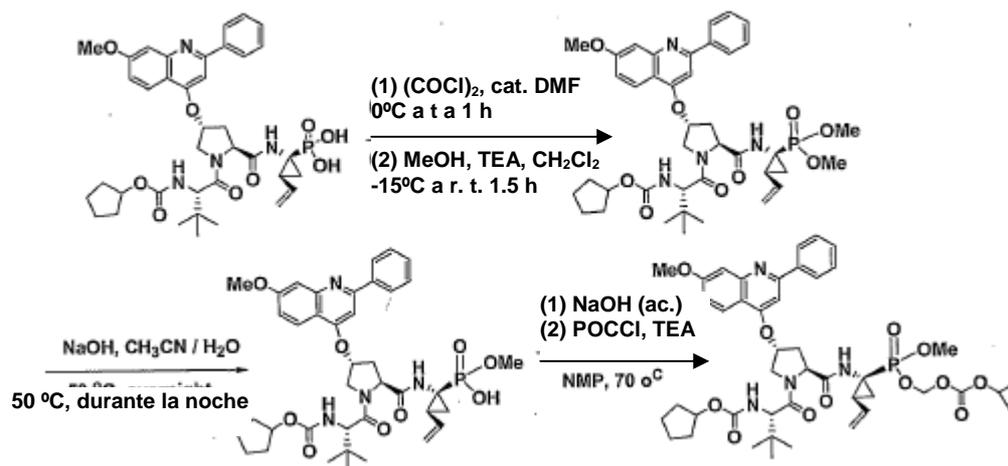
CL/EM: 888 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 43: Preparación del Compuesto 43.

20 A una solución de fosfonato de difenilo 42 (25 miligramos, 0,028 milimoles) en 3 mililitros de disolventes (1:1 de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) a temperatura ambiente, se le añadió LiOH (10 miligramos, 0,42 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se acidificó con HCl 6N y se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC Gilson (0,1 por ciento de TFA/ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$), para dar el fosfonato de mono-fenilo 43 (13 miligramos, 60 por ciento) como un sólido blanco: ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,37 (m, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,78 (m, 3H), 7,63 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,24 (m, 4H), 7,05 (m, 1H), 6,01 (m, 1H), 5,80 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,05 (m, 3H), 2,76 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,70-1,30 (m, 12H), 1,00 (m, 9H); ^{31}P RMN (CD_3OD) δ 16,69.

25 CL/EM: 811 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 44: Preparación del Compuesto 44.



A una solución del diácido (0,15 gramos, 0,20 milimoles) en 2 mililitros de CH_2Cl_2 a 0°C , se le agregaron cloruro de oxalilo (0,36 mililitros, 4,00 milimoles) y una cantidad catalítica de dimetil-formamida (70 microlitros). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó en un evaporador giratorio, se co-evaporó con tolueno y se secó al vacío para dar un sólido amarillo pálido, el cual se disolvió en 8 mililitros de CH_2Cl_2 y se enfrió a 0°C . Se agregaron trietil-amina (0,14 mililitros, 1,00 milimoles) y metanol (1,00 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a -15°C durante 0,5 horas y se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl acuoso y se extrajo con EtOAc (tres veces). Las capas orgánicas se lavaron con H_2O , se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (3 por ciento de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), para dar el fosfonato de dimetilo 44 (0,132 gramos, 85 por ciento) como un sólido blanco: ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,05 (m, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,02 (m, 2H), 6,00 (m, 1H), 5,36 (m, 2H), 5,10-4,90 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,50-4,30 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,70 (m, 6H), 3,00 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,80-1,40 (m, 12H), 1,00 (s, 9H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 25,67.

15 CL/EM: 863 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 45: Preparación del Compuesto 45.

A una solución del fosfonato de dimetilo 44 (0,11 gramos, 0,14 milimoles) en 3 mililitros de disolventes (1:1 de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) a temperatura ambiente, se le añadió NaOH (0,11 gramos, 2,80 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 50°C y se agitó durante la noche, se acidificó con HCl 6N y se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC Gilson (0,1 por ciento de TFA/ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$), para dar el fosfonato de monometilo 45 (70 miligramos, 68 por ciento) como un sólido blanco: ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,37 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,78 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,80 (s, amplia, 1H), 5,20 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,70 (m, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,60-1,30 (m, 12 H), 1,00 (s, 9H); ^{31}P RMN (CD_3OD) δ 22,49.

25 CL/EM: 749 ($\text{M}^+ + 1$).

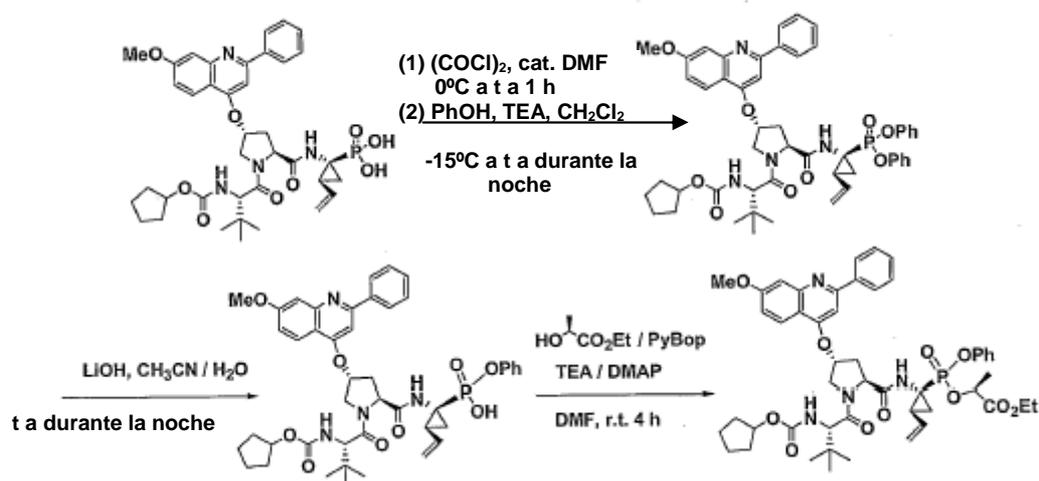
Ejemplo 46: Preparación del Compuesto 46.

Una solución del fosfonato de mono-metilo 45 (50 miligramos, 0,07 milimoles) en 0,3 mililitros de CH_3CN , se trató con NaOH 1,0N (0,14 mililitros, 0,14 milimoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas y se liofilizó. La sal de sodio se suspendió en 1,0 mililitros de N-metil-pirrolidinona y se calentó a 70°C . Se agregaron trietil-amina (37 microlitros, 0,27 milimoles) y POCCl. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El producto bruto se purificó mediante Gilson ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) para dar el fosfonato de monometil-mono-POC 46 (8 miligramos, 13 por ciento, mezcla diaestereomérica de 1:1) como un sólido blanco: ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,10 (m, 2H), 7,58-7,23 (m, 5H), 7,06 (m, 2H), 6,00 (m, 1H), 5,65 (m, 2H), 5,30 (m, 2H), 5,17 (m, 1H), 5,00 (s, amplia, 1H), 4,90-4,60 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,80 (m, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,80-1,40 (m, 12H), 1,20 (m, 6H), 1,00 (s, 9H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 23,83, 23,23.

35 CL/EM: 865 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 47: Preparación del Compuesto 47.

40



A una solución del diácido (0,50 gramos, 0,68 milimoles) en 10 mililitros de CH_2Cl_2 a 0°C , se le agregaron cloruro de oxalilo (1,22 mililitros, 13,60 milimoles) y una cantidad catalítica de dimetil-formamida (180 microlitros). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 0,5 horas y se calentó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El disolvente se eliminó en un evaporador giratorio, se co-evaporó con tolueno y se secó al vacío para dar el dicloridato como un sólido amarillo pálido, el cual se disolvió en 5 mililitros de CH_2Cl_2 y se enfrió a -15°C . Se agregaron trietil-amina (0,47 mililitros, 3,40 milimoles) y fenol (0,64 gramos, 6,80 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a -15°C durante 0,5 horas y se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl acuoso y se extrajo con EtOAc (tres veces). Las capas orgánicas se lavaron con H_2O , se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (3 por ciento de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), para dar el fosfonato de difenilo 47 (0,392 gramos, 65 por ciento) como un sólido blanco: ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,06 (m, 3H), 7,50 (m, 3H), 7,30-7,03 (m, 13H), 5,93 (m, 1H), 5,36 (m, 2H), 5,02 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,50-4,30 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,82-1,50 (m, 12H), 1,00 (s, 9H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 16,10. CL/EM: 888 ($\text{M}^+ + 1$).

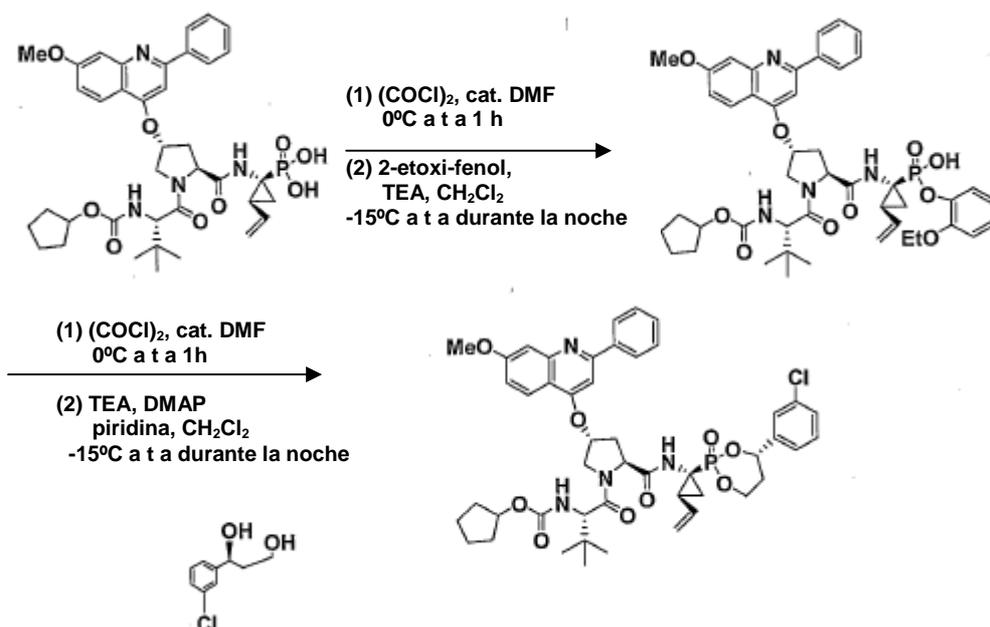
Ejemplo 48: Preparación del Compuesto 48.

A una solución del fosfonato de difenilo (0,392 gramos, 0,44 milimoles) en 6 mililitros de disolventes (1:1 de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) a temperatura ambiente, se le añadió LiOH (0,11 gramos, 4,40 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se acidificó con HCl 6N y se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC Gilson (0,1 por ciento de TFA/ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$), para dar el fosfonato de mono-fenilo 48 (0,197 gramos, 55 por ciento) como un sólido blanco: ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,37 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,78 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,24 (m, 4H), 7,05 (m, 1H), 6,01 (m, 1H), 5,80 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,70-1,30 (m, 12H), 1,00 (s, 9H); ^{31}P RMN (CD_3OD) δ 17,08. CL/EM: 811 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 49: Preparación del Compuesto 49.

A una solución del fosfonato de monofenilo 48 (85 miligramos, 0,10 milimoles) y (S)-(-)-lactato de etilo en 1 mililitro de dimetil-formamida, se le agregaron PyBOP (0,273 gramos, 0,52 milimoles), trietil-amina (73 microlitros, 0,52 milimoles) y DMAP (3 miligramos). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y el disolvente se eliminó en un evaporador giratorio. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl acuoso y se extrajo con EtOAc (tres veces). El producto se dividió entre EtOAc (tres veces) y salmuera y la capa orgánica se concentró. El producto bruto se purificó mediante una Gilson ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$), para dar el mono-lactato 49 (60 miligramos, 63 por ciento, mezcla diaestereomérica de 1:4, GS 331031) como un sólido grisáceo: ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,06 (m, 3H), 7,50 (m, 4H), 7,30 (m, 4H), 7,06 (m, 3H), 5,93 (m, 1H), 5,36 (m, 2H), 5,02 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,50-4,30 (m, 2H), 4,08-3,95 (m, 5H), 2,98 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,82-1,50 (m, 15H), 1,30-1,00 (m, 12H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 19,72, 19,48. CL/EM: 911 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 50: Preparación del Compuesto 50.

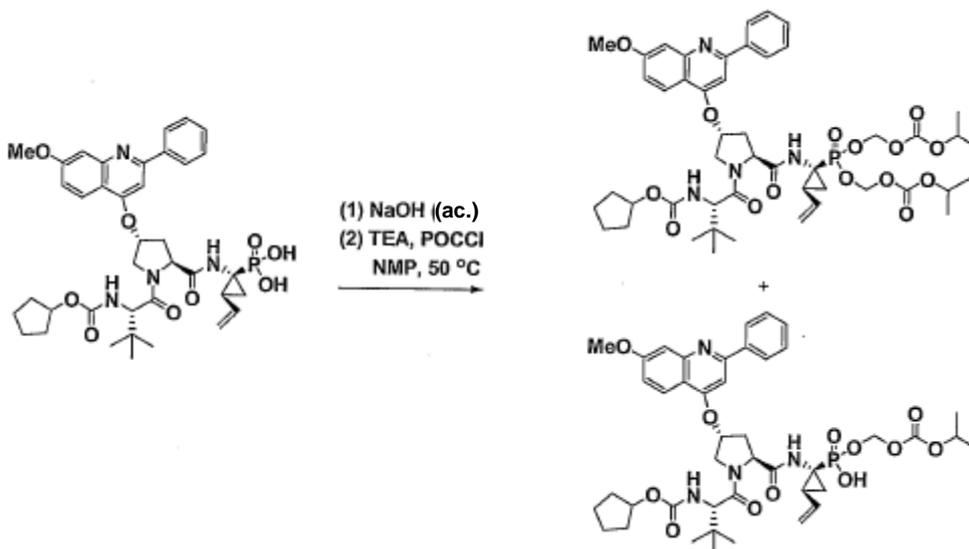


A una solución del diácido (0,10 gramos, 0,14 milimoles) en 1 mililitro de CH_2Cl_2 a 0 °C, se le agregaron cloruro de oxalilo (0,25 mililitros, 2,80 milimoles) y una cantidad catalítica de dimetil-formamida (50 microlitros). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 horas y se calentó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El disolvente se eliminó en un evaporador giratorio, se co-evaporó con tolueno y se secó al vacío, para dar el dicloridato como un sólido amarillo pálido, el cual se disolvió en 1,0 mililitros de CH_2Cl_2 y se enfrió a -15 °C. Se agregaron trietil-amina (95 microlitros, 0,40 milimoles) y 2-etoxi-fenol (0,188 gramos, 1,40 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a -15 °C durante 0,5 horas y se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl acuoso y se extrajo con 15 por ciento de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (tres veces). Las capas orgánicas se lavaron con H_2O y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante una Gilson (0,1 por ciento de TFA/ $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$) para dar el mono-ácido de 2-etoxi-fenilo 50 (23 miligramos, 20 por ciento) como un sólido blanco; ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,37 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,00-6,75 (m, 4H), 6,00 (m, 1H), 5,80 (s, amplia, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,05 (m, 5H), 2,70 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,70-1,30 (m, 15H), 1,00 (s, 9H); ^{31}P RMN (CD_3OD) δ 16,68. CL/EM: 855 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplos 51 y 52: Preparación de los Compuestos 51 y 52.

A una solución del diácido (0,30 gramos, 0,41 milimoles) en 3 mililitros de CH_2Cl_2 a 0 °C, se le agregaron cloruro de oxalilo (0,74 mililitros, 8,20 milimoles) y una cantidad catalítica de dimetil-formamida (100 microlitros). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 horas y se calentó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El disolvente se eliminó en un evaporador giratorio, se co-evaporó con tolueno y se secó al vacío, para dar el dicloridato como un sólido amarillo pálido, el cual se disolvió en 2,0 mililitros de CH_2Cl_2 , se enfrió a 0 °C y se trató lentamente con piridina (67 microlitros, 0,82 milimoles). La solución fría anterior se añadió después lentamente a una solución a -78 °C del diol (0,23 gramos, 1,23 milimoles) y trietil-amina (0,40 mililitros, 2,87 milimoles) en 1,0 mililitros de CH_2Cl_2 , seguido por la adición de DMAP (10 miligramos). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 0,5 horas, se calentó a 0 °C durante 1 hora y luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl acuoso y se extrajo con CH_2Cl_2 (tres veces). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (2 por ciento de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), para dar el isómero A, compuesto 51 (50 miligramos, 14 por ciento) y el isómero B, compuesto 52 (50 miligramos, 14 por ciento). ^1H RMN (CD_3OD) para el compuesto 51: δ 8,10 (m, 3H), 7,57 (m, 4H), 7,38 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 5,95 (m, 2H), 5,57 (s, amplia, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,30 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,00 (m, 4H), 2,75 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,60 (m, 12H), 1,00 (s, 9H); ^{31}P RMN (CD_3OD) δ 15,98. CL/EM: 885 ($\text{M}^+ + 1$). ^1H RMN (CD_3OD) para el compuesto 52: δ 8,10 (m, 3H), 7,57 (m, 4H), 7,38 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,58 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,30 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,00 (m, 4H), 2,70 (m, 1H), 2,50-2,08 (m, 3H), 1,60 (m, 12H), 1,00 (s, 9H); ^{31}P RMN (CD_3OD) δ 23,19. CL/EM: 885 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 53: Preparación del Compuesto 53.



5 Una solución del diácido (0,20 gramos, 0,27 milimoles) en 1,0 mililitros de CH₃CN, se trató con NaOH 1,0N (0,55 mililitros, 0,55 milimoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas y se liofilizó. La sal de sodio se suspendió en 2,0 mililitros de N-metil-pirrolidinona y se calentó a 70 °C. Se agregaron trietil-amina (0,15 mililitros, 1,08 milimoles) y POCCI (0,415 gramos, 2,70 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El producto bruto se purificó mediante una Gilson (0,1 por ciento de TFA/CH₃CN/H₂O), para dar el compuesto de fosfonato de bis-POC 53 (50 miligramos, 19 por ciento). ¹H RMN (CDCl₃) para el fosfonato de bis-POC: δ 8,05 (m, 3H), 7,50 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 5,97 (m, 1H), 5,65 (m, 4H), 5,40-5,20 (m, 3H), 5,00 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,00 (m, 4H), 2,85 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,80-1,50 (m, 12H), 1,25 (m, 12H), 1,03 (s, 9H); ³¹P RMN (CDCl₃) δ 21,60.

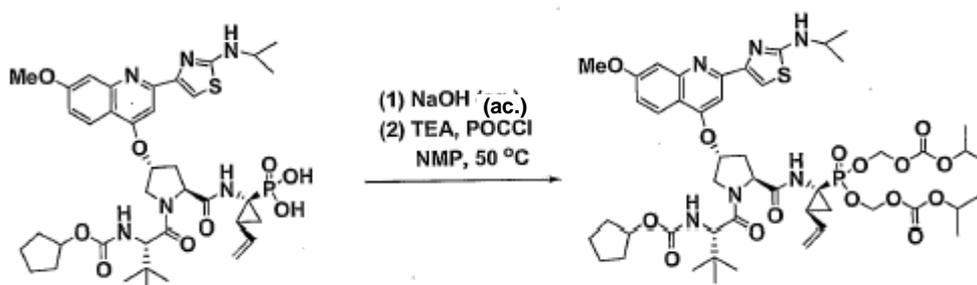
Ejemplo 54: Preparación del Compuesto 54.

15 A partir de la mezcla de reacción mencionada para el ejemplo 53, se aisló el fosfonato de mono-POC mediante una Gilson (0,1 por ciento de TFA/CH₃CN/H₂O), para dar el 54.

CL/EM: 967 (M⁺ + 1). ¹H RMN (CD₃OD) para el fosfonato de mono-POC: δ 8,40 (m, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,75 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,82 (s, amplia, 1H), 5,60 (m, 1H), 5,20-5,00 (m, 2H), 4,95-4,50 (m, 4H), 4,20-4,00 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,65 (m, 12H), 1,2 (m, 6H), 1,00 (s, 9H); ³¹P RMN (CD₃OD) δ 17,59.

CL/EM: 851 (M⁺ + 1).

Ejemplo 55: Preparación del Compuesto 55.

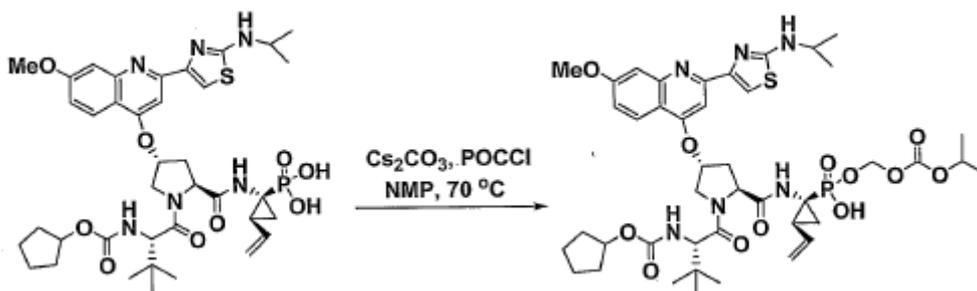


25 Una solución del diácido (0,15 gramos, 0,19 milimoles) en 1,0 mililitros de CH₃CN, se trató con NaOH 1,0N (0,38 mililitros, 0,38 milimoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas y se liofilizó. La sal de sodio se suspendió en 1,5 mililitros de N-metil-pirrolidinona y se calentó a 70 °C. Se agregaron trietil-amina

(0,10 mililitros, 0,76 milimoles) y POCCL (0,286 gramos, 1,90 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El producto bruto se purificó mediante una Gilson (0,1 por ciento de TFA/CH₃CN/H₂O), para dar el fosfonato de bis-POC 55 (35 miligramos, 18 por ciento) como un sólido amarillo pálido: ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,00 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 3H), 7,05 (m, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,70 (m, 4H), 5,45-5,20 (m, 3H), 4,90 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,00 (m, 4H), 3,90 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,80 (m, 12H), 1,40 (m, 18H), 1,00 (s, 9H); ³¹P RMN (CDCl₃) δ 21,55.

CL/EM: 1032 (M⁺ + 1).

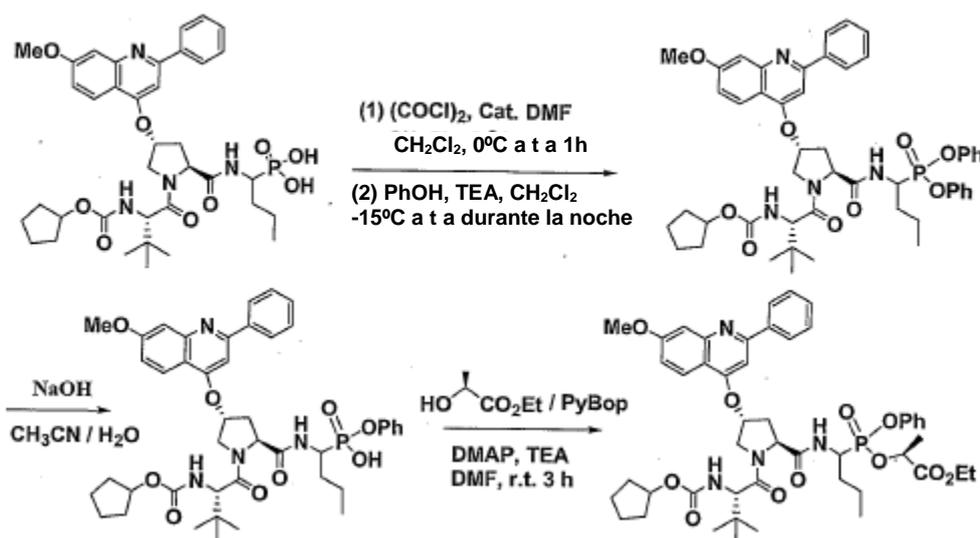
Ejemplo 56: Preparación del Compuesto 56.



El diácido (50 miligramos, 0,06 milimoles) en 1,0 mililitros de N-metil-pirrolidiona, se trató con carbonato de cesio (82 miligramos, 0,25 milimoles) y se calentó a 70 °C. Se añadió POCCL (48 miligramos, 0,31 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El producto bruto se purificó mediante una Gilson (0,1 por ciento de TFA/CH₃CN/H₂O), para dar el fosfonato de mono-POC 56 (11 miligramos, 19 por ciento, GS 330334), como un sólido amarillo pálido: ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,30 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,80 (m, 1H), 5,60 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,60 (m, 3H), 4,20 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,80 - 2,60 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,60 (m, 12H), 1,40-1,20 (m, 12H), 1,00 (s, 9H); ³¹P RMN (CD₃OD) δ 18,70.

CL/EM: 915 (M⁺ + 1).

Ejemplo 57: Preparación del Compuesto 57.



A una solución del diácido (0,26 gramos, 0,36 milimoles) en 3 mililitros de CH₂Cl₂ a 0 °C, se le agregaron cloruro de oxalilo (0,65 mililitros, 7,20 milimoles) y una cantidad catalítica de dimetil-formamida (100 microlitros). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 horas y se calentó a temperatura ambiente

durante 0,5 horas. El disolvente se eliminó en un evaporador giratorio, se co-evaporó con tolueno y se secó al vacío, para dar el dicloridato como un sólido amarillo pálido, el cual se disolvió en 3 mililitros de CH_2Cl_2 y se enfrió a $-15\text{ }^\circ\text{C}$. Se agregaron trietil-amina (0,50 mililitros, 3,60 milimoles) y fenol (0,338 gramos, 3,60 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a $-15\text{ }^\circ\text{C}$ durante 0,5 horas y se calentó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl acuoso, se extrajo con EtOAc (tres veces) y se concentró, para dar el fosfonato de difenilo como el producto bruto, el cual se llevó adelante para la reacción del siguiente etapa sin purificación.

A una solución del fosfonato de difenilo bruto en 4 mililitros de disolventes (1:1 de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) a temperatura ambiente, se le añadió NaOH (0,143 gramos, 3,60 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se acidificó con HCl 6N y se concentró. El producto bruto se purificó mediante una HPLC Gilson (0,1 por ciento de TFA/ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$), para dar el fosfonato de mono-fenilo 57 (0,129 gramos, 45 por ciento) como un sólido amarillo pálido: ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,40 (d, $J = 9,3\text{ Hz}$, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,80 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (s, amplia, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,00 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,55 (s, amplia, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 1,90-1,60 (m, 14H), 1,00 (s, 9H), 0,90 (t, $J = 7,5\text{ Hz}$, 3H); ^{31}P RMN (CD_3OD) δ 17,67.

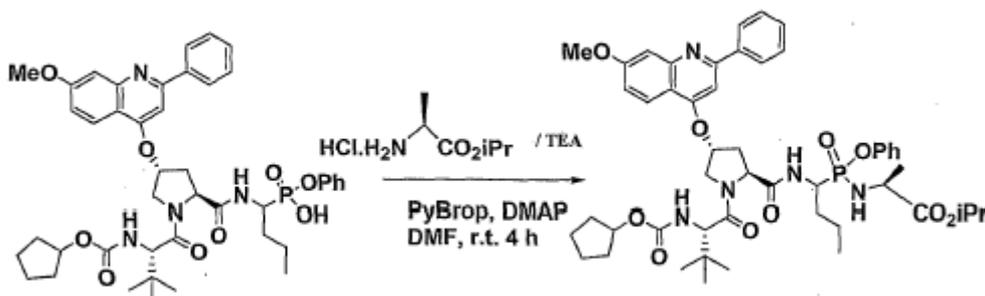
CL/EM: 801 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 58: Preparación del Compuesto 58.

A una solución del fosfonato de mono-fenilo (0,10 gramos, 0,12 milimoles) y (S)-(-)-lactato de etilo (0,148 gramos, 1,20 milimoles) en 1 mililitro de dimetil-formamida, se le agregaron PyBop (0,325 gramos, 0,60 milimoles), trietil-amina (87 microlitros, 0,60 milimoles) y DMAP (3 miligramos). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y el disolvente se eliminó en un evaporador giratorio. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl acuoso y se extrajo con EtOAc (tres veces). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (3 por ciento de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), para dar el mono-lactato 58 (28 miligramos, 25 por ciento) como un sólido grisáceo: ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,10 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,40-7,00 (m, 9H), 5,40 (m, 2H), 5,00 (s, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,00 (m, 4H), 2,65-2,40 (m, 2H), 2,00-1,50 (m, 14H), 1,30 (m, 4H), 1,10-0,97 (m, 12H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 22,38.

CL/EM: 901 ($M^+ + 1$).

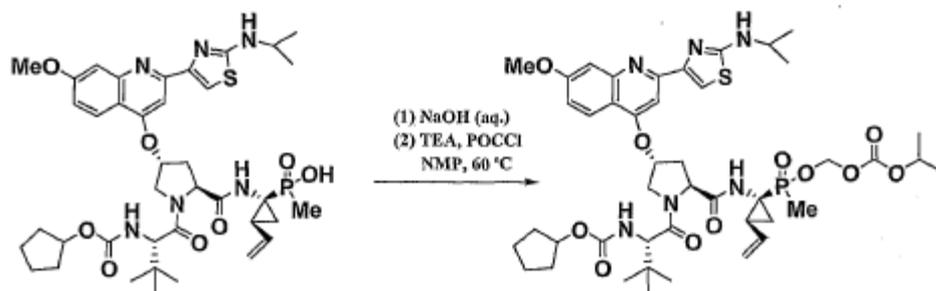
Ejemplo 59: Preparación del Compuesto 59.



A una solución del fosfonato de mono-fenilo del ejemplo 57 (30 miligramos, 0,04 milimoles) y clorhidrato de isopropil-éster de L-alanina (50 miligramos, 0,30 milimoles) en 0,5 mililitros de dimetil-formamida, se le agregaron PyBop (84 miligramos, 0,19 milimoles), trietil-amina (52 microlitros, 0,37 milimoles) y DMAP (3 miligramos). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y el disolvente se eliminó en un evaporador giratorio. El residuo se disolvió en EtOAc y se vertió en NH_4Cl acuoso. El producto se extrajo con EtOAc (tres veces) y se concentró. El producto bruto se purificó mediante una Gilson ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$), para dar el mono-fosfoamidato 59 (5 miligramos, 15 por ciento) como un sólido blanco: ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,05 (m, 3H), 7,50 (m, 4H), 7,24 (m, 4H), 7,06 (m, 3H), 5,40 (m, 2H), 5,00-4,80 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,10-3,90 (m, 4H), 3,45 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 1,90-1,45 (m, 14H), 1,30 (m, 6H), 1,10 (m, 3H), 1,05 (s, 9H), 0,96 (m, 3H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 25,48.

CL/EM: 914 ($M^+ + 1$).

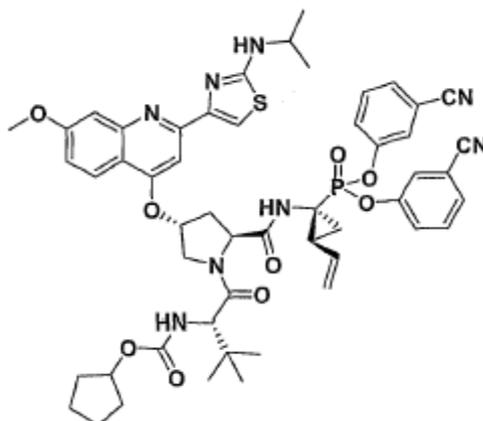
Ejemplo 60: Preparación del Compuesto 60.



Una solución del ácido fosfónico (10 miligramos, 0,001 milimoles) en 0,2 mililitros de CH₃CN, se trató con NaOH 1,0N (50 microlitros, 0,004 milimoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas y se liofilizó. La sal de sodio se suspendió en 0,3 mililitros de N-metil-pirrolidinona y se calentó a 70 °C. Se agregaron trietilamina (7 microlitros, 0,004 milimoles) y POCCl (19 miligramos, 0,01 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El producto bruto se purificó mediante una Gilson (0,1 por ciento de TFA/CH₃CN/H₂O), para dar el fosfinato de POC 60 (4,5 miligramos, 39 por ciento, mezcla diaestereomérica de 1:1), como un sólido amarillo pálido: ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,25 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,30 (m, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,80-5,60 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,60 (m, 12H), 1,30 (m, 14H), 1,02 (m, 12H); ³¹P RMN (CDCl₃) δ 57,17, 52,94.

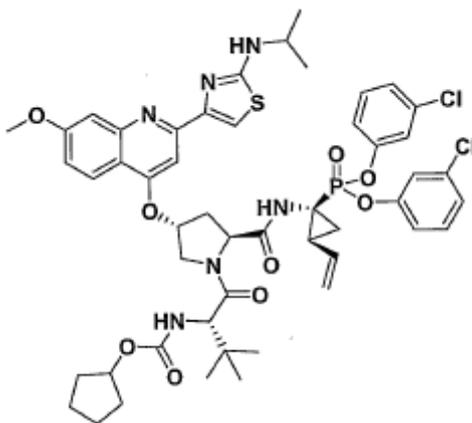
CL/EM: 913 (M⁺ + 1).

Ejemplo 61: Preparación del Compuesto 61.



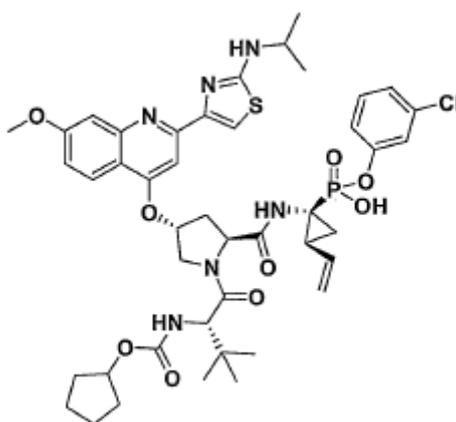
A una solución del precursor de diácido fosfónico (200 miligramos, 0,250 milimoles) en 3 mililitros de piridina, se le añadió el *meta*-ciano-fenol (350 miligramos, 2,5 milimoles). La mezcla de la solución se calentó a 60 °C en un baño de aceite durante 10 minutos. A la solución de ácido se le añadió dicitclohexil-carbodi-imida (310 miligramos, 1,50 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 horas utilizando un baño de aceite. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla bruta se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con bicarbonato de sodio saturado seguido por salmuera. Los orgánicos se separaron y se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluida con del 0 por ciento al 10 por ciento de metanol/dicloro-metano). El material purificado se volvió a purificar después mediante HPLC de preparación en fase inversa (ACN/agua), para proporcionar el 61 como un sólido amarillo (42 miligramos, 17 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,85 (s, 1H), 8,18 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,28 (bs, 10H), 5,92 (m, 2H), 5,37 (d, J= 17,1, 1H), 5,13 (m, 2H), 4,85-4,40 (bs, 3H), 4,14 (d, J=9,2 Hz 1H), 4,02 (s, 3H), 2,98 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,23 (q, J=8,7 Hz, 1H), 1,85-1,63 (bs, 7H), 1,48 (d, J=6,4 Hz, 6H), 1,35 (m, 5H), 0,94 (s, 9H). ³¹P RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm: 17,76 (s, 1P). CL/EM: 1001 (M⁺+1).

Ejemplo 62: Preparación del Compuesto 62.



5 A una solución del precursor de diácido fosfónico (100 miligramos, 0,125 milimoles) en 1,5 mililitros de piridina, se le añadió el *meta*-cloro-fenol (160 miligramos, 1,25 milimoles). La mezcla de la solución se calentó a 60 °C en un baño de aceite durante 10 minutos. A la solución de ácido se le añadió diciclohexil-carbodiimida (154 miligramos, 0,75 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 horas utilizando un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla bruta se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con bicarbonato de sodio saturado seguido por salmuera. Los orgánicos se separaron y se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluida con del 0 por ciento al 10 por ciento de metanol/dicloro-metano). El material purificado se volvió a purificar después mediante HPLC de preparación en fase inversa (ACN/agua), para proporcionar el 62 como un sólido amarillo (15 miligramos, 12 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,84 (s, 1H), 8,21 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (d, J= 10,7 Hz, 1H), 7,52-7,45 (bs, 10H), 7,23 (m, 1H), 5,78 (m, 2H), 5,37 (d, J=16,8, 1H), 5,19 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,11 (d, J= 11 Hz, 1H), 4,82 (t, J=9,6 Hz, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,92 (d, J= 11 Hz), 3,58 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,22 (q, J=8,3 Hz, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,67-1,26 (bs, 13H), 0,94 (s, 9H). ³¹P RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm: 16,78 (s, 1P). CL/EM: 1019 (M⁺ + 1).

Ejemplo 63: Preparación del Compuesto 63.

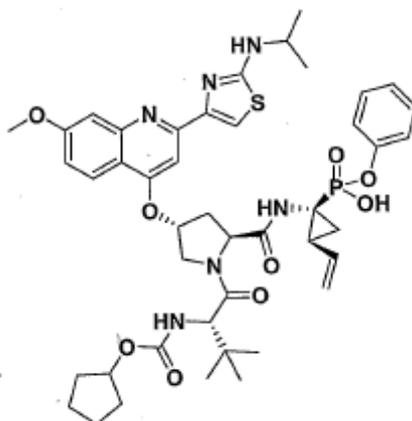


20
 25 A una solución del compuesto 62 (50 miligramos, 0,049 milimoles) en 3 mililitros de ACN a 0 °C, se le añadió 1 mililitro de NaOH 1,0M en agua. La mezcla de la solución se dejó llegar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se ajustó a un pH = 2 con HCl al 10 por ciento en agua. La mezcla bruta se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con HCl al 10 por ciento en agua, seguido por salmuera. Los orgánicos se separaron y se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC de preparación en fase inversa (ACN/agua), para proporcionar el 63 como un sólido amarillo (13 miligramos, 30 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,12 (m, 2H), 7,58-7,36 (bs, 4H), 7,19-6,94 (bs, 5H), 6,77 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,46 (m 1H), 5,22 (d, J=19 Hz, 1H), 4,99 (d, J= 11,9 Hz, 1H), 4,75-4,44 (bs, 3H), 4,28-3,92 (bs, 7H), 3,16 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,90-1,30 (bs, 21H), 1,04 (s, 9H), 0,97 (m, 2H). ³¹P RMN (300 MHz, CD₃OD): δ ppm: 13,75 (s, 1P). CL/EM: 909 (M⁺ + 1).

1,26 (bs, 8H), 0,93 (s, 9H). ^{31}P RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm: 16,13 (s, 1P).

CL/EM: 951 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 66: Preparación del Compuesto 66.

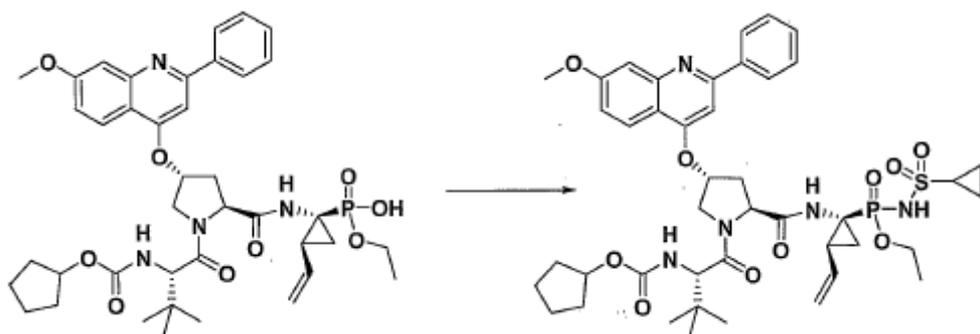


5

A una solución del 65 (36 miligramos, 0,038 milimoles) en 5 mililitros de ACN a 0 °C, se le agregaron 0,54 mililitros de NaOH 1,0M en agua. La mezcla de la solución se dejó llegar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se ajustó a un pH = 2 con HCl al 10 por ciento en agua. La mezcla bruta se diluyó en acetato de etilo y se extrajo con HCl al 10 por ciento en agua, seguido por salmuera. Los orgánicos se separaron y se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC de preparación en fase inversa (ACN/agua), para proporcionar el 66 como un sólido amarillo (13 miligramos, 39 por ciento). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ ppm: 8,29 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,33-7,10 (bs, 8H), 6,01 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,29 (d, $J=17,4$ Hz, 1H), 5,07 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,48 (s, 1H), 4,17-4,04 (bs, 7H), 4,13 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,63-1,33 (bs, 13H), 1,03 (s, 9H), 0,99 (s, 1H). ^{31}P RMN (300 MHz, CD_3OD): δ ppm: 17,57 (s, 1P). CL/EM: 875 ($\text{M}^+ + 1$).

15

Ejemplo 67: Preparación del Compuesto 67.



Una solución de 125,2 miligramos (164,1 micromoles) del mono-ácido y 20 microlitros (258,3 micromoles) de dimetil-formamida en dicloro-metano (1,5 mililitros), se agitó en un baño a 0 °C, a medida que se agregaban gota a gota 145 microlitros (1,66 milimoles) de cloruro de oxalilo. Después de agitar durante 30 minutos a 0 °C, la solución se diluyó con tolueno y se concentró. El residuo se secó al vacío durante 30 minutos, se disolvió en acetonitrilo (1,5 mililitros) y se agitó a 0 °C, a medida que se agregaban 99,8 miligramos (823,7 micromoles) de ciclopropil-sulfonamida y 0,13 mililitros (869,3 micromoles) de DBU. Después de 1 hora a 0 °C, se agregaron 67 microlitros (869,7 micromoles) de ácido trifluoro-acético a 0 °C y la mezcla se filtró a través de un filtro de membrana. El filtrado se purificó mediante HPLC de preparación, seguida por cromatografía en gel de sílice, utilizando una columna de 12 gramos, para obtener 64,8 miligramos (46 por ciento) del compuesto 67: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,19-8,26 (m, 1H), 8,05-8,12 (m, 2H), 7,59-7,67 (br, 3H), 7,42-7,48 (br, 2H), 7,23 (d ancho, $J=9,3$ Hz, 1H), 5,95-6,15 (m, 1H), 5,71 (br, 1H), 5,49-5,33 (m, 2H), 4,53-4,67 (m, 2H), 4,25 (br, 1H), 4,02-4,21 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 2,7-2,9 (m, 1H), 2,45-2,7 (m, 2H), 1,27-2,04

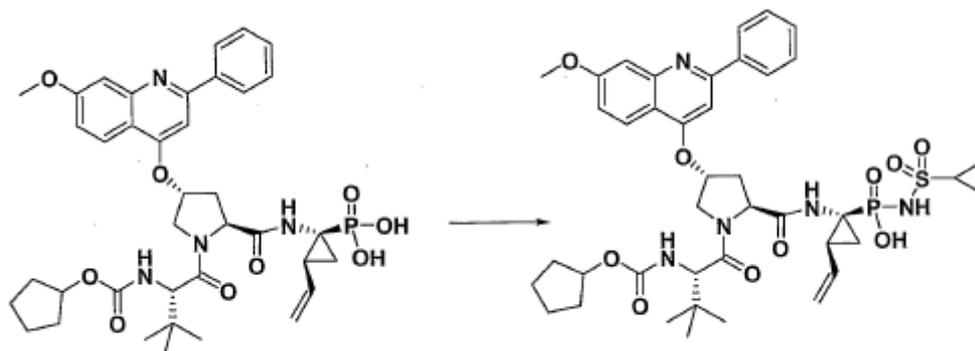
20

25

30

(m, 13H), 1,24 (t, J = 6,3 Hz, 3H), 1,5 (s, 9H), 0,94-1,00 (m, 1H), 0,79-0,89 (m, 2H); ^{31}P RMN (75 MHz, CD_3OD) δ 17,21, 14,83 (-0,9P); CL/EM: 866 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 68: Preparación del Compuesto 68.



5

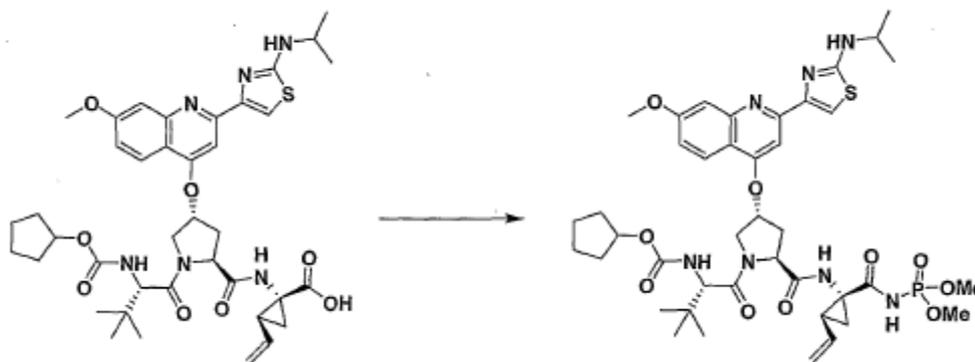
Una suspensión de 102,4 miligramos (139,4 micromoles) del diácido y 25 microlitros (323 micromoles) de dimetil-formamida en dicloro-metano (1,5 mililitros), se agitó a 0 °C, a medida que se agregaban 0,25 mililitros (2,87 milimoles) de cloruro de oxalilo. Después de que se agitó la mezcla durante 30 minutos a 0 °C y durante 1 hora a temperatura ambiente, se diluyó con tolueno (1 mililitro) y se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo, se diluyó con tolueno y se concentró. Después de que se secó el residuo al vacío durante 30 minutos, el residuo se disolvió en acetonitrilo (1 mililitro) y se agitó a 0 °C, a medida que se agregaban 17 miligramos (140,3 micromoles) de ciclopropil-sulfonamida. Después de 30 minutos, se agregaron 0,1 mililitros (668,7 micromoles) de DBU. Después de 1,5 horas a 0 °C, se agregaron varias gotas de agua a la mezcla, seguidas por 50 microlitros (649 micromoles) de ácido trifluoro-acético. La mezcla se filtró a través de un filtro de membrana y el filtrado se purificó mediante HPLC de preparación, para obtener 15,0 miligramos (13 por ciento) del compuesto 68: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,38 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,07-8,12 (m, 2H), 7,71-7,82 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,55 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 9,3 y 2,1 Hz, 1H), 5,98 (dt, J = 17,1 y 10,0 Hz, 1H), 5,84 (br, 1H), 5,17 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,65-4,73 (m, 2H), 4,51 (br, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,07-4,18 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,39-3,52 (m, 1H), 2,77-3,03 (m, 2H), 2,46-2,70 (m, 1H), 1,98-2,13 (m, 1H), 1,32-1,98 (m, 10H), 0,96-1,26 (m, 3H), 1,05 (s, 9H); ^{31}P RMN (75 MHz, CD_3OD) δ 12,81; CL/EM: 838 ($\text{M}^+ + 1$).

10

15

20

Ejemplo 69: Preparación del Compuesto 69.



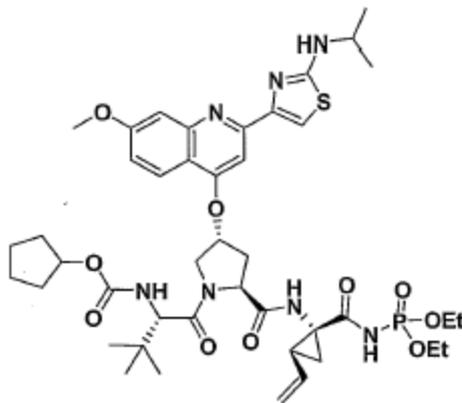
25

30

A una solución del ácido del tripéptido (75 miligramos, 0,0983 milimoles) en 2 mililitros de tetrahidrofurano, se le añadió CDI (40 miligramos, 0,246 milimoles). La mezcla de la solución se sometió a reflujo durante 2 horas. A la mezcla enfriada se le añadió el fosforamidato (49 miligramos, 0,392 milimoles), seguido por DBU (103 microlitros, 0,69 milimoles) y se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío, se disolvió en 1 mililitro de MeOH y se purificó mediante HPLC en fase inversa (eluida con del 10 por ciento al 75 por ciento de $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$), para dar el 69 como un sólido amarillo (24 miligramos, 28 por ciento). ^1H RMN (300

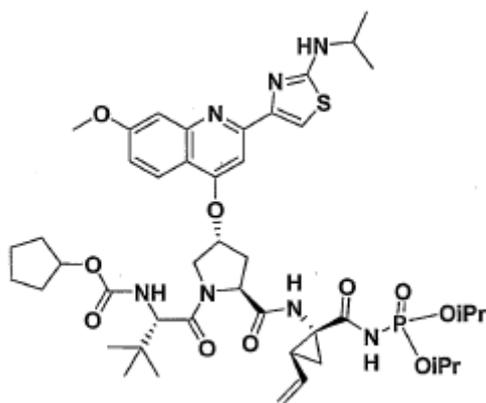
MHz, CDCl₃): δ 8,60-8,45 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60-7,45 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,85-5,70 (m, 2H), 5,55-5,30 (m, 2H), 5,25 (d, J=18 Hz, 1H), 5,11 (d, J=11,9 Hz, 1H), 4,73-4,50 (m, 3H), 4,22 (d, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,85-3,70 (m, 6H), 3,60-3,50 (m, 1H), 2,78-2,58 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 1H), 1,80-1,40 (m, 9H), 1,43 (d, J=6,4 Hz, 6H), 1,05 (s, 9H). ³¹P RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,44. CL/EM: 871 (M⁺ + 1).

Ejemplo 70: Preparación del Compuesto 70.

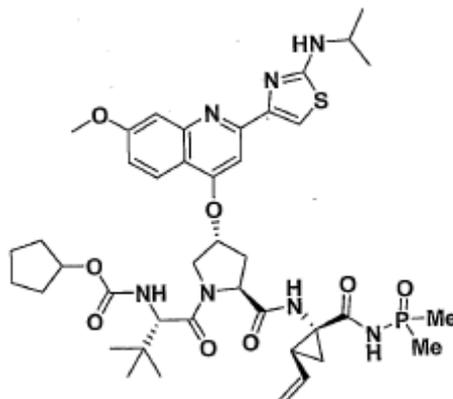


A una solución de ácido (150 miligramos, 0,197 milimoles) en 3 mililitros de tetrahidrofurano, se le añadió CDI (80 miligramos, 0,49 milimoles). La mezcla de la solución se sometió a reflujo durante 2 horas. A la solución enfriada, se le añadió el fosforamidato (121 miligramos, 0,79 milimoles), seguido por DBU (200 microlitros, 1,38 milimoles) y se sometió a reflujo durante 4 horas. La mezcla se concentró al vacío, se disolvió en 1 mililitro de MeOH y se purificó mediante HPLC de fase inversa (eluida con el 10 por ciento al 75 por ciento de H₂O/CH₃CN), para dar el 70 como un sólido amarillo (60 miligramos, 34 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,70 (bs, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,42-7,33 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 5,85-5,70 (m, 2H), 5,50-5,40 (d, 1H), 5,25 (d, J=18 Hz, 1H), 5,11 (d, J=11,9 Hz, 1H), 4,65-4,55 (m, 3H), 4,30-4,00 (m, 10H), 4,02 (s, 3H), 3,65-3,50 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,80-1,40 (m, 6H), 1,42 (d, 6H), 1,40-1,25 (m, 6H), 1,05 (s, 9H). ³¹P RMN (300 MHz, CDCl₃): δ -2,7. CL/EM: 899 (M⁺ + 1).

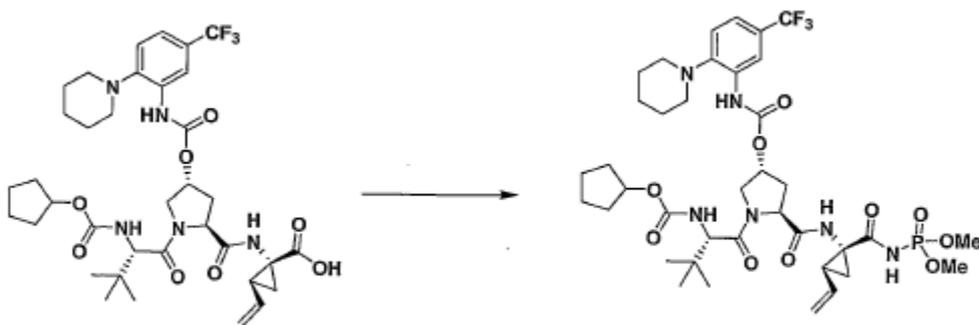
Ejemplo 71: Preparación del Compuesto 71.



A una solución de ácido (200 miligramos, 0,262 milimoles) en 3 mililitros de tetrahidrofurano, se le añadió CDI (85 miligramos, 0,52 milimoles). La mezcla de la solución se sometió a reflujo durante 2 horas. A la mezcla enfriada, se le añadió el fosforamidato (142 miligramos, 0,79 milimoles), seguido por DBU (275 microlitros, 1,83 milimoles) y se sometió a reflujo durante 4 horas. La mezcla se concentró al vacío, se disolvió en 1 mililitro de MeOH y se purificó mediante HPLC de fase inversa (eluida con el 10 por ciento al 95 por ciento de H₂O/CH₃CN), para dar el 71 como un sólido amarillo (100 miligramos, 41 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,48-8,27 (m, 1H), 8,20-8,00 (m, 1H), 7,70-7,60 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,90-5,70 (m, 1H), 5,60 (bs, 1H), 5,50-5,05 (m, 3H), 4,85-4,55 (m, 3H), 4,35-4,25 (m, 1H), 4,20-3,95 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,80-3,50 (m, 2H), 2,75-2,60 (m, 2H), 1,80-1,50 (m, 8H), 1,42 (d, 6H), 1,35-1,20 (m, 12H), 1,05 (s, 9H). ³¹P RMN (300 MHz, CDCl₃): δ -4,9 y -5,2. CL/EM: 926 (M⁺).

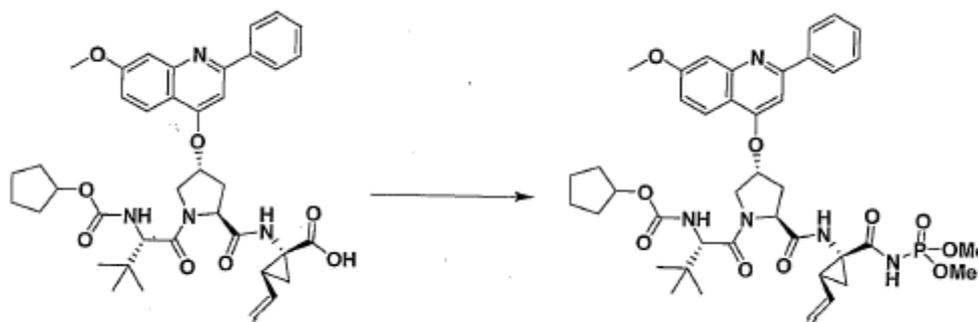
Ejemplo 72: Preparación del Compuesto 72.

5 A una solución del ácido (200 miligramos, 0,262 milimoles) en 2 mililitros de DCM, se le añadió CDI (88 miligramos, 0,524 milimoles). La mezcla de la solución se sometió a reflujo durante 2 horas. A la mezcla enfriada se le añadió el fosforamidato recién hecho (2,62 milimoles), seguido por DBU (195 microlitros, 1,31 milimoles) y se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío, se disolvió en 1 mililitro de MeOH y se purificó mediante HPLC de fase inversa (eluida con del 10 por ciento al 75 por ciento de H₂O/CH₃CN), para dar el 72 como un sólido amarillo (9 miligramos, 4 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 11,2 (bs, 1H), 8,62 (bs, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,90 (bs, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,63-7,50 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 5,93-5,63 (m, 2H), 5,30 (d, J=18 Hz, 1H), 5,15 (d, J=11,9 Hz, 1H), 4,65-4,55 (m, 2H), 4,22 (d, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,60-3,00 (m, 8H), 2,78-2,58 (m, 2H), 2,10-2,03 (m, 1H), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 6H), 1,65-1,15 (m, 4H), 1,43 (d, J=6,4 Hz, 6H), 1,05 (s, 9H). ³¹P RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 49,8. CL/EM: 839 (M⁺ + 1).

Ejemplo 73: Preparación del Compuesto 73.

20 A una solución del ácido (270 miligramos, 0,367 milimoles) en 4 mililitros de DCM, se le añadió CDI (120 miligramos, 0,734 milimoles). La mezcla de la solución se sometió a reflujo durante 2 horas. A la mezcla enfriada se le añadió el fosforamidato (185 miligramos, 1,47 milimoles), seguido por DBU (385 microlitros, 2,57 milimoles) y se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío, se disolvió en 1 mililitro de MeOH y se purificó mediante HPLC de fase inversa (eluida con del 10 por ciento al 95 por ciento de H₂O/CH₃CN), para dar el 73 como un sólido blanco (120 miligramos, 39 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,65 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,35-7,20 (m, 3H), 5,85-5,75 (m, 5H), 5,43 (bs, 2H), 5,28 (d, J=17,1 Hz, 1H), 5,14 (d, J=11,9 Hz, 1H), 4,95-4,87 (m, 1H), 4,43 (t, 1H), 4,35-4,18 (m, 2H), 4,02-3,90 (m, 1H), 3,90-3,75 (m, 6H), 2,95-2,80 (m, 6H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,17-2,07 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 6H), 1,75-1,55 (m, 8H), 1,55-1,43 (m, 3H), 1,02 (s, 9H). ³¹P RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 0,58. CL/EM: 844 (M⁺ + 1).

Ejemplo 74: Preparación del Compuesto 74.

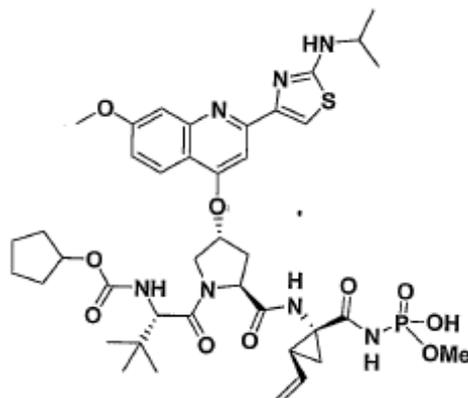


5 A una solución del ácido (200 miligramos, 0,287 milimoles) en 2 mililitros de DCM, se le añadió CDI (93 miligramos, 0,574 milimoles). La mezcla de la solución se sometió a reflujo durante 1 hora 30 minutos. A la

10 mezcla enfriada se le añadió el fosforamidato (72 miligramos, 0,392 milimoles), seguido por DBU (245 microlitros, 1,43 milimoles) y se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío, se disolvió en 1 mililitro de MeOH y se purificó mediante HPLC de fase inversa (eluida con del 10 por ciento al 75 por

ciento de H₂O/CH₃CN), para dar el 74 como un sólido blanco (103 miligramos, 45 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,50 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,90 (bs, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,75 (bs, 1H), 7,42 (bs, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,07 (bs, 1H), 5,74 (qu, 1H), 5,58 (bs, 1H), 5,45 (d, 1H), 5,25 (d, J=18 Hz, 1H), 5,15 (d, J=11,9 Hz, 1H), 4,90-4,80 (m, 1H), 4,75-4,60 (m, 2H), 4,25 (d, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,95-3,75 (m, 6H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,73-2,60 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,80-1,50 (m, 8H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,05 (s, 9H). ³¹P RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,4. CL/EM: 807 (M⁺ + 1).

Ejemplo 75: Preparación del Compuesto 75.



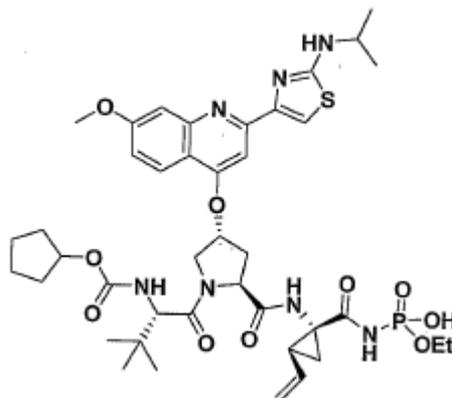
15

20 A una solución del 69 (47 miligramos, 0,054 milimoles) en 1 mililitro de piridina, se le añadió una porción de NaI (40 miligramos, 0,270 milimoles). La mezcla de la solución se agitó a 95 °C durante 1 hora. Luego se añadió la segunda porción de NaI (40 miligramos, 0,270 milimoles) y la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante otra hora. La mezcla se concentró al vacío utilizando una bomba de alto vacío a 40 °C y se agregaron tres gotas de una solución 1M de HCl. La mezcla bruta se disolvió en 1 mililitro de MeOH. La mezcla se

25 concentró al vacío, se disolvió en 1 mililitro de MeOH y se purificó mediante HPLC de fase inversa (eluida con del 10 por ciento al 75 por ciento de H₂O/CH₃CN), para dar el 75 como un sólido amarillo (27 miligramos, 58 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 9,23 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,35 (dd, 1H), 5,85-5,76 (m, 2H), 5,27 (d, J=18 Hz, 1H), 5,09 (d, J=11,9 Hz, 1H), 4,65-4,50 (m, 3H), 4,15-4,05 (m, 3H), 4,10-4,00 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,70-3,60 (m, 3H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,55-2,40 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,75-1,43 (m, 6H), 1,50-1,30 (m, 3H), 1,35 (d, J=6,4 Hz, 6H), 1,05 (s, 9H). ³¹P RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,78.

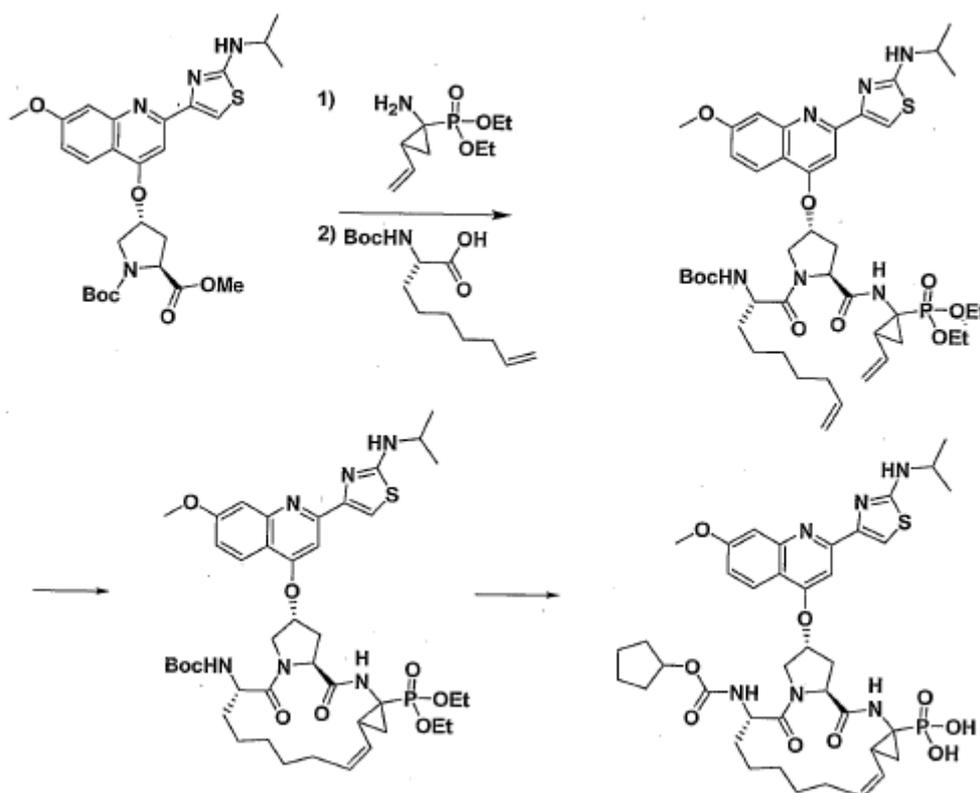
CL/EM: 856 (M⁺ + 1).

30 **Ejemplo 76: Preparación del Compuesto 76.**



5 A una solución del 70 (7 miligramos, 0,008 milimoles) en 0,5 mililitros de piridina, se le añadió una porción de NaI (6 miligramos, 0,039 milimoles). La mezcla de la solución se agitó a 95 °C durante 1 hora. Después se
 10 añadió la segunda porción de NaI (6 miligramos, 0,039 milimoles) y la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante la noche. La mezcla se concentró al vacío utilizando una bomba de alto vacío a 40 °C y se agregaron tres gotas de una solución 1M de HCl. La mezcla bruta se disolvió en 1 mililitro de MeOH. La mezcla se concentró al vacío, se disolvió en 1 mililitro de MeOH y se purificó mediante HPLC de fase inversa (eluida con del 10 por ciento al 75 por ciento de H₂O/CH₃CN), para dar el 76 como un sólido amarillo (2 miligramos, 29
 15 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 9,20 (bs, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 5,85-5,78 (m, 2H), 5,27 (d, J=18 Hz, 1H), 5,09 (d, J=11,9 Hz, 1H), 4,70-4,50 (m, 4H), 4,30-4,10 (m, 4H), 4,10-3,95 (m, 3H), 4,04 (s, 3H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,60-2,40 (m, 1H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,75-1,45 (m, 6H), 1,45-1,18 (m, 5H), 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H). ³¹P RMN (300 MHz, CDCl₃): δ -4,5. CL/EM: 871 (M⁺ + 1).

15 **Ejemplo 77: Preparación del Compuesto 77.**



Etapla 1. Al éster metílico (1,3 gramos, 2,39 milimoles) disuelto en 45 mililitros de una mezcla en

solución de 3/2/1 de THF/MeOH/H₂O, se le añadió LiOH (500 miligramos, 11,95 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego la reacción se acidificó a un pH de 4 utilizando una solución al 37 por ciento de HCl en H₂O y se extrajo tres veces con dicloro-metano. La fase orgánica se evaporó al vacío y se destiló azeotrópicamente tres veces con tolueno, para dar el intermedio de ácido. Al ácido (2,39 milimoles) en 40 mililitros de tetrahidrofurano a -40 °C, se le añadió trietil-amina (500 microlitros, 3,58 milimoles), seguida por cloroformato de etilo (345 microlitros, 3,58 milimoles). La solución se agitó durante 30 minutos a -40 °C y se añadió un equivalente más de trietil-amina (333 microlitros, 2,39 milimoles) y cloroformato de etilo (228 microlitros, 2,39 milimoles). La mezcla se agitó durante otros 30 minutos y se añadió una solución de amino-fosfono (915 miligramos, 3,58 milimoles) con trietil-amina (500 microlitros, 3,58 milimoles) en 10 mililitros de tetrahidrofurano. El disolvente se evaporó al vacío y la mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando SiO₂ (eluida con del 0 por ciento al 100 por ciento de EtOAc/hexano), para dar el intermedio de fosfonato P1 como un sólido color naranja oscuro (870 miligramos, 50 por ciento). CL/EM: 730 (M⁺ + 1).

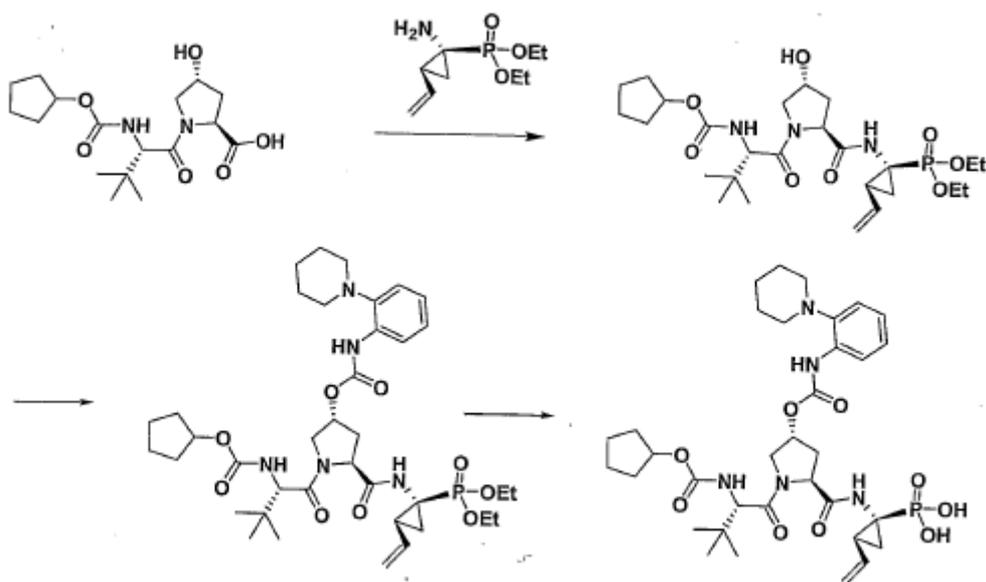
Etapa 2. Al fosfonato P1 (450 miligramos, 0,617 milimoles) disuelto en 10 mililitros de dicloro-metano, se le agregaron 5 mililitros de ácido trifluoro-acético. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y el disolvente se concentró al vacío utilizando una bomba de alto vacío a 30 °C y se destiló azeotrópicamente tres veces con tolueno, para dar la amina libre. A la amina (0,617 miligramos) en 30 mililitros de tetrahidrofurano, se le añadió NMM (200 microlitros, 1,85 milimoles), seguido por HATU (350 miligramos, 0,92 milimoles) y ácido (200 miligramos, 0,74 milimoles). La solución se agitó durante 6 horas, se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl en H₂O, se extrajo con dicloro-metano y se evaporó al vacío. El producto bruto se disolvió en 100 mililitros de EtOAc y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ en H₂O tres veces. El EtOAc se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando SiO₂ (eluida con del 0 por ciento al 100 por ciento de EtOAc/hexano), para dar el intermedio de fosfonato P3 como un sólido color naranja oscuro (510 miligramos, 94 por ciento). ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,24 (d, 1H), 7,95 (bs, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,25 (dd, 1H), 6,00-5,90 (m, 2H), 5,67 (bs, 1H), 5,32 (dd, 1H), 5,15 (dd, 1H), 5,05-4,90 (m, 1H), 4,70-4,50 (m, 1H), 4,33-3,90 (m, 8H), 2,85-2,65 (m, 1H), 2,35-2,45 (m, 1H), 2,25-2,00 (m, 3H), 1,80-1,65 (m, 1H), 1,65-1,15 (m, 16H), 1,22 (s, 9H). ³¹P RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 23,5 y 23,2 (ambos diaestereómeros). CL/EM: 883 (M⁺ + 1).

Etapa 3. Al intermedio de fosfonato P3 (200 miligramos, 0,227 milimoles) y catalizador G1 Grubb (56 miligramos, 0,068 milimoles) bajo argón, se les agregaron 24 mililitros de dicloro-metano desgasificado. La reacción se sometió a reflujo durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío, se secó, se cargó sobre SiO₂ y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando SiO₂ (eluida con del 0 por ciento al 100 por ciento de EtOAc/hexano), para dar el producto ciclado como un sólido color naranja oscuro (64 miligramos, 32 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,73 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,25 (dd, 1H), 5,82 (bs, 1H), 5,70 (q, 1H), 5,35 (t, 1H), 4,62 (t, 1H), 4,38-4,03 (m, 7H), 4,04 (s, 3H), 3,00-2,82 (m, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,62-2,50 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,62-1,38 (m, 8H), 1,40-1,25 (m, 16H), 1,08 (s, 9H). CL/EM: 855 (M⁺ + 1).

Etapa 4. A una solución de ciclopentanol (3 equivalentes) en 10 mililitros de tetrahidrofurano, se le añadió una solución de fosgeno al 20 por ciento en tolueno (5 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. 2/3 partes de la mezcla se concentraron al vacío a 40 °C y se disolvieron en 2 mililitros de dicloro-metano. Este proceso se repitió tres veces.

A una solución del producto ciclado (120 miligramos, 0,140 milimoles) en 2 mililitros de dicloro-metano a 0 °C, se le añadió TMSI (160 microlitros, 1,12 milimoles). La mezcla de la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío utilizando una bomba de alto vacío a 30 °C y se destiló azeotrópicamente tres veces con tolueno. La mezcla bruta se disolvió en 1 mililitro de dicloro-metano. Se añadió una tercera parte de la trietil-amina (52 microlitros, 0,373 milimoles), seguida por la adición lenta del cloroformato preparado anteriormente. Luego se añadió el resto de trietil-amina (104 microlitros, 0,746 milimoles) a la mezcla. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución de 1M de HCl en agua hasta que se alcanzó un pH de 3. La mezcla se extrajo con dicloro-metano, se concentró al vacío, se disolvió en 1 mililitro de MeOH y se purificó mediante HPLC de fase inversa (eluida con del 0 por ciento al 60 por ciento de H₂O/CH₃CN), para dar el fosfonato de dietilo 77 como un sólido amarillo (3 miligramos, 3 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,31 (d, J=9,1 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,76-7,72 (m, 2H), 7,33 (bdd, 1H), 5,84 (bs, 1H), 5,70-5,60 (m, 1H), 5,38-5,25 (m, 1H), 4,80-4,68 (m, 1H), 4,38-4,10 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,85-2,73 (m, 1H), 2,73- 2,50 (m, 1H), 1,65-1,30 (m, 9H), 1,34 (d, J=6,4 Hz, 6H). ³¹P RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 21,2. CL/EM: 812 (M⁺ + 1).

Ejemplo 78: Preparación del Compuesto 78.

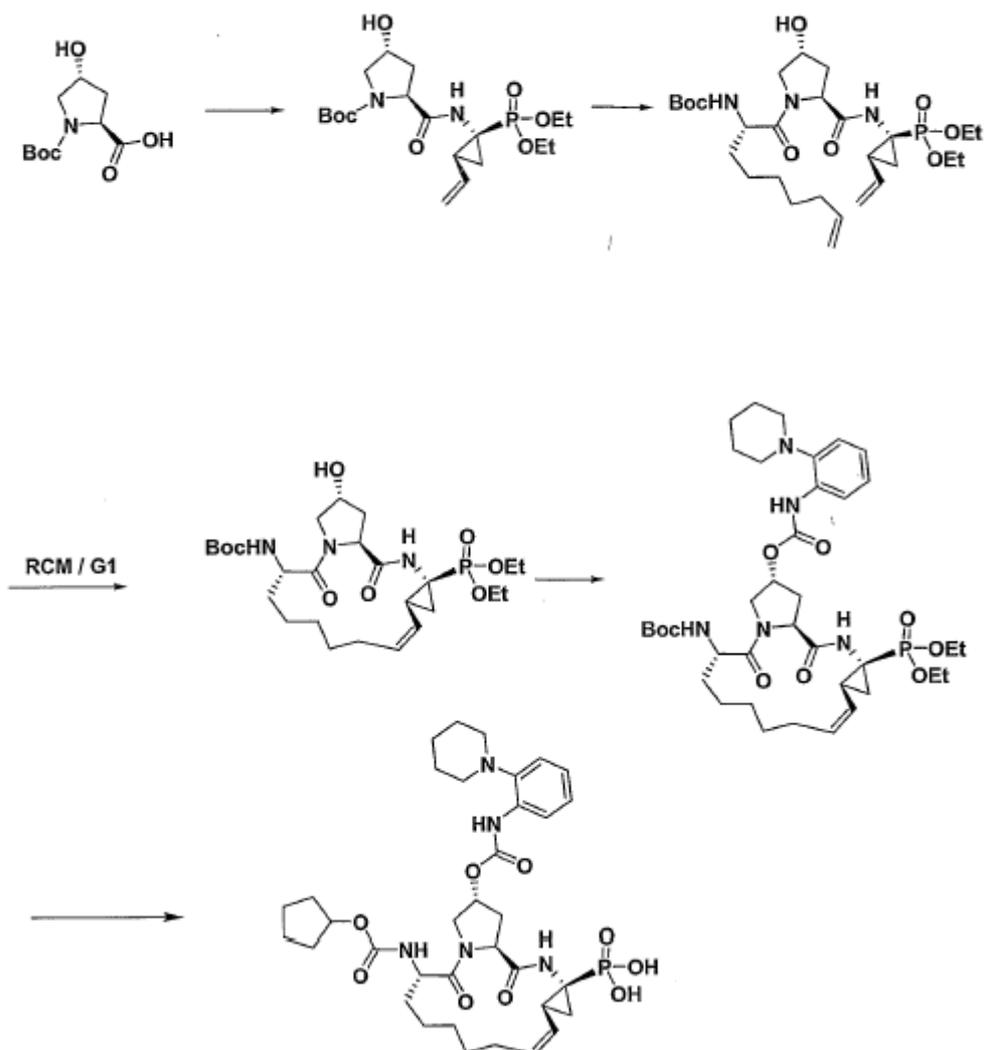


5 **Etapa 1.** Al ácido de partida (1,2 gramos, 3,36 milimoles) disuelto en 30 mililitros de dimetil-formamida, se le agregaron la amina (880 miligramos, 4,03 milimoles), TBTU (2,16 gramos, 6,72 milimoles) y DIPEA (1,14 mililitros, 10,08 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl en H_2O , se extrajo con dicloro-metano y se evaporó al vacío. El producto bruto se disolvió en 100 mililitros de EtOAc y se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 en H_2O tres veces. El EtOAc se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando SiO_2 (eluida con del 0 por ciento al 100 por ciento de EtOAc/hexano), para dar el producto bruto como un sólido amarillo (950 miligramos, 51 por ciento). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,55 (s, 1H), 6,03-5,88 (m, 1H), 5,43 (t, 1H), 5,33-5,20 (m, 1H), 5,13-4,98 (m, 2H), 4,62-4,45 (m, 2H), 4,30-3,93 (m, 7H), 3,62-3,50 (m, 1H), 3,45-3,33 (m, 1H), 2,50-2,20 (m, 2H), 1,90-1,50 (m, HH), 1,38-1,20 (m, 9H), 1,02 (s, 9H). CL/EM: 558 ($\text{M}^+ + 1$).

15 **Etapa 2.** Al material bruto obtenido anteriormente (130 miligramos, 0,233 milimoles) disuelto en 5 mililitros de tetrahidrofurano, se le añadió DSC (120 miligramos, 0,466 milimoles), seguido por NaH (dispersión al 60 por ciento en aceite mineral) (18 miligramos, 0,466 milimoles). La reacción se sometió a reflujó durante 6 horas, se inactivó con 30 mililitros de una solución 1M de HCl en agua, se extrajo con EtOAc y se secó utilizando sulfato de magnesio anhidro. La fase orgánica se concentró al vacío, se disolvió en 1,5 mililitros de dicloro-metano y se añadió a un matraz de microondas. A la solución se le añadió 2-piperidin-1-il-fenil-amina (82 miligramos, 0,466 milimoles). El matraz de microondas se selló y se puso en el aparato de microondas. La reacción se calentó a 65 °C durante 1 hora. La reacción se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando SiO_2 (eluida con del 0 por ciento al 100 por ciento de EtOAc/hexano), para dar el carbamato como un sólido amarillo (146 miligramos, 83 por ciento).

25 **Etapa 3.** A una solución del carbamato (146 miligramos, 0,192 milimoles) en 5 mililitros de CH_3CN a 0 °C, se le añadió TMSI (220 microlitros, 1,15 milimoles), seguido por 2,6-lutidina (178 microlitros, 1,53 milimoles). La mezcla de la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío utilizando una bomba de alto vacío a 30 °C y se destiló azeotrópicamente tres veces con tolueno. La mezcla de reacción se inactivó después con MeOH. El MeOH se evaporó al vacío. La mezcla bruta se disolvió en 1 mililitro de MeOH y se purificó mediante HPLC de fase inversa (eluida con del 10 por ciento al 75 por ciento de $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$), para dar el 78 como un sólido blanco (45 miligramos, 33 por ciento). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 7,62-7,58 (m, 2H), 7,40-7,22 (m, 3H), 6,05-5,90 (m, 1H), 5,43 (bs, 1H), 5,25 (dd, $J=17$, 1,5 Hz, 1H), 5,06 (dd, $J=10,4$, 1,8 Hz, 1H), 4,51 (bt, 1H), 4,35 (bd, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,00-3,95 (m, 1H), 2,55-2,43 (m, 1H), 2,38-2,24 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,99-1,83 (m, 5H), 1,80-1,60 (m, 9H), 1,60-1,40 (m, 5H), 1,06 (s, 9H), 1,05 (s, 9H). ^{31}P RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 20,7. CL/EM: 704 ($\text{M}^+ + 1$).

35 **Ejemplo 79: Preparación del Compuesto 79.**



5 **Etapa 1.** Al ácido de prolina (905 miligramos, 3,92 milimoles) disuelto en 40 mililitros de dimetil-
 formamida, se le agregaron el amino-fosfonato de dietilo (1,03 gramos, 4,7 milimoles), TBTU (2,2 gramos,
 6,86 milimoles) y DIPEA (1,8 mililitros, 15,68 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1
 hora, se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl en H_2O , se extrajo con dicloro-metano y se evaporó al
 10 vacío. El producto bruto se disolvió en 100 mililitros de EtOAc y se lavó con una solución saturada de NaHCO_3
 en H_2O tres veces. El EtOAc se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel
 de sílice utilizando SiO_2 (eluida con del 0 por ciento al 100 por ciento de EtOAc/hexano), para dar el
 intermedio P1 como un sólido amarillo (470 miligramos, 28 por ciento). Al fosfonato P1 (470 miligramos, 0,73
 milimoles) disuelto en 10 mililitros de dicloro-metano, se le agregaron 5 mililitros de ácido trifluoro-acético. La
 15 mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y el disolvente se concentró al vacío utilizando una bomba de
 alto vacío a 30 °C y se destiló azeotrópicamente tres veces con tolueno, para dar la amina libre. A la amina
 (0,73 milimoles) en 30 mililitros de tetrahidrofurano, se le añadió NMM (240 microlitros, 2,19 milimoles),
 seguida por HATU (415 miligramos, 1,095 milimoles) y ácido carboxílico (275 miligramos, 1,22 milimoles). La
 solución se agitó durante 6 horas, se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl en H_2O , se extrajo con
 20 dicloro-metano y se evaporó al vacío. El producto bruto se disolvió en 100 mililitros de EtOAc y se lavó con
 una solución saturada de NaHCO_3 en H_2O tres veces. El EtOAc se eliminó bajo vacío y el producto bruto se
 purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando SiO_2 (eluida con del 0 por ciento al 100 por ciento
 de EtOAc/hexano), para dar el intermedio de tripéptido como un sólido color naranja oscuro (187 miligramos,
 43 por ciento).

25 **Etapa 2.** Al intermedio de tripéptido (137 miligramos, 0,234 milimoles) y el catalizador G1 Grubb (56
 miligramos, 0,058 milimoles) bajo argón, se les agregaron 25 mililitros de dicloro-metano desgasificado. La
 reacción se sometió a reflujo durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío, se secó, se cargó sobre SiO_2
 y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando SiO_2 (eluida con del 0 por ciento al 100 por
 ciento de EtOAc/hexano), para dar el producto macrocíclico como un sólido amarillo (93 miligramos, 71 por
 ciento).

Etapa 3. Al producto macrocíclico (110 miligramos, 0,197 milimoles) disuelto en 5 mililitros de tetrahidrofurano, se le añadió DSC (101 miligramos, 0,394 milimoles), seguido por NaH (dispersión al 60 por ciento en aceite mineral) (15 miligramos, 0,394 milimoles). La reacción se sometió a reflujo durante 6 horas, se inactivó con 30 mililitros de una solución 1M de HCl en agua, se extrajo con EtOAc y se secó utilizando sulfato de magnesio anhidro. La fase orgánica se concentró al vacío, se disolvió en 1,5 mililitros de dicloro-

5 metano y se añadió a un matraz de microondas. A la solución se le añadió 2-piperidin-1-il-fenil-amina (69 miligramos, 0,394 milimoles). El matraz de microondas se selló y se puso en el aparato de microondas. La reacción se calentó a 65 °C durante 1 hora. La reacción se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando SiO₂ (eluida con del 0 por ciento al 100 por ciento de EtOAc/hexano), para dar el carbamato como

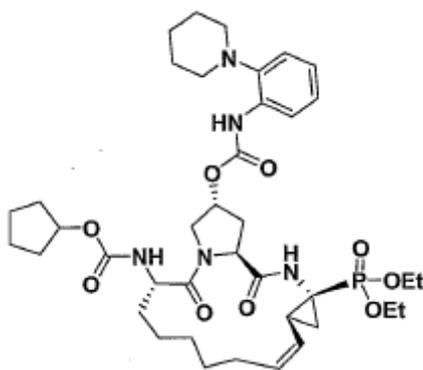
10 un sólido amarillo (50 miligramos, 33 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,10-7,90 (m, 2H), 7,18-7,06 (m, 2H), 7,05-6,96 (m, 1H), 6,80 (bs, 1H), 5,75-5,60 (m, 1H), 5,50-5,33 (m, 2H), 4,63-4,40 (m, 2H), 4,22-4,07 (m, 4H), 4,05- 3,93 (m, 2H), 2,59-2,40 (m, 3H), 2,20-1,80 (m, 5H), 1,80-1,50 (m, 10H), 1,38 (s, 9H), 1,28 (t, 6H), 1,60-1,40 (m, 8H). CL/EM: 761 (M⁺ + 1).

Etapa 4. A una solución del carbamato (70 miligramos, 0,092 milimoles) en 3 mililitros de CH₃CN a 0 °C, se le añadió TMSI (105 microlitros, 0,736 milimoles). La mezcla de la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3/4 de hora. La mezcla se concentró al vacío utilizando una bomba de alto vacío a 30 °C y se destiló azeotrópicamente tres veces con tolueno. La mezcla bruta se disolvió en 1 mililitro de dicloro-

20 metano. Se añadió una tercera parte de la trietil-amina (38 microlitros, 0,276 milimoles), seguida por la adición lenta del cloroformato. Luego se añadió a la mezcla el resto de la trietil-amina (76 microlitros, 0,552 milimoles). La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de dos gotas de una solución 1M de HCl. La mezcla se concentró al vacío, se disolvió en 1 mililitro de MeOH y se purificó mediante HPLC de fase inversa (eluida con del 10 por ciento al 75 por ciento de H₂O/CH₃CN), para dar el 69 como un sólido blanco (32 miligramos, 49 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7,73 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,50-7,38 (m, 3H), 5,65-5,58 (m, 1H), 5,51 (bs, 1H), 5,30 (bt, 1H), 4,85 (bs, 1H), 4,62-4,50 (m, 2H), 4,30-4,22 (m, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,65-3,50 (m, 4H), 2,50-2,40 (m, 3H), 2,22-2,10 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 5H), 1,98-1,78 (m, 5H), 1,80-1,60 (m, 6H), 1,70-1,60 (m, 6H), 1,60-1,40 (m, 8H). ³¹P RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 21,3. CL/EM: 716 (M⁺ + 1).

25

Ejemplo 80: Preparación del Compuesto 80.

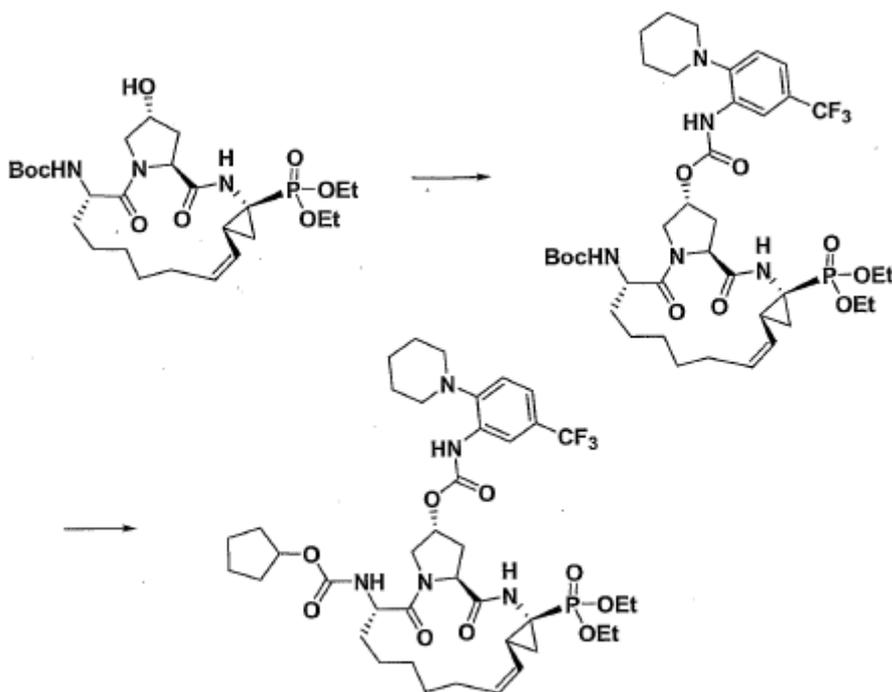


30 A una solución del tripéptido de N-Boc obtenido para el ejemplo 79 (125 miligramos, 0,164 milimoles) en 3 mililitros de dicloro-metano, se le agregaron 3 mililitros de ácido trifluoro-acético. La mezcla de la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3/4 hora. La mezcla se concentró al vacío utilizando una bomba de alto vacío a 40 °C y se destiló azeotrópicamente tres veces con tolueno. La mezcla bruta se disolvió en 1 mililitro

35 de dicloro-metano. Se añadió una tercera parte de la trietil-amina (38 microlitros, 0,276 milimoles), seguida por la adición lenta del cloroformato. Luego se añadió a la mezcla el resto de la trietil-amina (76 microlitros, 0,552 milimoles). La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 2 gotas de una solución 1M de HCl. La mezcla se concentró al vacío, se disolvió en 1 mililitro de MeOH y se purificó mediante HPLC de fase inversa (eluida con del 10 por ciento al 95 por ciento de H₂O/CH₃CN), para dar el 80 como un sólido blanco (42 miligramos, 33 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,66 (s, 1H), 7,75 (bs, 1H), 7,40 (bs, 1H), 7,22 (bs, 2H), 5,67 (q, J=9,5 Hz, 1H), 5,47 (bs, 1H), 5,37 (t, J=10,0 Hz, 1H), 4,55-4,45 (m, 2H), 4,30-4,00 (m, 5H), 3,95 (dd, J=3,9 Hz, 1H), 3,30-3,00 (m, 2H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,00-1,80 (m, 5H), 1,75-1,40 (m, 15H), 1,33 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3H). ³¹P RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 23,8. CL/EM: 772 (M⁺ + 1).

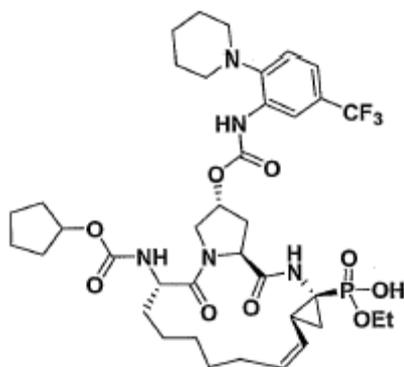
40

Ejemplo 81: Preparación del Compuesto 81.



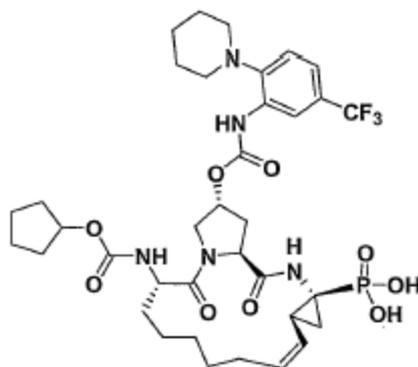
Etapa 1. Al alcohol macrocíclico (300 miligramos, 0,538 milimoles) disuelto en 20 mililitros de tetrahidrofurano, se le añadió DSC (275 miligramos, 1,076 milimoles), seguido por NaH (dispersión al 60 por ciento en aceite mineral) (15 miligramos, 1,345 milimoles). La reacción se sometió a reflujo durante 6 horas, se inactivó con 30 mililitros de una solución 1M de HCl en agua, se extrajo con EtOAc y se secó utilizando sulfato de magnesio anhidro. La fase orgánica se concentró al vacío, se disolvió en 3 mililitros de diclorometano y se añadió a un matraz de microondas. A la solución se le añadió 2-piperidin-1-il-5-trifluoro-metil-fenil-amina (394 miligramos, 1,61 milimoles). El matraz de microondas se selló y se puso en el aparato de microondas. La reacción se calentó a 65 °C durante 7 horas. La reacción se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando SiO₂ (eluida con del 0 por ciento al 100 por ciento de EtOAc/hexano), para dar el producto deseado como un sólido amarillo (350 miligramos, 79 por ciento).

Etapa 2. A una solución del carbamato (350 miligramos, 0,423 milimoles) en 3 mililitros de diclorometano, se le agregaron 3 mililitros de ácido trifluoro-acético. La mezcla de la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3/4 de hora. La mezcla se concentró al vacío utilizando una bomba de alto vacío a 40 °C y se destiló azeotrópicamente tres veces con tolueno. La mezcla bruta se disolvió en 1 mililitro de diclorometano. Se añadió una tercera parte de la trietil-amina (200 microlitros, 1,4 milimoles), seguida por la adición lenta del clorofornato. Luego se añadió a la mezcla el resto de la trietil-amina (400 microlitros, 2,8 milimoles). La mezcla de reacción se inactivó después de 2 horas mediante la adición de una solución saturada de NaHCO₃ en agua. La mezcla se extrajo con dicloro-metano, se concentró y se purificó mediante cromatografía en fase normal utilizando SiO₂, para dar el producto deseado como un sólido blanco (270 miligramos, 76 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,64 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,33 (s, 2H), 5,65 (q, J=10,1 Hz, 1H), 5,44 (bs, 1H), 5,34 (t, J=9,7 Hz, 1H), 4,77 (bs, 1H), 4,55-4,45 (m, 2H), 4,30-4,00 (m, 5H), 3,93 (dd, J=11,3, 3,3 Hz, 1H), 3,00-2,75 (m, 5H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 2H), 1,90-1,70 (m, 5H), 1,70-1,38 (m, 13H), 1,34 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,26 (t, J=7,0 Hz, 3H). ³¹P RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 23,7. CL/EM: 840 (M⁺ + 1).



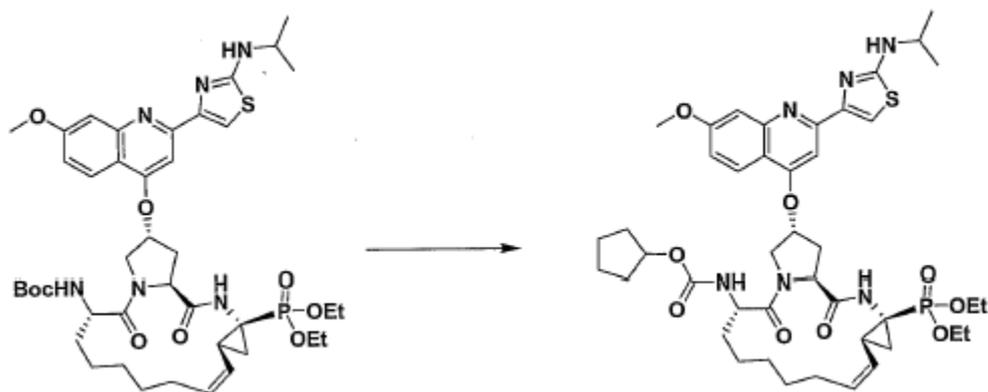
Etapa 3. A una solución del carbamato (120 miligramos, 0,143 milimoles) en 2 mililitros de piridina, se le añadió una porción de NaI (110 miligramos, 0,71 milimoles). La mezcla de la solución se agitó a 95 °C durante 1 hora. Después se añadió la segunda porción de NaI (110 miligramos, 0,71 milimoles) y la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante otras 6 horas. La mezcla se concentró al vacío utilizando una bomba de alto vacío a 40 °C y se agregaron tres gotas de una solución 1M de HCl. La mezcla bruta se disolvió en 1 mililitro de MeOH. La mezcla se concentró al vacío, se disolvió en 1 mililitro de MeOH y se purificó mediante HPLC de fase inversa (eluida con del 10 por ciento al 95 por ciento de H₂O/CH₃CN), para dar el 81 como un sólido blanco (20 miligramos, 17 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,26 (s, 1H), 7,33 (s, 2H), 5,65 (q, J=9,5 Hz, 1H), 5,45 (bs, 1H), 5,34 (t, J=10,1 Hz, 1H), 4,76 (bs, 1H), 4,60-4,50 (m, 2H), 4,30-4,15 (m, 2H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,92 (dd, J=11,9, 3,6 Hz, 1H), 2,95-2,80 (m, 4H), 2,80-2,60 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,95-1,70 (m, 5H), 1,65-1,30 (m, 16H), 1,27 (t, J=7,0 Hz, 3H). ³¹P RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 22,4. CL/EM: 812 (M⁺ + 1).

Ejemplo 82: Preparación del Compuesto 82.

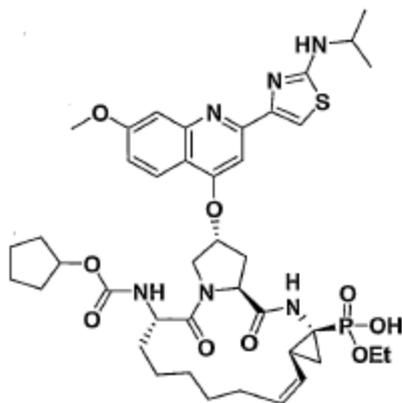


A una solución del fosfonato de dietilo (150 miligramos, 0,179 milimoles) en 3 mililitros de CH₃CN a 0 °C, se le añadió TMSI (125 microlitros, 1,07 milimoles). La mezcla de la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3/4 de hora. La mezcla se concentró al vacío utilizando una bomba de alto vacío a 30 °C y se destiló azeotrópicamente tres veces con tolueno. La mezcla bruta se disolvió en 1 mililitro de MeOH, se evaporó y se disolvió en 1 mililitro de MeOH y se purificó mediante HPLC de fase inversa (eluida con del 10 por ciento al 95 por ciento de H₂O/CH₃CN), para dar el 82 como un sólido blanco (20 miligramos, 14 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,25 (s, 1H), 7,35 (s, 2H), 5,62 (q, J=9,8 Hz, 1H), 5,46 (bs, 1H), 5,30 (t, J=9,1 Hz, 1H), 4,76 (bs, 1H), 4,65-4,50 (m, 2H), 4,25 (bd, J=8,3 Hz, 1H), 3,92 (dd, J=11,6, 3,1 Hz, 1H), 3,00-2,80 (m, 4H), 2,55-2,35 (m, 3H), 2,30-2,10 (m, 1H), 2,10-1,90 (m, 1H), 1,85-1,70 (m, 5H), 1,65-1,10 (m, 17H). ³¹P RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 21,5. CL/EM: 784 (M⁺ + 1).

Ejemplo 83: Preparación del Compuesto 83.

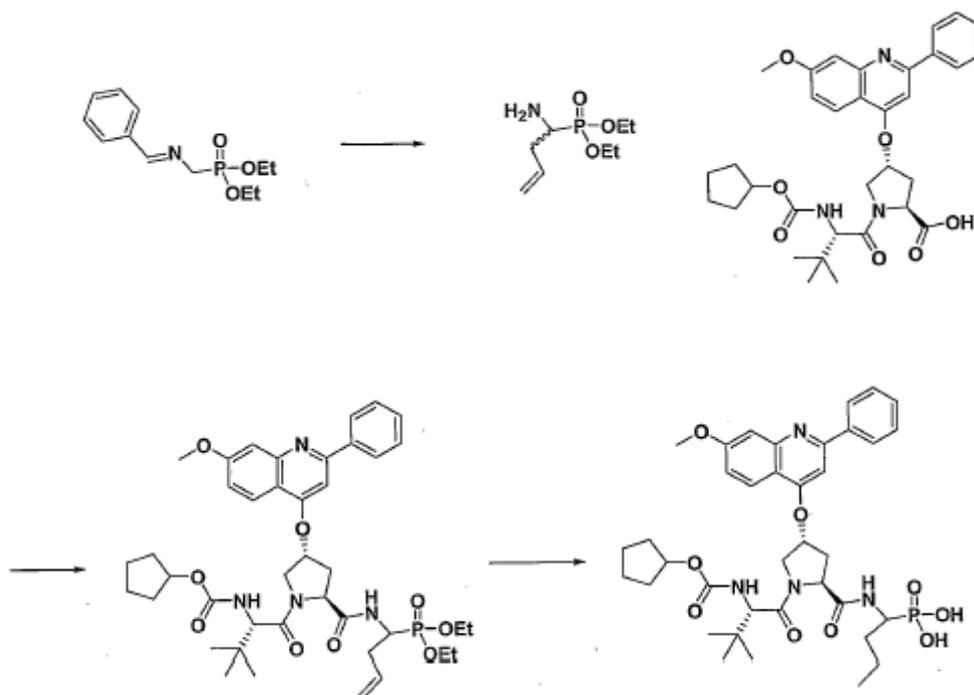


5 **Etapa 1.** A una solución del fosfonato de dietilo macrocíclico (240 miligramos, 0,281 milimoles) en 3 mililitros de dicloro-metano, se le agregaron 3 mililitros de ácido trifluoro-acético. La mezcla de la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3/4 hora. La mezcla se concentró al vacío utilizando una bomba de alto vacío a 40 °C y se destiló azeotrópicamente tres veces con tolueno. La mezcla bruta se disolvió en 1 mililitro de dicloro-metano. Se añadió una tercera parte de la trietil-amina (131 microlitros, 0,94 milimoles), seguida por la adición lenta del cloroformato. Luego se añadió a la mezcla el resto de la trietil-amina (262 microlitros, 1,87 milimoles). La mezcla de reacción se inactivó después de 2 horas mediante la adición de una solución saturada de NaHCO₃ en agua. La mezcla se extrajo con dicloro-metano, se concentró, se disolvió con 1 mililitro de MeOH y se purificó mediante HPLC de fase inversa (eluida con del 10 por ciento al 75 por ciento de H₂O/CH₃CN), para dar el producto deseado como un sólido amarillo (77 miligramos, 32 por ciento). CL/EM: 840 (M⁺ - 1).



15 **Etapa 2.** A una solución del intermedio obtenido anteriormente (62 miligramos, 0,072 milimoles) en 1 mililitro de piridina, se le añadió una porción de NaI (55 miligramos, 0,036 milimoles). La mezcla de la solución se agitó a 95 °C durante 1 hora. Después se añadió la segunda porción de NaI (55 miligramos, 0,036 milimoles) y la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante otras 6 horas. La mezcla se concentró al vacío utilizando una bomba de alto vacío a 40 °C y se agregaron tres gotas de una solución 1M de HCl. La mezcla bruta se disolvió en 1 mililitro de MeOH. La mezcla se concentró al vacío, se disolvió en 1 mililitro de MeOH y se purificó mediante HPLC de fase inversa (eluida con del 10 por ciento al 75 por ciento de H₂O/CH₃CN), para dar el 83 como un sólido amarillo (33 miligramos, 55 por ciento). CL/EM: 838 (M).

25 **Ejemplo 84:** Preparación del Compuesto 84.

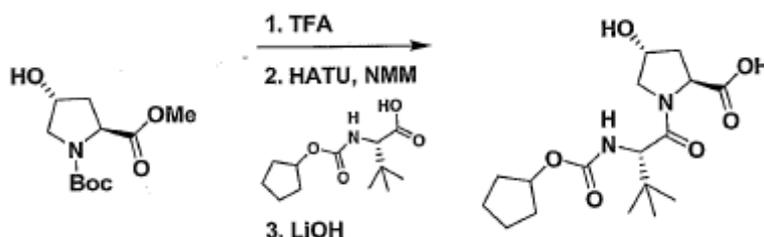


5 **Etapa 1.** A una solución a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ del fosfonato de dietil-(N-benciliden-amino-metilo) (12,9 gramos, 50,5 milimoles) en 100 mililitros de tetrahidrofurano, se le añadió LDA (30,8 mililitros, 55,6 milimoles). La mezcla se agitó desde $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta la temperatura ambiente durante 10 minutos y se volvió a enfriar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A la mezcla se le añadió bromuro de alilo (5,7 mililitros, 65,6 milimoles) en 20 mililitros de tetrahidrofurano. La solución se agitó durante la noche desde $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta la temperatura ambiente, se inactivó con EtOH y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando SiO_2 (previamente tratada con el 2 por ciento de trietil-amina/hexano) (eluida con del 0 por ciento al 60 por ciento de EtOAc/hexano), para dar el intermedio como un líquido amarillo pálido (3,3 gramos, 32 por ciento). La imina se disolvió en dicloro-metano (20 mililitros) y se hidrolizó utilizando 20 mililitros de una solución 1M de HCl en agua, para dar la amina. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 5,91-5,75 (m, 1H), 5,21 (d, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,23-4,10 (m, 4H), 3,12-2,99 (m, 1H), 2,70-2,53 (m, 1H), 2,33-2,18 (m, 1H), 1,62 (s, 2H), 1,36 (t, 6H). ^{31}P RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 28,4.

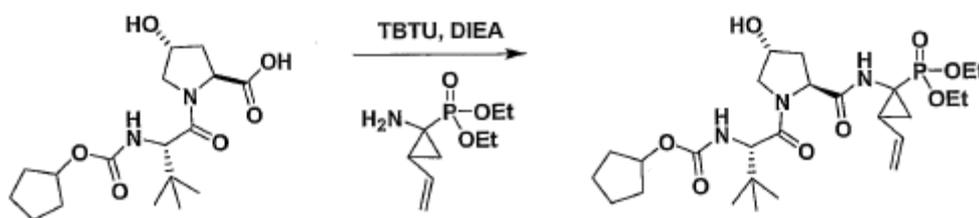
15 **Etapa 2.** La reacción de acoplamiento se hizo igual que como se describió anteriormente. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando SiO_2 (eluida con del 0 por ciento al 100 por ciento de EtOAc/hexano), para dar el producto deseado como un sólido amarillo (1,14 gramos, 35 por ciento). ^{31}P RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 23,47 23,6.

20 **Etapa 3.** A un matraz purgado del producto obtenido anteriormente (385 miligramos, 0,495 milimoles) y Pd/C bajo argón, se le agregaron 4 mililitros de MeOH. La reacción se terminó después de 40 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó al vacío. Al producto en 3 mililitros de CH_3CN a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, se le añadió TMSI (425 microlitros, 2,97 milimoles), seguido por 2,6-lutidina (345 microlitros, 2,97 milimoles). La mezcla de la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3/4 hora. La mezcla se concentró al vacío utilizando una bomba de alto vacío a $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se destiló azeotrópicamente tres veces con tolueno. La mezcla bruta se disolvió en 1 mililitro de MeOH, se evaporó y se disolvió en 1 mililitro de MeOH y se purificó mediante HPLC de fase inversa (eluida con del 10 por ciento al 95 por ciento de $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$), para dar el 84 como un sólido blanco (185 miligramos, 51 por ciento). ^1H RMN (300 MHz, DMSO): δ 8,25 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 8,25-8,15 (m, 2H), 7,75 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,55 (bs, 1H), 7,26 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 5,78 (bs, 1H), 4,66 (t, $J=9,2$ Hz, 1H), 4,55-4,45 (m, 1H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,95-2,85 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,70-1,30 (m, 10H), 1,28-1,10 (m, 1H), 0,95 (s, 9H), 0,82 (t, $J=7,3$ Hz, 3H). ^{31}P RMN (300 MHz, DMSO): δ 20,8. CL/EM: 725 ($M^+ + 1$).

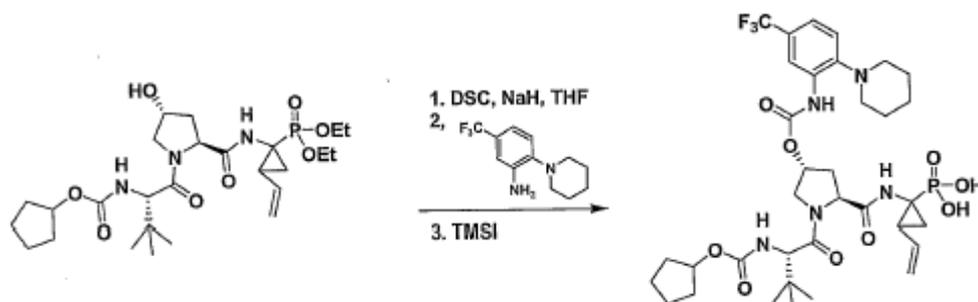
Ejemplo 85: Preparación del Compuesto 85.



Etapa 1. El éster metílico de Boc-amino-prolina (20 gramos, 81,5 milimoles) se disolvió en dicloro-
 metano (100 mililitros) en un matraz de fondo redondo. Se añadió ácido trifluoro-acético (200 mililitros) y la
 5 reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego la mezcla se concentró y se destiló
 azeotrópicamente con tolueno (100 mililitros, dos veces). La mezcla bruta se absorbió después en dicloro-
 metano (600 mililitros). Se agregaron HATU (46,5 gramos, 122 milimoles), NMM (28,9 gramos, 285 milimoles)
 y ácido (23,8 gramos, 97,8 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15
 10 horas. La reacción se inactivó con agua, se diluyó con dicloro-metano, se lavó con NaHCO₃ saturado y NH₄Cl
 saturado. Después la capa orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía por
 evaporación instantánea, para proporcionar el producto de acoplamiento (21,6 gramos, 73 por ciento). Este
 éster metílico (21,6 gramos, 58,3 milimoles) se absorbió después en tetrahidrofurano (100 mililitros), MeOH
 (100 mililitros) y agua (100 mililitros). Se añadió LiOH (12,2 gramos, 292 milimoles) y la mezcla se agitó a
 15 temperatura ambiente durante 1 hora. Luego la reacción se diluyó con agua y el pH se ajustó a 3 utilizando
 HCl 1N. Luego la mezcla se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró, para proporcionar el ácido carboxílico
 (20,2 gramos, 97 por ciento).



Etapa 2. El ácido carboxílico (7 gramos, 19,6 milimoles) y el amino-fosfonato (5,6 gramos, 25,5
 20 milimoles) se absorbieron en dimetil-formamida (200 mililitros). Se agregaron TBTU (12,6 gramos, 39
 milimoles) y DIEA (10,1 gramos, 78,4 milimoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente y se monitoreó
 mediante CL/EM hasta terminar. Luego la mezcla se inactivó con agua, se diluyó con dicloro-metano y se lavó
 con NaHCO₃. La capa orgánica se lavó adicionalmente con NH₄Cl, HCl 1M y salmuera, luego se secó, se
 25 concentró y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (hexano/acetato de
 etilo/metanol), para proporcionar el tripéptido (4,3 gramos, 39 por ciento).

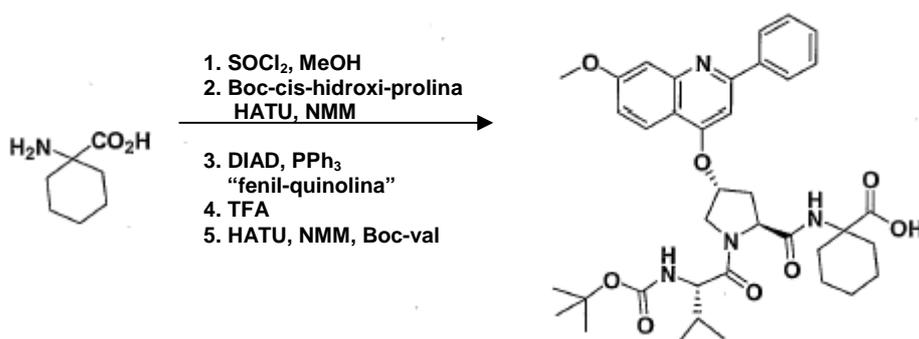


Etapa 3. El alcohol (200 miligramos, 0,36 milimoles) se absorbió en tetrahidrofurano (5 mililitros). Se
 30 agregaron NaH (43 miligramos, 1,08 milimoles) y disuccinimida-carbonilo (276 miligramos, 1,08 milimoles). La
 reacción se sometió a reflujo durante 6 horas hasta terminar, mediante análisis de CL/EM. Se agregaron
 acetato de etilo y HCl 1M. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El
 residuo se absorbió en dicloro-metano (1 mililitro) y se añadió la anilina (175 miligramos, 0,72 milimoles). La

mezcla se calentó en el reactor de microondas a 65 °C durante 1 hora. Después la reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea, para proporcionar el carbamato deseado (30 miligramos).

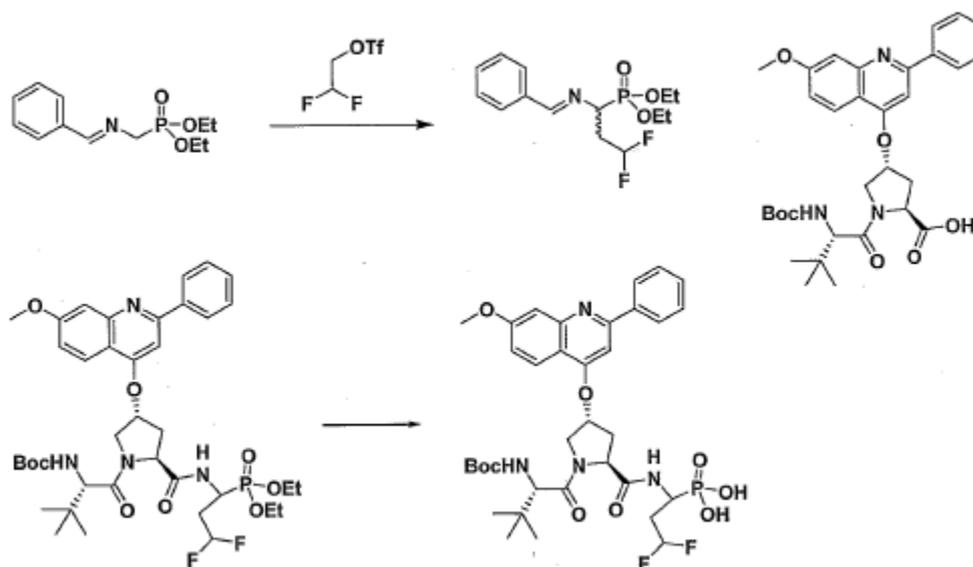
5 Este fosfonato de dietilo se absorbió después en acetonitrilo (1 mililitro) y se añadió 2,6-lutidina (11,6 miligramos, 0,11 milimoles). La mezcla se enfrió a 0 °C y luego se añadió TMSI (22 miligramos, 0,11 milimoles). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Luego la reacción se inactivó con trietil-amina, luego metanol y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC (acetonitrilo:agua), para proporcionar el ácido 85 deseado (1,6 miligramos). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,05 (m, 12H), 1,35-1,83 (m, 19H), 2,11 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,41 (m, 1H), 5,98 (m, 1H), 7,37 (s, 2H), 8,23 (s, 1H). ³¹P RMN (300 MHz) δ 20,08. CL/EM: 772 (M+1).

Ejemplo 86: Preparación del Compuesto 86.



15 El ácido 1-amino-ciclohexan-carboxílico (2,03 gramos, 14 milimoles) se absorbió en MeOH (50 mililitros). Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (2,04 mililitros) a 0 °C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 días, después de cuyo tiempo, se concentró y luego se diluyó con agua. El pH se ajustó a 8 con Na₂CO₃ saturado y después la mezcla se extrajo con dicloro-metano. La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar el éster metílico. Este amino-éster (0,56 gramos, 3,6 milimoles) se absorbió en dicloro-metano en un matraz de fondo redondo. Se agregaron Boc-cis-hidroxi-prolina (0,84 gramos, 3,6 milimoles). HATU (1,9 gramos, 5,1 milimoles) y NMM (1,2 mililitros, 10,8 milimoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después la reacción se inactivó con NH₄Cl saturado. La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea, para proporcionar el dipéptido (0,59 gramos, 44 por ciento). Este alcohol (1,6 milimoles) se absorbió en tetrahidrofurano (16 mililitros). Se agregaron la fenil-quinolina (0,4 gramos), DIAD (0,31 gramos) y PPh₃ (0,42 gramos). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, luego se concentró y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea, para proporcionar el intermedio deseado (200 miligramos, 21 por ciento). Esta Boc-amina (0,33 milimoles) se absorbió en dicloro-metano (3 mililitros) y se añadió ácido trifluoro-acético (6 mililitros). La reacción se monitoreó mediante CL/EM hasta terminar y luego se concentró y se destiló azeotrópicamente con tolueno (15 mililitros, dos veces). Después el residuo se absorbió en dicloro-metano. Se agregaron HATU (189 miligramos, 0,5 milimoles), NMM (1,5 mililitros) y Boc-valina (86 miligramos, 0,4 milimoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se inactivó con agua y se diluyó con dicloro-metano. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃, se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea, para proporcionar el tripéptido (93 miligramos, 40 por ciento). Este tripéptido de éster metílico (0,13 milimoles) se absorbió en tetrahidrofurano:agua:metanol (0,5 mililitros de cada uno) y se añadió LiOH (218 miligramos, 5,2 milimoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se diluyó con agua. El pH se ajustó a 2 utilizando HCl 1N y la mezcla se extrajo después con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante HPLC, para proporcionar el ácido 86 deseado (21 miligramos, rendimiento del 23 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 0,97 (m, 7H), 1,08 (s, 9H), 1,25-1,99 (m, 10H), 2,06 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,95-4,06 (m, 5H), 4,76 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,75 (m, 4H), 8,03 (m, 1H), 8,38 (d, 1H). CL/EM: 689 (M+1).

Ejemplo 87: Preparación del Compuesto 87.

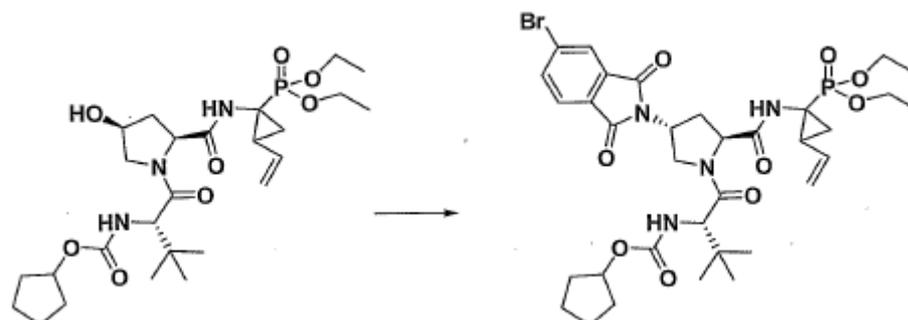


Etapa 1. A una solución a -78 °C del fosfonato de dietil-(N-benciliden-amino-metilo) (200 miligramos, 0,784 milimoles) en 1 mililitro de tetrahidrofurano, se le añadió LDA (480 microlitros, 0,863 milimoles). La mezcla se agitó desde -78 °C hasta la temperatura ambiente durante 10 minutos y se volvió a enfriar a -78 °C. A la mezcla se le añadió el triflato (251 miligramos, 1,176 milimoles) en 0,5 mililitros de tetrahidrofurano. La solución se agitó durante 20 minutos desde -78 °C hasta la temperatura ambiente, se inactivó con EtOH y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando SiO₂ (previamente tratada con el 2 por ciento de trietil-amina/hexano) (eluida con del 20 por ciento al 60 por ciento de EtOAc/hexano), para dar el producto alquilado como un líquido amarillo pálido (150 miligramos, 60 por ciento). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,38 (dd, 1H), 7,83-7,70 (m, 2H), 7,50-7,35 (m, 3H), 6,20-5,58 (m, 1H), 4,30-4,07 (m, 4H), 4,00-3,60 (m, 1H), 2,75-2,40 (m, 2H), 1,45-1,30 (m, 6H). CL/EM: 320 (M⁺ + 1).

Etapa 2. Anteriormente se describieron los experimentos de hidrólisis de imina y acoplamiento con HATU.

El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando SiO₂ (eluida con del 20 por ciento al 100 por ciento de EtOAc/hexano), para dar el tripéptido acoplado como un sólido amarillo pálido (310 miligramos, 45 por ciento). Ambos diaestereómeros se separaron y se aislaron. ³¹P RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 21,7 (A) y 22,1 (B). CL/EM: 791 (M⁺ + 1).

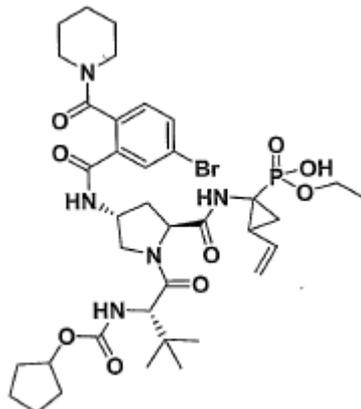
Etapa 3. A una solución del tripéptido seco (120 miligramos, 0,139 milimoles) en 2 mililitros de CH₃CN a 0 °C, se le añadió TMSI (81 microlitros, 0,556 milimoles). La mezcla de la solución se agitó a temperatura ambiente durante media hora. La mezcla se concentró al vacío utilizando una bomba de alto vacío a 30 °C y se destiló azeotrópicamente tres veces con tolueno. La mezcla de reacción se disolvió después en 3 mililitros de dicloro-metano, seguido por la adición de (Boc)₂O (175 microlitros, 0,695 milimoles). La mezcla de la solución se agitó durante 10 minutos y se añadió trietil-amina (148 microlitros, 0,973 milimoles) durante 20 minutos y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos. Después la reacción se acidificó a un pH de 3 utilizando una solución 1M de HCl en H₂O y se extrajo tres veces con EtOH al 10 por ciento en dicloro-metano. La fase orgánica se evaporó al vacío. La mezcla bruta se disolvió en 1 mililitro de MeOH y se purificó mediante HPLC de fase inversa (eluida con del 0 por ciento al 100 por ciento de H₂O/CH₃CN), para dar el 87 como un sólido blanco (30 miligramos, 29 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,40 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,08 (d, J=6,5 Hz, 2H), 7,80-7,70 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,54 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,40 (dd, J=9,5, 2,1 Hz, 1H), 6,13 (td, 1H), 5,82 (bs, 1H), 4,80-4,70 (m, 2H), 4,50-4,35 (m, 1H), 4,20-4,05 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,90-2,77 (m, 1H), 2,65-2,10 (m, 3H), 1,19 (s, 9H), 1,05 (s, 9H). CL/EM: 735 (M⁺ + 1).

Ejemplo 102: Preparación del Compuesto 102.

- Etapa 1.** A una solución del éster metílico de *cis*-hidroxi-prolina (20 gramos, 81 milimoles) en dicloro-metano (200 mililitros) se le añadió ácido trifluoro-acético (40 mililitros). La reacción se agitó durante 2 horas con monitoreo mediante CL/EM. Se separó el disolvente y se co-evaporó con tolueno dos veces y luego con cloroformo tres veces. Se eliminó el exceso de ácido trifluoro-acético mediante la colocación de la mezcla de reacción bajo un alto vacío durante 5 horas, lo cual proporcionó la sal de ácido trifluoro-acético (aproximadamente 21 gramos) como un aceite viscoso color naranja. CL/EM: 260 ($M^+ + 1$).
- 5
- 10 A una solución de la sal de ácido trifluoro-acético (10,0 gramos, 40,7 milimoles) en dimetil-formamida (125 mililitros) se le añadió el ácido ciclopentiloxi-carbonil-terleucin-carboxílico (12 gramos, 48 milimoles) y HATU (23 gramos, 61 milimoles). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente base de Hunig (28 mililitros, 163 milimoles) durante 5 minutos. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo. Los orgánicos se extrajeron con bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera. La purificación del producto sobre gel de sílice (del 10 al 100 por ciento de acetato de etilo/hexano) proporcionó el dipéptido (14,2 gramos, 94 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5,51 (d, $J= 8,7$ Hz, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,44 (d, $J= 9,1$ Hz, 1H), 3,96-3,91 (bs, 4H), 3,83 (m, 1H), 2,47 (m, 2H), 1,89-1,47 (bs, 10H), 1,09 (s, 9H). CL/EM: 371 ($M^+ + 1$).
- 15
- 20 **Etapa 2.** A una solución del éster metílico (15,2 gramos, 41 milimoles) en 200 mililitros de tetrahidrofurano y 20 mililitros de metanol, se le añadió hidróxido de litio (4 gramos, 167 milimoles) en 120 mililitros de agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los orgánicos se eliminaron a presión reducida y el pH se ajustó a 2-3 utilizando HCl al 10 por ciento. La solución ácida se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida, para proporcionar el ácido (14,6 gramos, 100 por ciento) como un sólido blanco. El producto se utilizó como estaba para la siguiente reacción. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5,51 (d, $J= 8,7$ Hz, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,44 (d, $J= 9,1$ Hz, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 2,47 (m, 2H), 1,89-1,47 (bs, 10H), 1,09 (s, 9H). CL/EM: 357 ($M^+ + 1$).
- 25
- 30 **Etapa 3.** A una solución del ácido (2,0 gramos, 5,61 milimoles) en dimetil-formamida (20 mililitros) se le agregaron fosfonato de vinil-ciclopropil-amino-dietilo racémico (1,20 gramos, 5,1 milimoles) y HATU (2,32 gramos, 6,12 milimoles). La reacción se enfrió a 0 °C durante 10 minutos y luego se añadió base de Hunig (3,1 mililitros, 17,8 milimoles) durante 5 minutos. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo. Los orgánicos se extrajeron con bicarbonato saturado, agua y luego salmuera. Los orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se purificó sobre sílice (del 0 al 5 por ciento de metanol/dicloro-metano), para proporcionar el tripéptido (694 miligramos, 23 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5,99 (m, 1H), 5,37-5,02 (bs, 5H), 4,66 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,36-4,01 (bs, 6H), 3,94 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 2,47 (m, 2H), 2,01-1,47 (bs; 10H), 1,36 (m, 7H), 1,04 (s, 9H). CL/EM: 558 ($M^+ + 1$).
- 35
- 40 **Etapa 4.** A una solución del precursor de tripéptido de hidroxi-prolina (200 miligramos, 0,359 milimoles) en 4 mililitros de dimetil-formamida a temperatura ambiente, se le agregaron 4-bromo-ftalimida (97 miligramos, 0,430 milimoles) y trifetil-fosfina (206 miligramos, 0,789 milimoles). Se sonicó hasta disolverse y se añadió DIAD (152 microlitros, 0,789 milimoles). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se separaron. Se purificó utilizando cromatografía en gel de sílice (eluyendo con del 10 al 100 por ciento de acetato de etilo en hexano). Se purificó adicional en HPLC de fase inversa (ACN/agua), para proporcionar el 102 como un sólido blanco (98 miligramos, 36 por ciento). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,95 (s, 1H), 7,88 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J= 7,7$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,03 (m, 1H), 5,37 (d, $J= 15,5$ Hz, 1H), 5,31-5,07 (bs, 5H), 4,91 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,23-4,03 (bs, 7H), 3,81 (t,
- 45

J= 7,9Hz, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,68-1,50 (bs, 8H), 1,30 (q, J= 7,0 Hz, 6H), 1,10 (s, 1H), 0,99 (s, 9H). ^{31}P RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 22,92 (s, 1P), 22,75 (s, 1P). CL/EM: 766 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 103. Preparación del Compuesto 103.

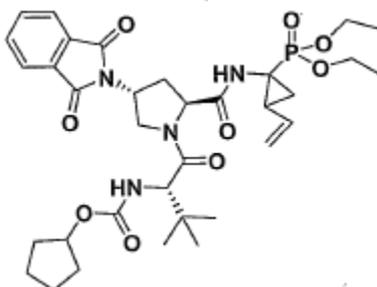


5

Una solución del 102 (85 miligramos, 0,111 milimoles) en 2 mililitros de piperidina, se calentó a 80 °C durante la noche, en un recipiente a presión. El disolvente se eliminó a presión reducida y se purificó en HPLC de preparación en fase inversa (ACN/agua), para proporcionar el 103 (48,5 miligramos, 53 por ciento) como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,71 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,30-5,15 (bs, 2H), 4,97 (d, J= 11,3 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,98-3,71 (bs, 3H), 3,16-3,05 (bs, 3H), 2,40-2,20 (bs, 2H), 2,15-1,15 (bs, 8H), 1,02 (s, 9H). ^{31}P RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 15,86 (s, 1P), 14,91 (s, 1P). CL/EM: 824 ($\text{M}^+ + 1$).

10

Ejemplo 104: Preparación del Compuesto 104.



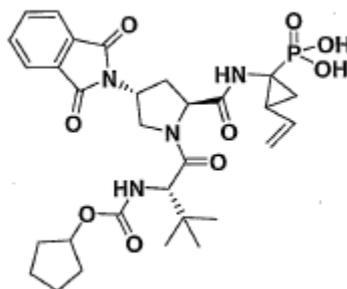
15

A una solución del tripéptido de hidroxil-prolina (50 miligramos, 0,08 milimoles) en 1 mililitro de dimetilformamida a temperatura ambiente, se le agregaron ftalimida (16 miligramos, 0,107 milimoles) y trifenil-fosfina (46 miligramos, 0,176 milimoles). Se sonicó hasta disolverse y se añadió DIAD (34 microlitros, 0,176 milimoles). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se separaron. Se purificó utilizando cromatografía en gel de sílice (eluyendo con del 10 al 100 por ciento de acetato de etilo en hexano). Se purificó adicionalmente en HPLC de fase inversa (ACN/agua), para proporcionar el 104 como un sólido blanco (37,4 miligramos, 69 por ciento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,85 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,31-5,12 (bs, 3H), 4,89 (m, 1H), 4,26-4,08 (bs, 3H), 3,88 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,87-1,25 (bs, 10H), 1,10 (s, 1H), 1,00 (s, 9H). ^{31}P RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm: 22,95 (s, 1P), 22,76 (s, 1P). CL/EM: 687 ($\text{M}^+ + 1$).

20

25

Ejemplo 105: Preparación del Compuesto 105.



5 A una solución del 104 (30 miligramos, 0,04 milimoles) en 1,0 mililitros de acetonitrilo, se le añadió 2,6-lutidina (25 microlitros, 7 equivalentes) y la solución se enfrió a 0 °C con agitación. Se añadió lentamente TMSI (20 microlitros, 5 equivalentes) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente en el transcurso de 1 hora. La reacción se monitoreó mediante CL/EM. La reacción se inactivó con 1,0 mililitros de metanol y se agitó durante 30 minutos. Los disolventes se separaron y se diluyeron con acetonitrilo. Se purificó en HPLC de preparación en fase inversa (ACN/agua), para proporcionar el 105 como un sólido blanco (6 miligramos, 24 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7,88 (m, 4H), 7,57 (s, 1H), 7,53 (d, J= 5,5Hz, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,08 (m, 2H), 5,27-4,77 (bs, 5H), 4,28 (m, 2H), 4,07-3,89 (bs, 3H), 2,82 (m, 2H), 2,42 (m, 2H) 2,03 (m, 1H), 1,68-1,24 (bs, 10H), 1,03 (s, 9H). ³¹P RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm: 18,82 (s, 1P), 18,48 (s, 1P). CL/EM: 631 (M⁺ + 1).

DESCRIPCIÓN DEL ENSAYO BIOLÓGICO

Evaluación de los inhibidores de proteasa:

15 Potencia enzimática de NS3:

Se forma un complejo de la proteasa NS3 purificada con el péptido NS4A, y luego se incuba con diluciones en serie del compuesto (sulfóxido de dimetilo utilizado como disolvente). Las reacciones se inician mediante la adición de un sustrato peptídico de doble marca, y se mide el aumento cinético resultante en la fluorescencia. Se lleva a cabo la regresión no lineal de los datos de velocidad para calcular las IC₅₀s. La actividad se prueba inicialmente contra la proteasa del genotipo 1b. Dependiendo de la potencia obtenida contra el genotipo 1b, se pueden probar genotipos adicionales (1a, 2a, 3) y/o enzimas resistentes al inhibidor de proteasa (mutantes D168Y, D168V, ó A156T). Se utiliza BILN-2061 como un control durante todos los ensayos.

Potencia y citotoxicidad del replicón:

25 Las células Huh-luc (que replican establemente el replicón I389luc-ubi-neo/NS3-3'/ET genotipo 1b de Bartenschlager) se tratan con diluciones en serie del compuesto (se utiliza sulfóxido de dimetilo como disolvente) durante 72 horas. Se mide el número de copias del replicón mediante bioluminiscencia, y se lleva a cabo la regresión no lineal para calcular las EC₅₀s. Se analizan placas paralelas tratadas con las mismas diluciones de fármaco para probar la fitotoxicidad, utilizando el ensayo de viabilidad celular Promega CellTiter-Glo. Dependiendo de la potencia alcanzada contra el replicón 1b, los compuestos se pueden probar contra un replicón genotipo 1a y/o replicones resistentes al inhibidor que codifiquen las mutaciones D168Y ó A156T. Se utiliza BILN-2061 como un control durante todos los ensayos.

Efecto de las proteínas de suero sobre la potencia del replicón:

35 Se conducen ensayos de replicón en un medio de cultivo celular normal (DMEM + suero bovino fetal al 10 por ciento) complementado con concentraciones fisiológicas de albúmina de suero humana (40 miligramos/mililitro), o glicoproteína de α-ácido (1 miligramo/mililitro). Se comparan las EC₅₀s en presencia de las proteínas de suero humanas, con las EC₅₀s en el medio normal para determinar el cambio de veces en la potencia.

Selectividad enzimática:

40 Se mide la inhibición de las proteasas de mamífero, incluyendo Elastasa Pancreática Porcina, Elastasa de Leucocitos Humanos, Proteasa 3, y Catepsina D, a la K_m para los sustratos respectivos para cada enzima. Se compara la IC₅₀ para cada enzima con la IC₅₀ obtenida con la proteasa NS3 1b, para calcular la selectividad. Los compuestos representativos de la invención han mostrado actividad.

Citotoxicidad de células MT-4:

Las células MT4 se tratan con diluciones en serie de los compuestos durante un período de 5 días. Se mide la

viabilidad celular al final del período de tratamiento, utilizando el ensayo Promega CellTiter Glo, y se lleva a cabo la regresión no lineal para calcular la EC₅₀.

Concentración del compuesto asociada con las células a la EC₅₀:

5 Se incuban cultivos de células Huh-luc con el compuesto en concentraciones iguales a la EC₅₀. En múltiples puntos del tiempo (de 0 a 72 horas), las células se lavan dos veces con el medio frío, y se extrae una muestra del medio con acetonitrilo al 85 por ciento en cada punto del tiempo. Las células y los extractos de medio se analizan mediante CL/EM/MS para determinar la concentración molar de los compuestos en cada fracción. Los compuestos representativos de la invención han mostrado actividad.

Solubilidad y estabilidad:

10 La solubilidad se determina tomando una alícuota de solución de suministro de sulfóxido de dimetilo 10 mM, y preparando el compuesto en una concentración final de 100 μM en las soluciones de medio de prueba (suero regulado con fosfato, pH de 7.4, y HCl 0.1N, pH de 1.5), con una concentración total de sulfóxido de dimetilo del 1 por ciento. La solución de medio de prueba se incuba a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora. Luego la solución se centrifuga, y los sobrenadantes recuperados se ensayan mediante la HPLC/UV.
15 La solubilidad se calculará comparando la cantidad de compuesto detectada en la solución de prueba definida con la cantidad detectada en sulfóxido de dimetilo en la misma concentración. También se determinará la estabilidad de los compuestos después de 1 hora de incubación con suero regulado con fosfato a 37 °C.

Estabilidad en hepatocitos humanos, de perro y de rata, crioconservados:

20 Cada compuesto se incuba durante hasta 1 hora en suspensiones de hepatocitos (100 microlitros, 80.000 células por pozo) a 37 °C. Los hepatocitos crioconservados se reconstituyen en el medio de incubación sin suero. La suspensión se transfiere a placas de 96 pozos (50 microlitros/pozo). Los compuestos se diluyen a 2 μM en el medio de incubación, y luego se agregan a las suspensiones de hepatocitos para iniciar la incubación. Se toman muestras a los 0, 10, 30 y 60 minutos después del inicio de la incubación, y la reacción se apaga con una mezcla consistente en ácido fórmico al 0,3 por ciento en acetonitrilo al 90 por ciento/agua al 10 por ciento.
25 Se analiza la concentración del compuesto de cada muestra utilizando CL/EM/MS. Se determina la semivida de desaparición del compuesto en la suspensión de hepatocitos, ajustando los datos de concentración-tiempo con una ecuación exponencial monofásica. Los datos también se escalarán hacia arriba para representar la eliminación hepática intrínseca y/o la eliminación hepática total.

Estabilidad en la fracción hepática S9 de humano, perro y rata:

30 Cada compuesto se incuba durante hasta 1 hora en una suspensión de S9 (500 microlitros, 3 miligramos de proteína/mililitro) a 37 °C (n = 3). Los compuestos se agregan a la suspensión de S9 para iniciar la incubación. Se toman muestras a los 0, 10, 30, y 60 minutos después de iniciarse la incubación. Se analiza la concentración del compuesto en cada muestra utilizando CL/EM/MS. Se determina la semivida de desaparición del compuesto en la suspensión de S9 ajustando los datos de concentración-tiempo con una ecuación exponencial monofásica.
35

Permeabilidad a Caco-2:

Los compuestos se ensayan por medio de un servicio por contrato (Absorption Systems, Exton, PA). Se proporcionan los compuestos al contratista de una manera ciega. Se medirá la permeabilidad tanto hacia adelante (de A a B) como en reversa (de B a A). Se cultivan monocapas de Caco-2 hasta la confluencia sobre membranas de policarbonato microporosas, recubiertas con colágeno, en placas Costar Transwell® de 12 pozos. Los compuestos se dosifican sobre el lado apical para la permeabilidad hacia adelante (de A a B), y se dosifican sobre el lado basolateral para la permeabilidad en reversa (de B a A). Las células se incuban a 37 °C con CO₂ al 5 por ciento, en una incubadora humidificada. Al principio de la incubación, y 1 hora y 2 horas después de la incubación, se toma una alícuota de 200 microlitros de la cámara receptora, y es reemplazada con regulador de ensayo fresco. Se determina la concentración del compuesto en cada muestra con CL/EM/MS. Se calcula la permeabilidad aparente, Papp.
40
45

Enlace de proteína de plasma:

El enlace de proteína de plasma se mide mediante diálisis en equilibrio. Cada compuesto se salpica en el plasma de control en una concentración final de 2 μM. El plasma salpicado y el regulador de fosfato se colocan sobre los lados opuestos de las celdas de diálisis ensambladas, las cuales después se hacen girar lentamente en un baño de agua a 37 °C. Al final de la incubación, se determina la concentración del compuesto en plasma y en regulador de fosfato. Se calcula el porcentaje no enlazado utilizando la siguiente ecuación:
50

$$\% \text{ no enlazado} = 100 \cdot \left(\frac{C_f}{C_b + C_f} \right)$$

En donde C_f y C_b son las concentraciones libres y enlazadas, determinadas como las concentraciones de regulador posterior a la diálisis y de plasma, respectivamente.

Perfilación de CYP450:

5 Cada compuesto se incuba con cada una de 5 enzimas CYP450 humanas recombinantes, incluyendo CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6, y CYP2C19, en la presencia y en ausencia de NADPH. Se tomarán muestras en serie de la muestra de incubación al principio de la incubación, y a los 5, 15, 30, 45 y 60 minutos después de iniciarse la incubación. Se determina la concentración del compuesto en la mezcla de incubación mediante CL/EM/MS. Se calcula el porcentaje del compuesto restante después de la incubación en cada punto del tiempo mediante la comparación con el muestreo al principio de la incubación.

10 Estabilidad en plasma de rata, perro, mono y humano:

Los compuestos se incubarán durante hasta 2 horas en plasma (de rata, perro, mono, o humano) a 37 °C. Se agregan los compuestos al plasma en concentraciones finales de 1 y 10 microgramos/mililitro. Se toman alícuotas a los 0, 5, 15, 30, 60 y 120 minutos después de agregar el compuesto. Se mide la concentración de los compuestos y de los metabolitos mayores en cada punto del tiempo mediante CL/EM/MS.

15 **PRT de ejemplo.**

A modo de ejemplo y no de limitación, en seguida se mencionan las realizaciones de la invención en un formato tabular. Las definiciones utilizadas dentro de esta sección ("PRT de ejemplo") son aplicables solamente a las estructuras dentro de esta sección. PRT de ejemplo incluye R^x .

20 A modo de ejemplo y no de limitación, en seguida se mencionan las realizaciones de la invención en un formato tabular (Tabla Y). Estas realizaciones son de la fórmula general "MBF3".

MBF3: Sc.K1.K2.K3

25 Cada realización de MBF3 se ilustra como un núcleo sustituido (Sc). Sc se describe en las Tablas 1.3 a 1.6 más adelante. Sc también se describe mediante cualquier fórmula presentada en el presente documento que lleve al menos un K1, K2, y K3, en donde cada uno es un punto de unión covalente con Sc. Para las realizaciones descritas en la Tabla Y, Sc es un núcleo designado por un número, y cada sustituyente es designado en orden por número. Las tablas 1.3 a 1.6 son un programa de núcleos utilizados en la formación de las realizaciones de la Tabla Y. A cada núcleo (Sc) se le da una designación numérica a partir de las Tablas 1.3 a 1.6, y esta designación aparece primero en cada nombre de realización como los números 9 a 40. De una manera similar, las Tablas 2a a 6k enlistan los grupos de sustituyentes seleccionados por designación numérica, y se entiende que están unidos a Sc en K1, K2, ó K3, como se enlistan. Se entiende que K1, K2, K3 no representan átomos, sino solamente los puntos de conexión con el andamiaje progenitor Sc. De conformidad con lo anterior, un compuesto de la fórmula MBF3 incluye a los compuestos que tienen los grupos Sc basados en los compuestos de acuerdo con la Tabla Y que se encuentra más adelante. En todos los casos, los compuestos de la fórmula MBF3 tienen los grupos K1, K2, y K3 sobre el núcleo Sc, y se enlistan los grupos K1, K2, y K3 correspondientes, como se estipula en las tablas que se encuentran más adelante.

40 De conformidad con lo anterior, cada realización mencionada de la Tabla Y se ilustra mediante un número que designa el núcleo a partir de las Tablas 1.3 a 1.6, seguido por un número que designa cada grupo sustituyente K1, seguido por la designación del sustituyente K2, seguida por la designación del sustituyente K3, como se incorporan a partir de la Tabla 1.7. En una forma tabular gráfica, cada realización de la Tabla Y aparece como un nombre que tiene la sintaxis:

45 Cada grupo Sc se muestra teniendo diferentes sustituyentes K1, K2, y K3. Cada grupo K1, K2, y K3, como se enlistan en la Tabla Y, es un sustituyente, como se enlista, del núcleo Sc enlistado en la Tabla Y. Se debe entender que K1, K2, y K3 no representan grupos o átomos, sino simplemente las designaciones de conectividad. El sitio de enlace covalente con el núcleo (Sc) está designado como K1, K2, y K3 de la fórmula MBF3. Las realizaciones de K1, K2, y K3 en las Tablas 1.7 se designan como los números 1 a 4. Por ejemplo, hay 32 anotaciones en las Tablas 1.3 a 1.6 para Sc, que están numeradas del 9 al 40. Cada una está designada como el identificador de Sc (es decir, 9-40). En cualquier caso, las anotaciones de la Tabla 1.7 siempre empiezan con un número. La selección del punto de unión se describe en el presente documento. A modo de ejemplo y no de limitación, el punto de unión se selecciona a partir de aquéllos ilustrados en los Esquemas y en los ejemplos.

Tabla 1.3

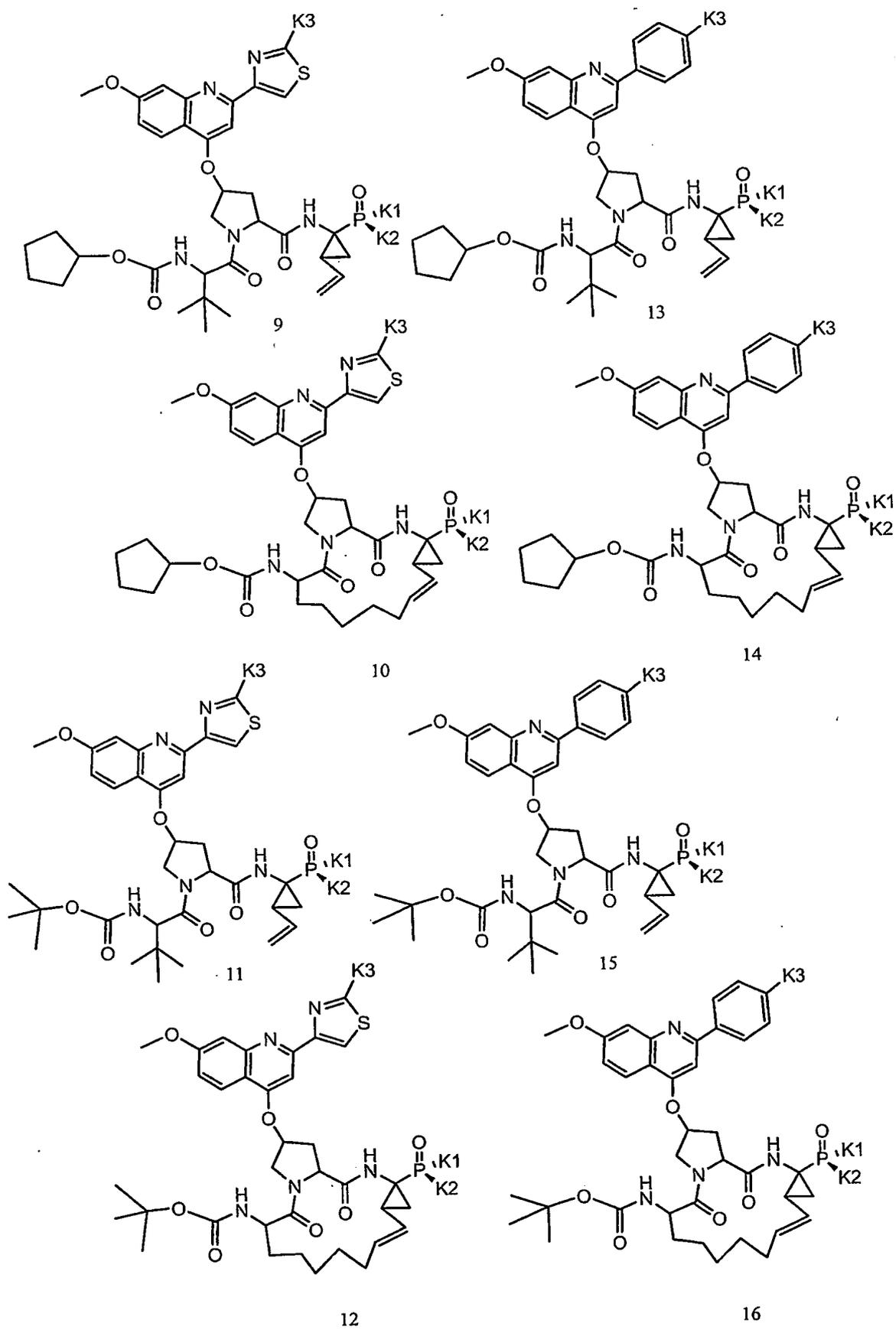


Tabla 1.4

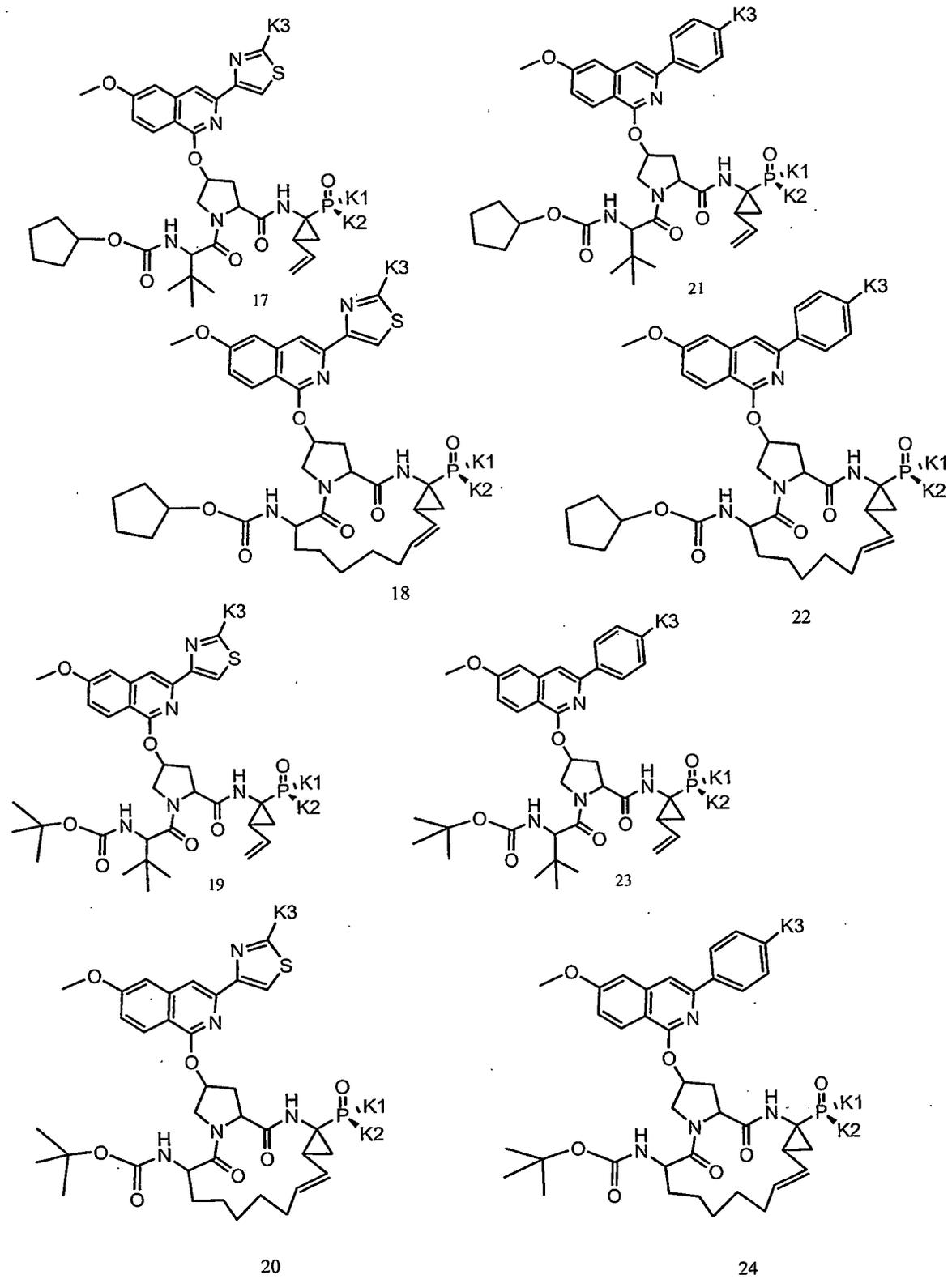


Tabla 1.5

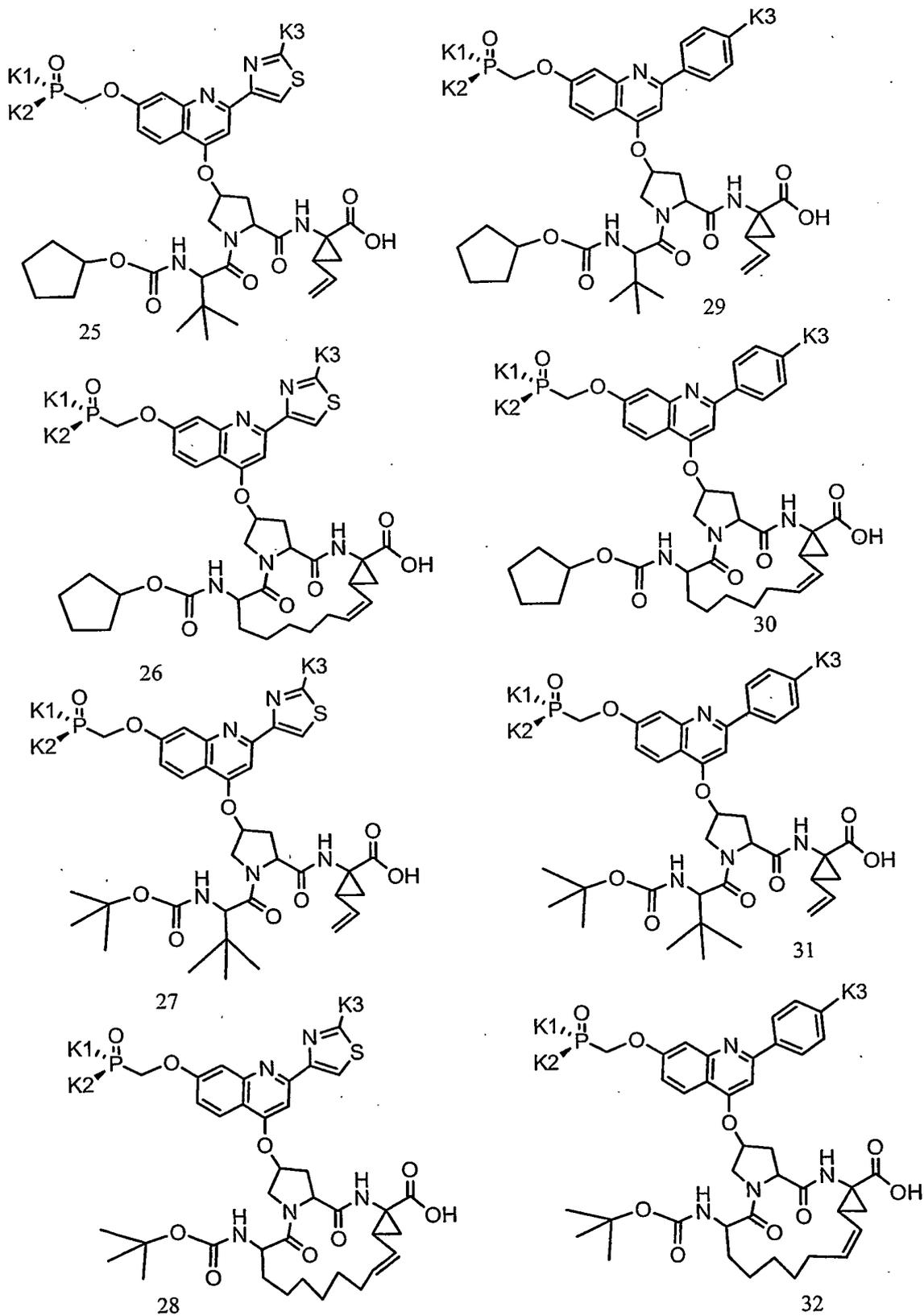


Tabla 1.6

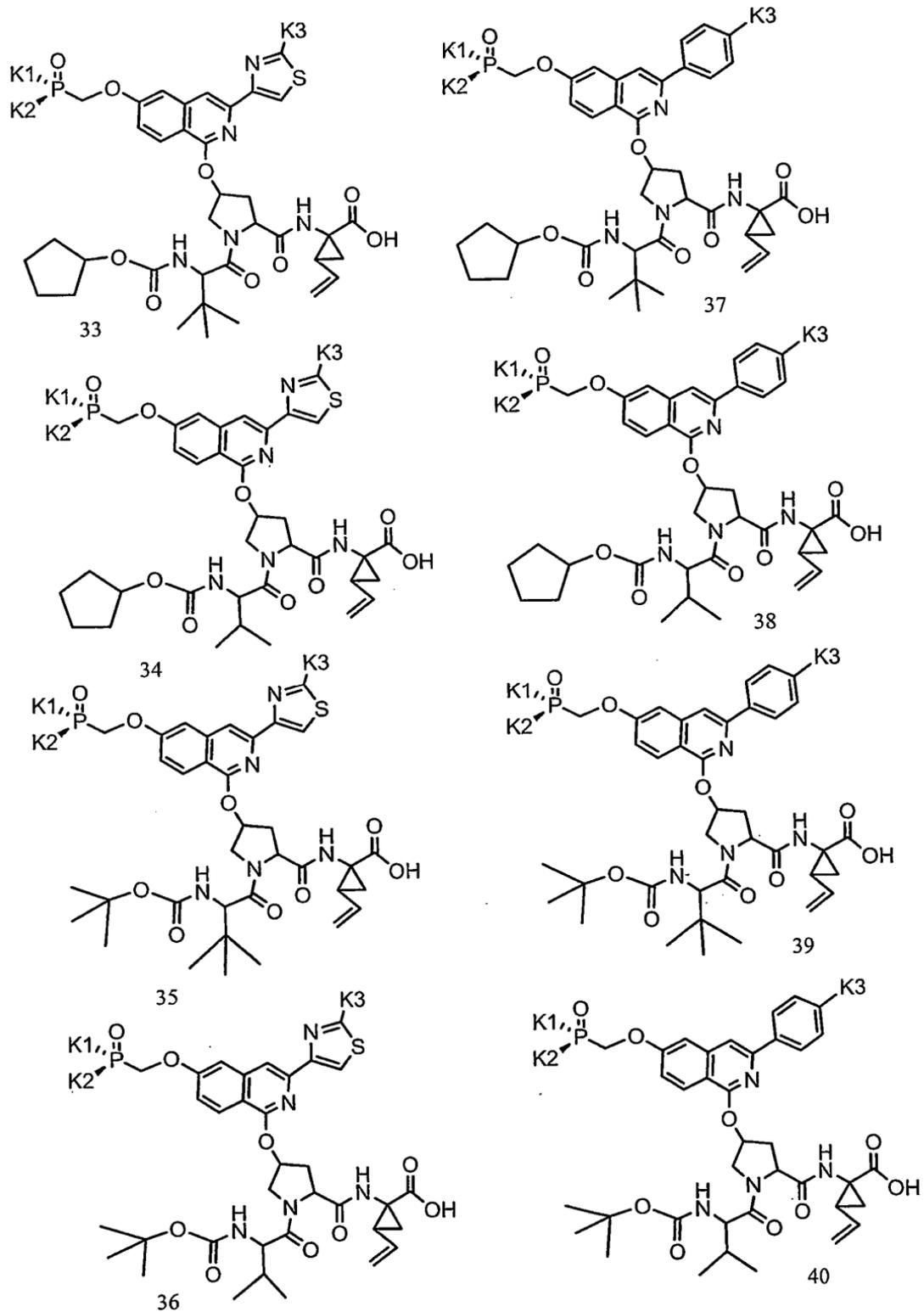


Tabla 7

K1

- 1 -OH
- 2 -PRT
- 3 -R^x
- 4 -H

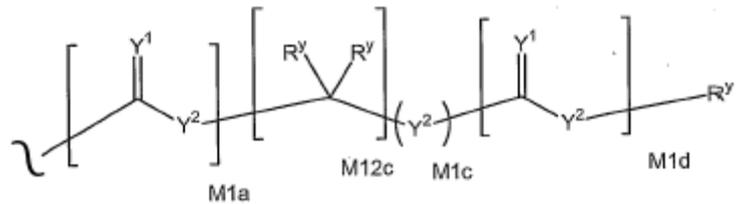
K2

- 1 -OH
- 2 -PRT
- 3 -R^x
- 4 -H

K3

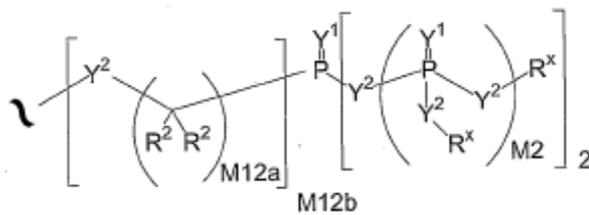
- 1 -H
- 2 -R³
- 3 -R^x
- 4 -Y¹R²

R^x es independientemente H, R¹, R², W³, un grupo protector, o la Fórmula:



20 en la que:

A³ es:



Y¹ es independientemente O, S, N(R^x), N(O)(R^x), N(OR^x), N(O)(OR^x), ó N(N(R^x)(R^x));

25 Y² es independientemente un enlace, O, N(R^x), N(O)(R^x), N(OR^x), N(O)(OR^x), N(N(R^x)(R^x)), -S(O)_{M2}-, ó -S(O)_{M2}-S(O)_{M2}-; y en cuando Y² une dos átomos de fósforo, Y² también puede ser C(R²)(R²);

R^y es independientemente H, W³, R², o un grupo protector;

R¹ es independientemente H o alquilo de 1 a 18 átomos de carbono;

30 R² es independientemente H, R¹, R³, ó R⁴, en donde cada R⁴ está independientemente sustituido con 0 a 3 grupos R³, o tomados juntos con un átomo de carbono, dos grupos R² forman un anillo de 3 a 8 átomos de

carbono, y el anillo puede estar sustituido con 0 a 3 grupos R³;

R³ es R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} ó R^{3d}, en el entendido de que, cuando R³ está enlazado con un heteroátomo, después R³ es R^{3c} ó R^{3d};

R^{3a} es F, Cl, Br, I, -CN, N₃, ó -NO₂;

5 R^{3b} es Y¹;

R^{3c} es -R^x, -N(R^x)(R^x), -SR^x, -S(O)R^x, -S(O)₂R^x, -S(O)(OR^x), -S(O)₂(OR^x), -OC(Y¹)R^x, -OC(Y¹)OR^x, -OC(Y¹)(N(R^x)(R^x)), -SC(Y¹)R^x, -SC(Y¹)OR^x, -SC(Y¹)(N(R^x)(R^x)), -N(R^x)C(Y¹)R^x, -N(R^x)C(Y¹)OR^x, ó -N(R^x)C(Y¹)(N(R^x)(R^x));

R^{3d} es -C(Y¹)R^x, -C(Y¹)OR^x, ó -C(Y¹)(N(R^x)(R^x));

10 R⁴ es un alquilo de 1 a 18 átomos de carbono, alqueno de 2 a 18 átomos de carbono, ó alquínulo de 2 a 18 átomos de carbono;

R⁵ es R⁴, en donde cada R⁴ está sustituido con 0 a 3 grupos R³;

W³ es W⁴ ó W⁵;

W⁴ es R⁵, -C(Y¹)R⁵, -C(Y¹)W⁵, -SO_{M2}R⁵, ó -SO_{M2}W⁵;

15 W⁵ es un carbociclo o heterociclo, en donde W⁵ está independientemente sustituido con 0 a 3 grupos R²;

W⁶ es W³ independientemente sustituido con 1, 2, ó 3 grupos A³;

M2 es 0, 1, ó 2;

M12a es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, ó 12;

M12b es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, ó 12;

20 M1a, M1c, y M1d son independientemente 0 ó 1; y

M12c es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12.

Tabla Y

9.1.1.1	9.1.4.3	10.2.3.1	11.2.2.3
9.1.1.2	9.1.4.4	10.2.3.2	11.2.2.4
9.1.1.3	9.2.4.1	10.2.3.3	11.3.2.1
9.1.1.4	9.2.4.2	10.2.3.4	11.3.2.2
9.2.1.1	9.2.4.3	10.3.3.1	11.3.2.3
9.2.1.2	9.2.4.4	10.3.3.2	11.3.2.4
9.2.1.3	9.3.4.1	10.3.3.3	11.4.2.1
9.2.1.4	9.3.4.2	10.3.3.4	11.4.2.2
9.3.1.1	9.3.4.3	10.4.3.1	11.4.2.3
9.3.1.2	9.3.4.4	10.4.3.2	11.4.2.4
9.3.1.3	9.4.4.1	10.4.3.3	11.1.3.1
9.3.1.4	9.4.4.2	10.4.3.4	11.1.3.2
9.4.1.1	9.4.4.3	10.1.4.1	11.1.3.3
9.4.1.2	9.4.4.4	10.1.4.2	11.1.3.4
9.4.1.3	10.1.1.1	10.1.4.3	11.2.3.1

ES 2 369 701 T3

(cont.)			
9.4.1.4	10.1.1.2	10.1.4.4	11.2.3.2
9.1.2.1	10.1.1.3	10.2.4.1	11.2.3.3
9.1.2.2	10.1.1.4	10.2.4.2	11.2.3.4
9.1.2.3	10.2.1.1	10.2.4.3	11.3.3.1
9.1.2.4	10.2.1.2	10.2.4.4	11.3.3.2
9.2.2.1	10.2.1.3	10.3.4.1	11.3.3.3
9.2.2.2	10.2.1.4	10.3.4.2	11.3.3.4
9.2.2.3	10.3.1.1	10.3.4.3	11.4.3.1
9.2.2.4	10.3.1.2	10.3.4.4	11.4.3.2
9.3.2.1	10.3.1.3	10.4.4.1	11.4.3.3
9.3.2.2	10.3.1.4	10.4.4.2	11.4.3.4
9.3.2.3	10.4.1.1	10.4.4.3	11.1.4.1
9.3.2.4	10.4.1.2	10.4.4.4	11.1.4.2
9.4.2.1	10.4.1.3	11.1.1.1	11.1.4.3
9.4.2.2	10.4.1.4	11.1.1.2	11.1.4.4
9.4.2.3	10.1.2.1	11.1.1.3	11.2.4.1
9.4.2.4	10.1.2.2	11.1.1.4	11.2.4.2
9.1.3.1	10.1.2.3	11.2.1.1	11.2.4.3
9.1.3.2	10.1.2.4	11.2.1.2	11.2.4.4
9.1.3.3	10.2.2.1	11.2.1.3	11.3.4.1
9.1.3.4	10.2.2.2	11.2.1.4	11.3.4.2
9.2.3.1	10.2.2.3	11.3.1.1	11.3.4.3
9.2.3.2	10.2.2.4	11.3.1.2	11.3.4.4
9.2.3.3	10.3.2.1	11.3.1.3	11.4.4.1
9.2.3.4	10.3.2.2	11.3.1.4	11.4.4.2
9.3.3.1	10.3.2.3	11.4.1.1	11.4.4.3
9.3.3.2	10.3.2.4	11.4.1.2	11.4.4.4
9.3.3.3	10.4.2.1	11.4.1.3	12.1.1.1
9.3.3.4	10.4.2.2	11.4.1.4	12.1.1.2
9.4.3.1	10.4.2.3	11.1.2.1	12.1.1.3
9.4.3.2	10.4.2.4	11.1.2.2	12.1.1.4
9.4.3.3	10.1.3.1	11.1.2.3	12.2.1.1
9.4.3.4	10.1.3.2	11.1.2.4	12.2.1.2
9.1.4.1	10.1.3.3	11.2.2.1	12.2.1.3

ES 2 369 701 T3

(cont.)			
9.1.4.2	10.1.3.4	11.2.2.2	12.2.1.4
12.3.1.1	12.4.4.2	13.1.4.3	14.2.3.4
12.3.1.2	12.4.4.3	13.1.4.4	14.3.3.1
12.3.1.3	12.4.4.4	13.2.4.1	14.3.3.2
12.3.1.4	13.1.1.1	13.2.4.2	14.3.3.3
12.4.1.1	13.1.1.2	13.2.4.3	14.3.3.4
12.4.1.2	13.1.1.3	13.2.4.4	14.4.3.1
12.4.1.3	13.1.1.4	13.3.4.1	14.4.3.2
12.4.1.4	13.2.1.1	13.3.4.2	14.4.3.3
12.1.2.1	13.2.1.2	13.3.4.3	14.4.3.4
12.1.2.2	13.2.1.3	13.3.4.4	14.1.4.1
12.1.2.3	13.2.1.4	13.4.4.1	14.1.4.2
12.1.2.4	13.3.1.1	13.4.4.2	14.1.4.3
12.2.2.1	13.3.1.2	13.4.4.3	14.1.4.4
12.2.2.2	13.3.1.3	13.4.4.4	14.2.4.1
12.2.2.3	13.3.1.4	14.1.1.1	14.2.4.2
12.2.2.4	13.4.1.1	14.1.1.2	14.2.4.3
12.3.2.1	13.4.1.2	14.1.1.3	14.2.4.4
12.3.2.2	13.4.1.3	14.1.1.4	14.3.4.1
12.3.2.3	13.4.1.4	14.2.1.1	14.3.4.2
12.3.2.4	13.1.2.1	14.2.1.2	14.3.4.3
12.4.2.1	13.1.2.2	14.2.1.3	14.3.4.4
12.4.2.2	13.1.2.3	14.2.1.4	14.4.4.1
12.4.2.3	13.1.2.4	14.3.1.1	14.4.4.2
12.4.2.4	13.2.2.1	14.3.1.2	14.4.4.3
12.1.3.1	13.2.2.2	14.3.1.3	14.4.4.4
12.1.3.2	13.2.2.3	14.3.1.4	15.1.1.1
12.1.3.3	13.2.2.4	14.4.1.1	15.1.1.2
12.1.3.4	13.3.2.1	14.4.1.2	15.1.1.3
12.2.3.1	13.3.2.2	14.4.1.3	15.1.1.4
12.2.3.2	13.3.2.3	14.4.1.4	15.2.1.1
12.2.3.3	13.3.2.4	14.1.2.1	15.2.1.2
12.2.3.4	13.4.2.1	14.1.2.2	15.2.1.3
12.3.3.1	13.4.2.2	14.1.2.3	15.2.1.4

ES 2 369 701 T3

(cont.)			
12.3.3.2	13.4.2.3	14.1.2.4	15.3.1.1
12.3.3.3	13.4.2.4	14.2.2.1	15.3.1.2
12.3.3.4	13.1.3.1	14.2.2.2	15.3.1.3
12.4.3.1	13.1.3.2	14.2.2.3	15.3.1.4
12.4.3.2	13.1.3.3	14.2.2.4	15.4.1.1
12.4.3.3	13.1.3.4	14.3.2.1	15.4.1.2
12.4.3.4	13.2.3.1	14.3.2.2	15.4.1.3
12.1.4.1	13.2.3.2	14.3.2.3	15.4.1.4
12.1.4.2	13.2.3.3	14.3.2.4	15.1.2.1
12.1.4.3	13.2.3.4	14.4.2.1	15.1.2.2
12.1.4.4	13.3.3.1	14.4.2.2	15.1.2.3
12.2.4.1	13.3.3.2	14.4.2.3	15.1.2.4
12.2.4.1	13.3.3.3	14.4.2.4	15.2.2.1
12.2.4.3	13.3.3.4	14.1.3.1	15.2.2.2
12.2.4.4	13.4.3.1	14.1.3.2	15.2.2.3
12.3.4.1	13.4.3.2	14.1.3.3	15.2.2.4
12.3.4.2	13.4.3.3	14.1.3.4	15.3.2.1
12.3.4.3	13.4.3.4	14.2.3.1	15.3.2.2
12.3.4.4	13.1.4.1	14.2.3.2	15.3.2.3
12.4.4.1	13.1.4.2	14.2.3.3	15.3.2.4
15.4.2.1	16.1.2.2	17.2.1.3	17.3.4.4
15.4.2.2	16.1.2.3	17.2.1.4	17.4.4.1
15.4.2.3	16.1.2.4	17.3.1.1	17.4.4.2
15.4.2.4	16.2.2.1	17.3.1.2	17.4.4.3
15.1.3.1	16.2.2.2	17.3.1.3	17.4.4.4
15.1.3.2	16.2.2.3	17.3.1.4	18.1.1.1
15.1.3.3	16.2.2.4	17.4.1.1	18.1.1.2
15.1.3.4	16.3.2.1	17.4.1.2	18.1.1.3
15.2.3.1	16.3.2.2	17.4.1.3	18.1.1.4
15.2.3.2	16.3.2.3	17.4.1.4	18.2.1.1
15.2.3.3	16.3.2.4	17.1.2.1	18.2.1.2
15.2.3.4	16.4.2.1	17.1.2.2	18.2.1.3
15.3.3.1	16.4.2.2	17.1.2.3	18.2.1.4
15.3.3.2	16.4.2.3	17.1.2.4	18.3.1.1

ES 2 369 701 T3

(cont.)			
15.3.3.3	16.4.2.4	17.2.2.1	18.3.1.2
15.3.3.4	16.1.3.1	17.2.2.2	18.3.1.3
15.4.3.1	16.1.3.2	17.2.2.3	18.3.1.4
15.4.3.2	16.1.3.3	17.2.2.4	18.4.1.1
15.4.3.3	16.1.3.4	17.3.2.1	18.4.1.2
15.4.3.4	16.2.3.1	17.3.2.2	18.4.1.3
15.1.4.1	16.2.3.2	17.3.2.3	18.4.1.4
15.1.4.2	16.2.3.3	17.3.2.4	18.1.2.1
15.1.4.3	16.2.3.4	17.4.2.1	18.1.2.2
15.1.4.4	16.3.3.1	17.4.2.2	18.1.2.3
15.2.4.1	16.3.3.2	17.4.2.3	18.1.2.4
15.2.4.2	16.3.3.3	17.4.2.4	18.2.2.1
15.2.4.3	16.3.3.4	17.1.3.1	18.2.2.2
15.2.4.4	16.4.3.1	17.1.3.2	18.2.2.3
15.3.4.1	16.4.3.2	17.1.3.3	18.2.2.4
15.3.4.2	16.4.3.3	17.1.3.4	18.3.2.1
15.3.4.3	16.4.3.4	17.2.3.1	18.3.2.2
15.3.4.4	16.1.4.1	17.2.3.2	18.3.2.3
15.4.4.1	16.1.4.2	17.2.3.3	18.3.2.4
15.4.4.2	16.1.4.3	17.2.3.4	18.4.2.1
15.4.4.3	16.1.4.4	17.3.3.1	18.4.2.2
15.4.4.4	16.2.4.1	17.3.3.2	18.4.2.3
16.1.1.1	16.2.4.2	17.3.3.3	18.4.2.4
16.1.1.2	16.2.4.3	17.3.3.4	18.1.3.1
16.1.1.3	16.2.4.4	17.4.3.1	18.1.3.2
16.1.1.4	16.3.4.1	17.4.3.2	18.1.3.3
16.2.1.1	16.3.4.2	17.4.3.3	18.1.3.4
16.2.1.2	16.3.4.3	17.4.3.4	18.2.3.1
16.2.1.3	16.3.4.4	17.1.4.1	18.2.3.2
16.2.1.4	16.4.4.1	17.1.4.2	18.2.3.3
16.3.1.1	16.4.4.2	17.1.4.3	18.2.3.4
16.3.1.2	16.4.4.3	17.1.4.4	18.3.3.1
16.3.1.3	16.4.4.4	17.2.4.1	18.3.3.2
16.3.1.4	17.1.1.1	17.2.4.2	18.3.3.3

ES 2 369 701 T3

(cont.)			
16.4.1.1	17.1.1.2	17.2.4.3	18.3.3.4
16.4.1.2	17.1.1.3	17.2.4.4	18.4.3.1
16.4.1.3	17.1.1.4	17.3.4.1	18.4.3.2
16.4.1.4	17.2.1.1	17.3.4.2	18.4.3.3
16.1.2.1	17.2.1.2	17.3.4.3	18.4.3.4
18.1.4.1	19.2.3.2	20.3.2.3	21.4.1.4
18.1.4.2	19.2.3.3	20.3.2.4	21.1.2.1
18.1.4.3	19.2.3.4	20.4.2.1	21.1.2.2
18.1.4.4	19.3.3.1	20.4.2.2	21.1.2.3
18.2.4.1	19.3.3.2	20.4.2.3	21.1.2.4
18.2.4.2	19.3.3.3	20.4.2.4	21.2.2.1
18.2.4.3	19.3.3.4	20.1.3.1	21.2.2.2
18.2.4.4	19.4.3.1	20.1.3.2	21.2.2.3
18.3.4.1	19.4.3.2	20.1.3.3	21.2.2.4
18.3.4.2	19.4.3.3	20.1.3.4	21.3.2.1
18.3.4.3	19.4.3.4	20.2.3.1	21.3.2.2
18.3.4.4	19.1.4.1	20.2.3.2	21.3.2.3
18.4.4.1	19.1.4.2	20.2.3.3	21.3.2.4
18.4.4.2	19.1.4.3	20.2.3.4	21.4.2.1
18.4.4.3	19.1.4.4	20.3.3.1	21.4.2.2
18.4.4.4	19.2.4.1	20.3.3.2	21.4.2.3
19.1.1.1	19.2.4.2	20.3.3.3	21.4.2.4
19.1.1.2	19.2.4.3	20.3.3.4	21.1.3.1
19.1.1.3	19.2.4.4	20.4.3.1	21.1.3.2
19.1.1.4	19.3.4.1	20.4.3.2	21.1.3.3
19.2.1.1	19.3.4.2	20.4.3.3	21.1.3.4
19.2.1.2	19.3.4.3	20.4.3.4	21.2.3.1
19.2.1.3	19.3.4.4	20.1.4.1	21.2.3.2
19.2.1.4	19.4.4.1	20.1.4.2	21.2.3.3
19.3.1.1	19.4.4.2	20.1.4.3	21.2.3.4
19.3.1.2	19.4.4.3	20.1.4.4	21.3.3.1
19.3.1.3	19.4.4.4	20.2.4.1	21.3.3.2
19.3.1.4	20.1.1.1	20.2.4.2	21.3.3.3
19.4.1.1	20.1.1.2	20.2.4.3	21.3.3.4

ES 2 369 701 T3

(cont.)			
19.4.1.2	20.1.1.3	20.2.4.4	21.4.3.1
19.4.1.3	20.1.1.4	20.3.4.1	21.4.3.2
19.4.1.4	20.2.1.1	20.3.4.2	21.4.3.3
19.1.2.1	20.2.1.2	20.3.4.3	21.4.3.4
19.1.2.2	10.2.1.3	20.3.4.4	21.1.4.1
19.1.2.3.	20.2.1.4	20.4.4.1	21.1.4.2
19.1.2.4	20.3.1.1	20.4.4.2	21.1.4.3
19.2.2.1	20.3.1.2	20.4.4.3	21.1.4.4
19.2.2.2	20.3.1.3	20.4.4.4	21.2.4.1
19.2.2.3	20.3.1.4	21.1.1.1	21.2.4.2
19.2.2.4	20.4.1.1	21.1.1.2	21.2.4.3
19.3.2.1	20.4.1.2	21.1.1.3	21.2.4.4
19.3.2.2	20.4.1.3	21.1.1.4	21.3.4.1
19.3.2.3	20.4.1.4	21.1.1.1	21.3.4.2
19.3.2.4	20.1.2.1	21.2.1.2	21.3.4.3
19.4.2.1	20.1.2.2	21.2.1.3	21.3.4.4
19.4.2.2	20.1.2.3	21.2.1.4	21.4.4.1
19.4.2.3	20.1.2.4	21.3.1.1	21.4.4.2
19.4.2.4	20.2.2.1	21.3.1.2	21.4.4.3
19.1.3.1	20.2.2.2	21.3.1.3	21.4.4.4
19.1.3.2	20.2.2.3	21.3.1.4	22.1.1.1
19.1.3.3	20.2.2.4	21.4.1.1	22.1.1.2
19.1.3.4	20.3.2.1	21.4.1.2	22.1.1.3
19.2.3.1	20.3.2.2	21.4.1.3	22.1.1.4
22.2.1.1	22.3.4.2	23.4.3.3	24.1.3.4
22.2.1.2	22.3.4.3	23.4.3.4	24.2.3.1
22.2.1.3	22.3.4.4	23.1.4.1	24.2.3.2
22.2.1.4	22.4.4.1	23.1.4.2	24.2.3.3
22.3.1.1	22.4.4.2	23.1.4.3	24.2.3.4
22.3.1.2	22.4.4.3	23.1.4.4	24.3.3.1
22.3.1.3	22.4.4.4	23.2.4.1	24.3.3.2
22.3.1.4	23.1.1.1	23.2.4.2	24.3.3.3
22.4.1.1	23.1.1.2	23.2.4.3	24.3.3.4
22.4.1.2	23.1.1.3	23.2.4.4	24.4.3.1

ES 2 369 701 T3

(cont.)			
22.4.1.3	23.1.1.4	23.3.4.1	24.4.3.2
22.4.1.4	23.2.1.1	23.3.4.2	24.4.3.3
22.1.2.1	23.2.1.2	23.3.4.3	24.4.3.4
22.1.2.2	23.2.1.3	23.3.4.4	24.1.4.1
22.1.2.3	23.2.1.4	23.4.4.1	24.1.4.2
22.1.2.4	23.3.1.1	23.4.4.2	24.1.4.3
22.2.2.1	23.3.1.2	23.4.4.3	24.1.4.4
22.2.2.2	23.3.1.3	23.4.4.4	24.2.4.1
22.2.2.3	23.3.1.4	24.1.1.1	24.2.4.2
22.2.2.4	23.4.1.1	24.1.1.2	24.2.4.3
22.3.2.1	23.4.1.2	24.1.1.3	24.2.4.4
22.3.2.2	23.4.1.3	24.1.1.4	24.3.4.1
22.3.2.3	23.4.1.4	24.2.1.1	24.3.4.2
22.3.2.4	23.1.2.1	24.2.1.2	24.3.4.3
22.4.2.1	23.1.2.2	24.2.1.3	24.3.4.4
22.4.2.2	23.1.2.3	24.2.1.4	24.4.4.1
22.4.2.3	23.1.2.4	24.3.1.1	24.4.4.2
22.4.2.4	23.2.2.1	24.3.1.2	24.4.4.3
22.1.3.1	23.2.2.2	24.3.1.3	24.4.4.4
22.1.3.2	23.2.2.3	24.3.1.4	25.1.1.1
22.1.3.3	23.2.2.4	24.4.1.1	25.1.1.2
22.1.3.4	23.3.2.1	24.4.1.2	25.1.1.3
22.2.3.1	23.3.2.2	24.4.1.3	25.1.1.4
22.2.3.2	23.3.2.3	24.4.1.4	25.2.1.1
22.2.3.3	23.3.2.4	24.1.2.1	25.2.1.2
22.2.3.4	23.4.2.1	24.1.2.2	25.2.1.3
22.3.3.1	23.4.2.2	24.1.2.3	25.2.1.4
22.3.3.2	23.4.2.3	24.1.2.4	25.3.1.1
22.3.3.3	23.4.2.4	24.2.2.1	25.3.1.2
22.3.3.4	23.1.3.1	24.2.2.2	25.3.1.3
22.4.3.1	23.1.3.2	24.2.2.3	25.3.1.4
22.4.3.2	23.1.3.3	24.2.2.4	25.4.1.1
22.4.3.3	23.1.3.4	24.3.2.1	25.4.1.2
22.4.3.4	23.2.3.1	24.3.2.2	25.4.1.3

ES 2 369 701 T3

(cont.)			
22.1.4.1	23.2.3.2	24.3.2.3	25.4.1.4
22.1.4.2	23.2.3.3	24.3.2.4	25.1.2.1
22.1.4.3	23.2.3.4	24.4.2.1	25.1.2.2
22.1.4.4	23.3.3.1	24.4.2.2	25.1.2.3
22.2.4.1	23.3.3.2	24.4.2.3	25.1.2.4
22.2.4.2	23.3.3.3	24.4.2.4	25.2.2.1
22.2.4.3	23.3.3.4	24.1.3.1	25.2.2.2
22.2.4.4	23.4.3.1	24.1.3.2	25.2.2.3
22.3.4.1	23.4.3.2	24.1.3.3	25.2.2.4
25.3.2.1	26.4.1.2	27.1.1.3	27.2.4.4
25.3.2.2	26.4.1.3	27.1.1.4	27.3.4.1
25.3.2.3	26.4.1.4	27.2.1.1	27.3.4.2
25.3.2.4	26.1.2.1	27.2.1.2	27.3.4.3
25.4.2.1	26.1.2.2	27.2.1.3	27.3.4.4
25.4.2.2	26.1.2.3	27.2.1.4	27.4.4.1
25.4.2.3	26.1.2.4	27.3.1.1	27.4.4.2
25.4.2.4	26.2.2.1	27.3.1.2	27.4.4.3
25.1.3.1	26.2.2.2	27.3.1.3	27.4.4.4
25.1.3.2	26.2.2.3	27.3.1.4	26.1.1.1
25.1.3.3	26.2.2.4	27.4.1.1	28.1.1.2
25.1.3.4	26.3.2.1	27.4.1.2	28.1.1.3
25.2.3.1	26.3.2.2	27.4.1.3	28.1.1.4
25.2.3.2	26.3.2.3	27.4.1.4	28.2.1.1
25.2.3.3	26.3.2.4	27.1.2.1	28.2.1.2
25.2.3.4	26.4.2.1	27.1.2.2	28.2.1.3
25.3.3.1	26.4.2.2	27.1.2.3	28.2.1.4
25.3.3.2	26.4.2.3	27.1.2.4	28.3.1.1
25.3.3.3	26.4.2.4	27.2.2.1	28.3.1.2
25.3.3.4	26.1.3.1	27.2.2.2	28.3.1.3
25.4.3.1	26.1.3.2	27.2.2.3	28.3.1.4
25.4.3.2	26.1.3.3	27.2.2.4	28.4.1.1
25.4.3.3	26.1.3.4	27.3.2.1	28.4.1.2
25.4.3.4	26.2.3.1	27.3.2.2	28.4.1.3
25.1.4.1	26.2.3.2	27.3.2.3	28.4.1.4

ES 2 369 701 T3

(cont.)			
25.1.4.2	26.2.3.3	27.3.2.4	28.1.2.1
25.1.4.3	26.2.3.4	27.4.2.1	28.1.2.2
25.1.4.4	26.3.3.1	27.4.2.2	28.1.2.3
25.2.4.1	26.3.3.2	27.4.2.3	28.1.2.4
25.2.4.2	26.3.3.3	27.4.2.4	28.2.2.1
25.2.4.3	26.3.3.4	27.1.3.1	28.2.2.2
25.2.4.4	26.4.3.1	27.1.3.2	28.2.2.3
25.3.4.1	26.4.3.2	27.1.3.3	28.2.2.4
25.3.4.2	26.4.3.3	27.1.3.4	28.3.2.1
25.3.4.3	26.4.3.4	27.2.3.1	28.3.2.2
25.3.4.4	26.1.4.1	27.2.3.2	28.3.2.3
25.4.4.1	26.1.4.2	27.2.3.3	28.3.2.4
25.4.4.2	26.1.4.3	27.2.3.4	28.4.2.1
25.4.4.3	26.1.4.4	27.3.3.1	28.4.2.2
25.4.4.4	26.2.4.1	27.3.3.2	28.4.2.3
26.1.1.1	26.2.4.2	27.3.3.3	28.4.2.4
26.1.1.2	26.2.4.3	27.3.3.4	28.1.3.1
26.1.1.3	26.2.4.4	27.4.3.1	28.1.3.2
26.1.1.4	26.3.4.1	27.4.3.2	28.1.3.3
26.2.1.1	26.3.4.2	27.4.3.3	28.1.3.4
26.2.1.2	26.3.4.3	27.4.3.4	28.2.3.1
26.2.1.3	26.3.4.4	27.1.4.1	28.2.3.2
26.2.1.4	26.4.4.1	27.1.4.2	28.2.3.3
26.3.1.1	26.4.4.2	27.1.4.3	28.2.3.4
26.3.1.2	26.4.4.3	27.1.4.4	28.3.3.1
26.3.1.3	26.4.4.4	27.2.4.1	28.3.3.2
26.3.1.4	27.1.1.1	27.2.4.2	28.3.3.3
26.4.1.1	27.1.1.2	27.2.4.3	28.3.3.4
28.4.3.1	29.1.3.2	30.2.2.3	31.3.1.4
28.4.3.2	29.1.3.3	30.2.2.4	31.4.1.1
28.4.3.3	29.1.3.4	30.3.2.1	31.4.1.2
28.4.3.4	29.2.3.1	30.3.2.2	31.4.1.3
28.1.4.1	29.2.3.2	30.3.2.3	31.4.1.4
28.1.4.2	29.2.3.3	30.3.2.4	31.1.2.1

ES 2 369 701 T3

(cont.)			
28.1.4.3	29.2.3.4	30.4.2.1	31.1.2.2
28.1.4.4	29.3.3.1	30.4.2.2	31.1.2.3
28.2.4.1	29.3.3.2	30.4.2.3	31.1.2.4
28.2.4.2	29.3.3.3	30.4.2.4	31.2.2.1
28.2.4.3	29.3.3.4	30.1.3.1	31.2.2.2
28.2.4.4	29.4.3.1	30.1.3.2	31.2.2.3
28.3.4.1	29.4.3.2	30.1.3.3	31.2.2.4
28.3.4.2	29.4.3.3	30.1.3.4	31.3.2.1
28.3.4.3	29.4.3.4	30.2.3.1	31.3.2.2
28.3.4.4	29.1.4.1	30.2.3.2	31.3.2.3
28.4.4.1	29.1.4.2	30.2.3.3	31.3.2.4
28.4.4.2	29.1.4.3	30.2.3.4	31.4.2.1
28.4.4.3	29.1.4.4	30.3.3.1	31.4.2.2
28.4.4.4	29.2.4.1	30.3.3.2	31.4.2.3
29.1.1.1	29.2.4.2	30.3.3.3	31.4.2.4
29.1.1.2	29.2.4.3	30.3.3.4	31.1.3.1
29.1.1.3	29.2.4.4	30.4.3.1	31.1.3.2
29.1.1.4	29.3.4.1	30.4.3.2	31.1.3.3
29.2.1.1	29.3.4.2	30.4.3.3	31.1.3.4
29.2.1.2	29.3.4.3	30.4.3.4	31.2.3.1
29.2.1.3	29.3.4.4	30.1.4.1	31.2.3.2
29.2.1.4	29.4.4.1	30.1.4.2	31.2.3.3
29.3.1.1	29.4.4.2	30.1.4.3	31.2.3.4
29.3.1.2	29.4.4.3	30.1.4.4	31.3.3.1
29.3.1.3	29.4.4.4	30.2.4.1	31.3.3.2
29.3.1.4	30.1.1.1	30.2.4.2	31.3.3.3
29.4.1.1	30.1.1.2	30.2.4.3	31.3.3.4
29.4.1.2	30.1.1.3	30.2.4.4	31.4.3.1
29.4.1.3	30.1.1.4	30.3.4.1	31.4.3.2
29.4.1.4	30.2.1.1	30.3.4.2	31.4.3.3
29.1.2.1	30.2.1.2	30.3.4.3	31.4.3.4
29.1.2.2	30.2.1.3	30.3.4.4	31.1.4.1
29.1.2.3	30.2.1.4	30.4.4.1	31.1.4.2
29.1.2.4	30.3.1.1	30.4.4.2	31.1.4.3

ES 2 369 701 T3

(cont.)			
29.2.2.1	30.3.1.3	30.4.4.3	31.1.4.4
29.2.2.2	30.3.1.3	30.4.4.4	31.2.4.1
29.2.2.3	30.3.1.4	31.1.1.1	31.2.4.2
29.2.2.4	30.4.1.1	31.1.1.2	31.2.4.3
29.3.2.1	30.4.1.2	31.1.1.3	31.2.4.4
29.3.2.2	30.4.1.3	31.1.1.4	31.3.4.1
29.3.2.3	30.4.1.4	31.2.1.1	31.3.4.2
29.3.2.4	30.1.2.1	31.2.1.2	31.3.4.3
29.4.2.1	30.1.2.2	31.2.1.3	31.3.4.4
29.4.2.2	30.1.2.3	31.2.1.4	31.4.4.1
29.4.2.3	30.1.2.4	31.3.1.1	31.4.4.2
29.4.2.4	30.2.2.1	31.3.1.2	31.4.4.3
29.1.3.1	30.2.2.2	31.3.1.3	31.4.4.4
32.1.1.1	32.2.4.2	33.3.3.3	34.4.2.4
32.1.1.2	32.2.4.3	33.3.3.4	34.1.3.1
32.1.1.3	32.2.4.4	33.4.3.1	34.1.3.2
32.1.1.4	32.3.4.1	33.4.3.2	34.1.3.3
32.2.1.1	32.3.4.2	33.4.3.3	34.1.3.4
32.2.1.2	32.3.4.3	33.4.3.4	34.2.3.1
32.2.1.3	32.3.4.4	33.1.4.1	34.2.3.2
32.2.1.4	32.4.4.1	33.1.4.2	34.2.3.3
32.3.1.1	32.4.4.2	33.1.4.3	34.2.3.4
32.3.1.2	32.4.4.3	33.1.4.4	34.3.3.1
32.3.1.3	32.4.4.4	33.2.4.1	34.3.3.2
32.3.1.4	33.1.1.1	33.2.4.2	34.3.3.3
32.4.1.1	33.1.1.2	33.2.4.3	34.3.3.4
32.4.1.2	33.1.1.3	33.2.4.4	34.4.3.1
32.4.1.3	33.1.1.4	33.3.4.1	34.4.3.2
32.4.1.4	33.2.1.1	33.3.4.2	34.4.3.3
32.1.2.1	33.2.1.2	33.3.4.3	34.4.3.4
32.1.2.2	33.2.1.3	33.3.4.4	34.1.4.1
32.1.2.3	32.2.1.4	33.4.4.1	34.1.4.2
32.1.2.4	33.3.1.1	33.4.4.2	34.1.4.3
32.2.2.1	33.3.1.2	33.4.4.3	34.1.4.4

ES 2 369 701 T3

(cont.)			
32.2.2.2	33.3.1.3	33.4.4.4	34.2.4.1
32.2.2.3	33.3.1.4	34.1.1.1	34.2.4.2
32.2.2.4	33.4.1.1	34.1.1.2	34.2.4.3
32.3.2.1	33.4.1.2	34.1.1.3	34.2.4.4
32.3.2.2	33.4.1.3	34.1.1.4	34.3.4.1
32.3.2.3	33.4.1.4	34.2.1.1	34.3.4.2
32.3.2.4	33.1.2.1	34.2.1.2	34.3.4.3
32.4.2.1	33.1.2.2	34.2.1.3	34.3.4.4
32.4.2.2	33.1.2.3	34.2.1.4	34.4.4.1
32.4.2.3	33.1.2.4	34.3.1.1	34.4.4.2
32.4.2.4	33.2.2.1	34.3.1.2	34.4.4.3
32.1.3.1	33.2.2.2	34.3.1.3	34.4.4.4
32.1.3.2	33.2.2.3	34.3.1.4	35.1.1.1
32.1.3.3	33.2.2.4	34.4.1.1	35.1.1.2
32.1.3.4	33.3.2.1	34.4.1.2	35.1.1.3
32.2.3.1	33.3.2.2	34.4.1.3	35.1.1.4
32.2.3.2	33.3.2.3	34.4.1.4	35.2.1.1
32.2.3.3	33.3.2.4	34.1.2.1	35.2.1.2
32.2.3.4	33.4.2.1	34.1.2.2	35.2.1.3
32.3.3.1	33.4.2.2	34.1.2.3	35.2.1.4
32.3.3.2	33.4.2.3	34.1.2.4	35.3.1.1
32.3.3.3	33.4.2.4	34.2.2.1	35.3.1.2
32.3.3.4	33.1.3.1	34.2.2.2	35.3.1.3
32.4.3.1	33.1.3.2	34.2.2.3	35.3.1.4
32.4.3.2	33.1.3.3	34.2.2.4	35.4.1.1
32.4.3.3	33.1.3.4	34.3.2.1	35.4.1.2
32.4.3.4	33.2.3.1	34.3.2.2	35.4.1.3
32.1.4.1	33.2.3.2	34.3.2.3	35.4.1.4
32.1.4.2	33.2.3.3	34.3.2.4	35.1.2.1
32.1.4.3	33.2.3.4	34.4.2.1	35.1.2.2
32.1.4.4	33.3.3.1	34.4.2.2	35.1.2.3
32.2.4.1	33.3.3.2	34.4.2.3	35.1.2.4
35.2.2.1	36.3.1.2	36.4.4.3	37.1.4.4
35.2.2.2	36.3.1.3	36.4.4.4	37.2.4.1

ES 2 369 701 T3

(cont.)			
35.2.2.3	36.3.1.4	37.1.1.1	37.2.4.2
35.2.2.4	36.4.1.1	37.1.1.2	37.2.4.3
35.1.2.1	36.4.1.2	37.1.1.3	37.2.4.4
35.3.2.2	36.4.1.3	37.1.1.4	37.3.4.1
35.3.2.3	36.4.1.4	37.2.1.1	37.3.4.2
35.3.2.4	36.1.2.1	37.2.1.2	37.3.4.3
35.4.2.1	36.1.2.2	37.2.1.3	37.3.4.4
35.4.2.2	36.1.2.3	37.2.1.4	37.4.4.1
35.4.2.3	36.1.2.4	37.3.1.1	37.4.4.2
35.4.2.4	36.2.2.1	37.3.1.2	37.4.4.3
35.1.3.1	36.2.2.2	37.3.1.3	37.4.4.4
35.1.3.2	36.2.2.3	37.3.1.4	38.1.1.1
35.1.3.3	36.2.2.4	37.4.1.1	38.1.1.2
35.1.3.4	36.3.2.1	37.4.1.2	38.1.1.3
35.2.3.1	36.3.2.2	37.4.1.3	38.1.1.4
35.2.3.2	36.3.2.3	37.4.1.4	38.2.1.1
35.2.3.3	36.3.2.4	37.1.2.1	38.2.1.2
35.2.3.4	36.4.2.1	37.1.2.2	38.2.1.3
35.3.3.1	36.4.2.3	37.1.2.3	38.2.1.4
35.3.3.2	36.4.2.3	37.1.2.4	38.3.1.1
35.3.3.3	36.4.2.4	37.2.2.1	38.3.1.2
35.3.3.4	36.1.3.1	37.2.2.2	38.3.1.3
35.4.3.1	36.1.3.2	37.2.2.3	38.3.1.4
35.4.3.2	36.1.3.3	37.2.2.4	38.4.1.1
35.4.3.3	36.1.3.4	37.3.2.1	38.4.1.2
35.4.3.4	36.2.3.1	37.3.2.2	38.4.1.3
35.1.4.1	36.2.3.2	37.3.2.3	38.4.1.4
35.1.4.2	36.2.3.3	37.3.2.4	38.1.2.1
35.1.4.3	36.2.3.4	37.4.2.1	38.1.2.2
35.1.4.4	36.3.3.1	37.4.2.2	38.1.2.3
35.2.4.1	36.3.3.2	37.4.2.3	38.1.2.4
35.2.4.2	36.3.3.3	37.4.2.4	38.2.2.1
35.2.4.3	36.3.3.4	37.1.3.1	38.2.2.2
35.2.4.4	36.4.3.1	37.1.3.2	38.2.2.3

ES 2 369 701 T3

(cont.)			
35.3.4.1	36.4.3.2	37.1.3.3	38.2.2.4
35.3.4.2	36.4.3.3	37.1.3.4	38.3.2.1
35.3.4.3	36.4.3.4	37.2.3.1	38.3.2.2
35.3.4.4	36.1.4.1	37.2.3.2	38.3.2.3
35.4.4.1	36.1.4.2	37.2.3.3	38.3.2.4
35.4.4.2	36.1.4.3	37.2.3.4	38.4.2.1
35.4.4.3	36.1.4.4	37.3.3.1	38.4.2.2
35.4.4.4	36.2.4.1	37.3.3.2	38.4.2.3
36.1.1.1	36.2.4.2	37.3.3.3	38.4.2.4
36.1.1.2	36.2.4.3	37.3.3.4	38.1.3.1
36.1.1.3	36.2.4.4	37.4.3.1	38.1.3.2
36.1.1.4	36.3.4.1	37.4.3.2	38.1.3.3
36.2.1.1	36.3.4.2	37.4.3.3	38.1.3.4
36.2.1.2	36.3.4.3	37.4.3.4	38.2.3.1
36.2.1.3	36.3.4.4	37.1.4.1	38.2.3.2
36.2.1.4	36.4.4.1	37.1.4.2	38.2.3.3
36.3.1.1	36.4.4.2	37.1.4.3	38.2.3.4
38.3.3.1	39.4.2.2	40.1.2.3	
38.3.3.2	39.4.2.3	40.1.2.4	
38.3.3.3	39.4.2.4	40.2.2.1	
38.3.3.4	39.1.3.1	40.2.2.2	
38.4.3.1	39.1.3.2	40.2.2.3	
38.4.3.2	39.1.3.3	40.2.2.4	
38.4.3.3	39.1.3.4	40.3.2.1	
38.4.3.4	39.2.3.1	40.3.2.2	
38.1.4.1	39.2.3.2	40.3.2.3	
38.1.4.2	39.2.3.3	40.3.2.4	
38.1.4.3	39.2.3.4	40.4.2.1	
38.1.4.4	39.3.3.1	40.4.2.2	
38.2.4.1	39.3.3.2	40.4.2.3	
38.2.4.2	39.3.3.3	40.4.2.4	
38.2.4.3	39.3.3.4	40.1.3.1	
38.2.4.4	39.4.3.1	40.1.3.2	
38.3.4.1	39.4.3.2	40.1.3.3	

ES 2 369 701 T3

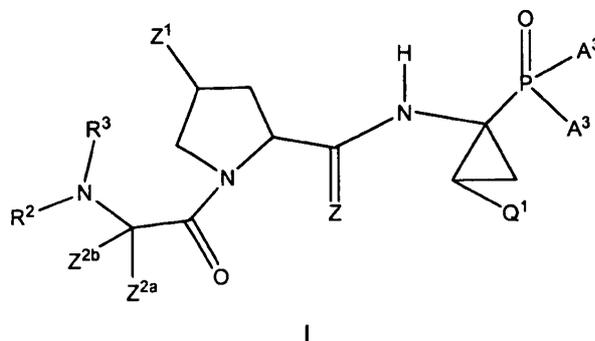
(cont.)			
38.3.4.2	39.4.3.3	40.1.3.4	
38.3.4.3	39.4.3.4	40.2.3.1	
38.3.4.4	39.1.4.1	40.2.3.2	
38.4.4.1	39.1.4.2	40.2.3.3	
38.4.4.2	39.1.4.3	40.2.3.4	
38.4.4.3	39.1.4.4	40.3.3.1	
38.4.4.4	39.2.4.1	40.3.3.2	
39.1.1.1	39.2.4.2	40.3.3.3	
39.1.1.2	39.2.4.3	40.3.3.4	
39.1.1.3	39.2.4.4	40.4.3.1	
39.1.1.4	39.3.4.1	40.4.3.2	
39.2.1.1	39.3.4.2	40.4.3.3	
39.2.1.2	39.3.4.3	40.4.3.4	
39.2.1.3	39.3.4.4	40.1.4.1	
39.2.1.4	39.4.4.1	40.1.4.2	
39.3.1.1	39.4.4.2	40.1.4.3	
39.3.1.2	39.4.4.3	40.1.4.4	
39.3.1.3	39.4.4.4	40.2.4.1	
39.3.1.4	40.1.1.1	40.2.4.2	
39.4.1.1	40.1.1.2	40.2.4.3	
39.4.1.2	40.1.1.3	40.2.4.4	
39.4.1.3	40.1.1.4	40.3.4.1	
39.4.1.4	40.2.1.1	40.3.4.2	
39.1.2.1	40.2.1.2	40.3.4.3	
39.1.2.2	40.2.1.3	40.3.4.4	
39.1.2.3	40.2.1.4	40.4.4.1	
39.1.2.4	40.3.1.1	40.4.4.2	
39.2.2.1	40.3.1.2	40.4.4.3	
39.2.2.2	40.3.1.3	40.4.4.4	
39.2.2.3	40.3.1.4		
39.2.2.4	40.4.1.1		
39.3.2.1	40.4.1.2		
39.3.2.2	40.4.1.3		
39.3.2.3	40.4.1.4		

ES 2 369 701 T3

(cont.)			
39.3.2.4	40.1.2.1		
39.4.2.1	40.1.2.2		

REIVINDICACIONES

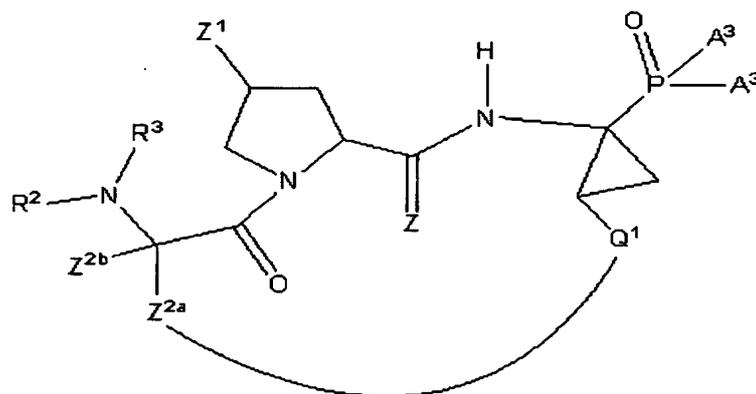
1. Compuesto de la fórmula I:



I

o una sal, enantiómero, solvato, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5 R^1 se selecciona independientemente de entre H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo, halógeno, haloalquilo, alquil-sulfonamido, aril-sulfonamido, $-C(O)NHS(O)_2$, ó $-S(O)_2$, opcionalmente sustituido con uno o más A^3 ;
- R^2 es $-C(Y^1)(A^3)$;
- R^3 es H o alquilo (C_{1-6});
- 10 Y^1 es independientemente O, S, N(A^3)
- Z es O;
- Z^1 es $-Y^1-A^3$;
- Z^{2a} es H, alquilo (C_{1-10}), alquenilo (C_{2-10}) o alquinilo (C_{2-10}), o Z^{2a} opcionalmente forma un ciclo con Q^1 ;
- Z^{2b} es H, alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-8}) o alquinilo (C_{2-8});
- 15 Q^1 es alquilo (C_{1-8}), alquenilo (C_{2-8}) o alquinilo (C_{2-8});
- A^3 se selecciona independientemente de entre $-OH$, $-C(O)OH$, alquilo, alquenilo, alquinilo, amino, amido, imido, imino, halógeno, CF_3 , CH_2CF_3 , cicloalquilo, nitro, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, heterociclo, heteroarilo, $-C(A^2)_3$, $-C(A^2)_2-C(O)A^2$, $-C(O)A^2$, $-C(O)OA^2$, $-O(A^2)$, $-N(A^2)_2$, $-S(A^2)$, $-(CH_2)_m$ -heterociclo, $-(CH_2)_mC(O)O$ alquilo, $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ alquilo, $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-(CH_2)_m$ alquilo, $-(CH_2)_mO-C(O)-O$ alquilo, $-(CH_2)_mO-C(O)-O$ cicloalquilo, $-N(H)C(Me)C(O)O$ alquilo o alcoxi arilsulfonamida,
- 20 en la que A^3 puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 $-R^1$, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, carbociclo, heterociclo, aralquilo, aril sulfonamida, aril alquilsulfonamida, ariloxi sulfonamida, ariloxi alquilsulfonamida, ariloxi arilsulfonamida, alquil sulfonamida, alquiloxi sulfonamida, alquiloxi alquilsulfonamida, $-(CH_2)_m$ heterociclo, $-(CH_2)_m-C(O)O$ alquilo, $-O(CH_2)_mOC(O)O$ alquilo, $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-(CH_2)_m$ alquilo, $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ alquilo, $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ cicloalquilo, $-N(H)C(CH_3)C(O)O$ alquilo o alcoxi arilsulfonamida, opcionalmente sustituidos con R^1 ;
- 25 A^2 se selecciona independientemente de entre H, alquilo, alquenilo, alquinilo, amino, aminoácido, alcoxi, ariloxi, ciano, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquil sulfonamida o aril sulfonamida; y
- m es de 0 a 6,
- 30 en la que, si no se indica lo contrario, alquilo es alquilo (C_{1-18}); alquenilo es alquenilo (C_{2-18}); alquinilo es alquinilo (C_{2-18}); cicloalquilo es cicloalquilo (C_{3-7}); arilo es arilo (C_{6-20}); aralquilo es aralquilo (C_{6-20}); alcoxi es alcoxi (C_{1-18}); carbociclo es un monociclo (C_{3-7}), biciclo (C_{7-12}) o un policiclo con hasta 20 átomos de carbono saturado, insaturado o aromático; heterociclo es un carbociclo tal como se ha definido anteriormente, en el que 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono han sido reemplazados por O, N o S.
2. Compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula XI:

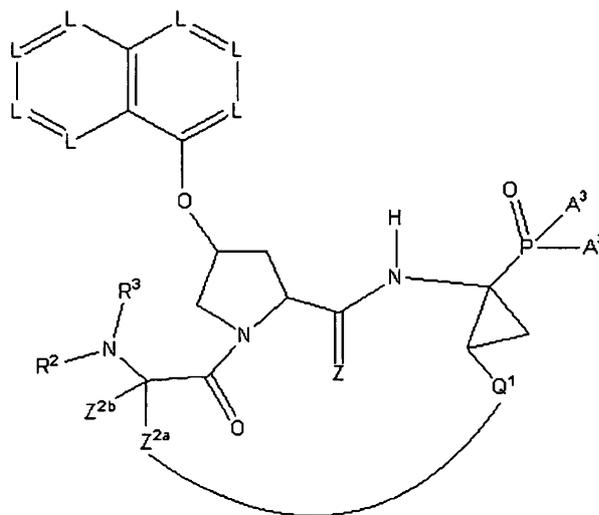


XI

o una sal, enantiómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , Z , Z^1 , Z^{2b} , m , A^3 y A^2 son tal como se han definido en la reivindicación 1 y Z^{2a} forma un ciclo con Q^1 .

- 5 3. El compuesto de la reivindicación 2 en el que Z^1 es $O-A^3$.
4. Compuesto de la reivindicación 2 que tiene la fórmula XXVI:



XXVI

o una sal, enantiómero, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , Z , Z^{2a} , Z^{2b} , Q^1 , m , A^3 y A^2 son tal como se han definido en la reivindicación 2; y

- 10 L se selecciona independientemente de entre C o N, a condición de que que no estén presentes más de tres N consecutivos, cada uno opcionalmente sustituido con uno o varios A^3 .
5. Composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
6. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 para su uso en el tratamiento de trastornos asociados con el VHC.
7. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 ó 6 que contiene adicionalmente un análogo de nucleósido.
8. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 ó 6 que contiene adicionalmente un interferón o un interferón pegilado.

9. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en la que dicho análogo de nucleósido se selecciona de entre ribavirina, viramidina, levovirina, un L-nucleósido e isatoribina y dicho interferón es interferón- α o interferón pegilado.

5 10. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la hepatitis C o de un trastorno asociado con la hepatitis C.

11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en un procedimiento para tratar la hepatitis C o un trastorno asociado con la hepatitis C.