

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 969**

51 Int. Cl.:
A61K 31/662 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
C07F 9/572 (2006.01)
C07F 9/6558 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07796752 .9**
96 Fecha de presentación: **06.07.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2043658**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.04.2009**

54 Título: **Compuestos antivirales de fosfinato**

30 Prioridad:
07.07.2006 US 819488 P
24.07.2006 US 832908 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.10.2012

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

72 Inventor/es:
CASAREZ, Anthony;
CHAUDHARY, Kleem;
CHO, Aesop;
CLARKE, Michael;
DOERFFLER, Edward;
FARDIS, Maria;
KIM, Choung U.;
PYUN, Hyungjung;
SHENG, Xiaoning C. y
WANG, Jianying

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

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).

ES 2 388 969 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos antivirales de fosfinato

Campo de la invención

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

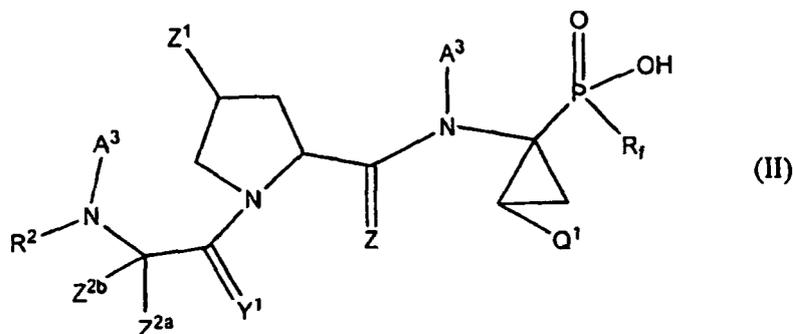
5 **Antecedentes de la invención**

La hepatitis C se reconoce como una enfermedad viral crónica del hígado que está caracterizada por ser una enfermedad hepática. Aunque los fármacos dirigidos al hígado se usan ampliamente y han demostrado eficacia, la toxicidad y otros efectos secundarios han limitado su utilidad. Los inhibidores de VHC son útiles para limitar el establecimiento y progreso de la infección por VHC, así como en ensayos de diagnóstico para VHC. El documento
10 WO 2006/020276 desvela compuestos anti-virales que tienen al menos un grupo fosfonato que son capaces de acumularse dentro de las células. Los compuestos son útiles para tratar infecciones anti-virales tales como VHC.

Existe la necesidad de nuevos agentes terapéuticos para VHC.

Sumario de la invención

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula II:



15

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

R¹ está seleccionado independientemente entre H, alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heterociclo, halógeno, haloalquilo, alquil-sulfonamido, arilsulfonamido, -C(O)NHS(O)₂, o -S(O)₂, opcionalmente sustituido con uno o más A³;

20 R² está seleccionado entre,

a) -C(Y¹)(A³),

b) alquilo (C₂₋₁₀), cicloalquilo (C₃₋₇) o alquil (C₁₋₄)-cicloalquilo (C₃₋₇), donde dicho cicloalquilo y alquil-cicloalquilo pueden estar opcionalmente mono-, di- o tri-sustituidos con alquilo (C₁₋₃), o

25 donde dicho alquilo, cicloalquilo y alquil-cicloalquilo pueden estar opcionalmente mono- o di-sustituidos con sustituyentes seleccionados entre hidroxilo y O-alquilo (C₁₋₄), o

donde cada uno de dichos grupos alquilo puede estar opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido con halógeno, o donde cada uno de dichos grupos cicloalquilo es de 5, 6 o 7 miembros, uno o dos grupos -CH₂- no están unidos directamente entre sí puede estar opcionalmente sustituido reemplazada por -O- de manera que el átomo de O está unido al átomo de N al que R² está unido a través de al menos dos átomos de C,

30 c) fenilo, alquil (C₁₋₃)-fenilo, heteroarilo o alquil (C₁₋₃)-heteroarilo, en los que los grupos heteroarilo son de 5 o 6 miembros que tienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en los que dichos grupos fenilo y heteroarilo puede estar opcionalmente mono-, di- o trisustituidos con sustituyentes seleccionados entre halógeno, -OH, alquilo (C₁₋₄), O-alquilo (C₁₋₄), S-alquilo (C₁₋₄), -NH₂, -CF₃, -NH(alquilo (C₁₋₄)) y -N(alquilo (C₁₋₄))₂, -CONH₂ y -CONH-alquilo (C₁₋₄); y en los que dicho alquilo (C₁₋₃) puede estar opcionalmente sustituido con uno o

35 más halógeno; o

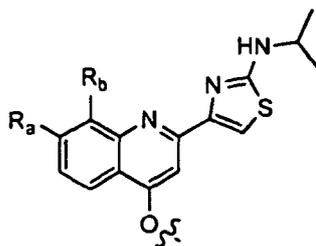
d) -S(O)₂(A³);

R³ es H o alquilo (C₁₋₆);

Y¹ es independientemente O, S, N(A³), N(O)(A³), N(OA³), N(O)(OA³) o N(N(A³)(A³));

Z es O, S o NR³;

40 Z¹ se selecciona entre la siguiente estructura:



R_a es H o alcoxi (C₁₋₆);

R_b es H, F, Cl, Br, I, o alquilo (C₁₋₆);

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

5 Q¹ y Z^{2a} tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo, heterociclo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más oxo (=O) o A³;

A³ se selecciona independientemente entre H, alquilo, alquenido, alquinilo, amido, CF₃, CH₂CF₃, cicloalquilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, heterociclo, -O(A²), -(CH₂)_m-heterociclo, -(CH₂)_mC(O)Oalquilo, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-Oalquilo, -O-(CH₂)_r-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,

10 opcionalmente cada caso independiente de A³ y Q¹ puede tomarse junto con uno o más grupos A³ o Q¹ para formar un anillo;

R_f es alquilo, alquenido, o alquinilo, estando R_f sustituido con arilo que está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo, halo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alcoxi, alcocarbonilo, alcanoiloxi, haloalquilo, o haloalcoxi;

15 A² se selecciona independientemente entre H, alquilo, alquenido, alquinilo, amino, aminoácido, alcoxi, ariloxi, ciano, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilsulfonamida, o arilsulfonamida, opcionalmente sustituido con A³, y m es de 0 a 6,

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

20 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 adicionalmente comprende un análogo de nucleósido.

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

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica en la que dicho análogo de nucleósido se selecciona entre ribavirina, virmidina levovirina, un L-nucleósido e isatoribina, y dicho interferón es interferón α o interferón pegilado.

30 La presente invención también proporciona un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento para tratar trastornos asociados con hepatitis C, comprendiendo dicho procedimiento administrar a un individuo una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

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

35 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 tratamiento de una afección asociada con la actividad de VHC), así como al uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento útil para inhibir VHC o al tratamiento de una afección asociada con la actividad de VHC en un mamífero.

40 La presente invención también proporciona procedimientos sintéticos y nuevos intermedios desvelados en el presente documento que son útiles para preparar compuestos 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 de la invención.

45 En una realización la invención proporciona un compuesto que tiene propiedades inhibitoras o farmacocinéticas potenciadas, incluyendo actividad potenciada contra el desarrollo de resistencia viral, biodisponibilidad oral mejorada, mayor potencia o semi-vida eficaz *in vivo* prolongada. Ciertos compuestos de la invención pueden tener menos efectos secundarios, programas de dosificación menos complicados, o ser activos por vía oral.

Descripción detallada de la invención

Se hará referencia ahora en detalle a ciertas realizaciones de la invención, ejemplos de las cuales se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no se pretende limitar la invención a esas realizaciones. Por el contrario, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones, y equivalentes, que pueden incluirse dentro del alcance de la presente invención como se define mediante las realizaciones.

Compuestos de la Invención

Quando un compuesto descrito en el presente documento está 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 está seleccionado independientemente.

"Alquilo" es un hidrocarburo C₁-C₁₈ que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Son ejemplos 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 carbono-carbono, sp². Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, etileno o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), ciclopentenilo (-C₅H₇), y 5-hexenilo (-CH₂CH₂CH₂CH=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 carbono-carbono, sp. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, acetilénico (-C≡CH) y propargilo (-CH₂C≡CH).

"Alquileno" se refiere a un radical hidrocarburo saturado, ramificado o de cadena lineal o cíclico de 1-18 átomos de carbono, y que tiene dos centros de radicales monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo o de dos átomos de carbono diferentes de un alcano precursor. Los radicales alqueno típicos incluyen, aunque sin limitación, metileno (-CH₂-), 1,2-etilo (-CH₂CH₂-), 1,3-propilo (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), y similares.

"Alquenoileno" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado, ramificado o de cadena lineal o cíclico, de 2-18 átomos de carbono, y que tiene dos centros de radicales monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo o de dos átomos de carbono diferentes de un precursor alqueno. Los radicales alquenoileno típicos incluyen, aunque sin limitación, 1,2-etileno (-CH=CH-).

"Alquinoileno" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado, ramificado o de cadena lineal o cíclico, de 2-18 átomos de carbono, y que tiene dos centros de radicales monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo o de dos átomos de carbono diferentes de un alquino precursor. Los radicales alquinoileno típicos incluyen, aunque sin limitación, acetileno (-C≡C-), propargilo (-CH₂C≡C-), y 4-pentileno (-CH₂CH₂CH₂C≡CH-).

"Arilo" significa un radical hidrocarburo aromático monovalente de 6-20 átomos de carbono obtenidos por la retirada de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático precursor. Los grupos arilo típicos incluyen, aunque sin limitación, radicales derivados de benceno, benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo, y similares.

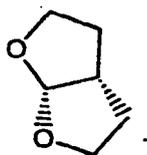
"Aralquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp³, está reemplazado con un radical arilo. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, aunque sin limitación, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo arilalquilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquilo, incluyendo grupos alcanilo, alquenoileno o alquinoileno, del grupo arilalquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo es de 5 a 14 átomos de carbono.

"Alquilo sustituido", "arilo sustituido", y "arilalquilo sustituido" significa alquilo, arilo, y arilalquilo respectivamente, en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados, cada uno independientemente, con un sustituyente distinto de hidrógeno. Los sustituyentes típicos incluyen, aunque sin limitación, -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,

donde cada X es independientemente un halógeno: F, Cl, Br, o I; y cada R es independientemente -H, alquilo, arilo, heterociclo, grupo protector o resto profármaco. Los grupos alquileo, alqueniileo, y alquinileo también pueden estar sustituidos análogamente.

5 "Heterociclo", como se usa en el presente documento incluye, a modo de ejemplo y no como limitación, estos heterociclos descritos en Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente 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 la actualidad), 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 ha definido en el presente documento, en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) átomos
10 de carbono se han reemplazado con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S).

Los ejemplos de heterociclos incluyen, a modo de ejemplo y no como limitación, piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranóilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, octahydroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6
15 H-1,2,5-tiadiazinilo, 2 H,6H-1,5,2-dithi-azinilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2 H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3 H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4 H-quinolizínilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, 4 H-carbazolilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo,
20 indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolínilo, isatinoílo, y bis-tetrahidrofuranóilo:



A modo de ejemplo y no como limitación, los heterociclos enlazados mediante carbono están enlazados en la
25 posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, la posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, la posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, la posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, la posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, la posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, la posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, la posición 2 o 3 de una aziridina, la posición 2, 3 o 4 de una azetidina, la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 de una quinolina o la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 de una isoquinolina. Aún más típicamente, los heterociclos enlazados mediante carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo,
30 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 3-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 como limitación, los heterociclos enlazados mediante nitrógeno están enlazados en la
35 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, la posición 2 de un isoindol, o isoindolina, la posición 4 de una morfolina, y la posición 9 de un carbazol, o β -carbolina. Aún más típicamente, los heterociclos enlazados mediante nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetedito, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo, y 1-piperidinilo.

"Carbociclo" se refiere a un anillo saturado, insaturado o aromático que tiene hasta aproximadamente 25 átomos de
40 carbono. Típicamente, un carbociclo tiene aproximadamente de 3 a 7 átomos de carbono como un monociclo, aproximadamente de 7 a 12 átomos de carbono como un biciclo, y hasta aproximadamente 25 átomos de carbono como un policiclo. Los carbociclos monocíclicos típicamente tienen de 3 a 6 átomos en el anillo, aún más típicamente 5 o 6 átomos en el anillo. Los carbociclos bicíclicos típicamente tienen de 7 a 12 átomos en el anillo, por ejemplo, dispuesto como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos en el anillo dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6]. El término carbociclo incluye "cicloalquilo" que es un carbociclo saturado o insaturado. Los ejemplos de 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. Cuando Q¹ y Z^{2a} tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo, el heterociclo formado por Q¹ y Z^{2a}, tomado junto con los átomos a los que están unidos, pueden comprender,
50 típicamente, hasta aproximadamente 25 átomos.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superposición de la imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles sobre su imagen especular.

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

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

- 5 "Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles una de otra.

El término "tratamiento" o "tratar", hasta la extensión en que se refiere a una enfermedad o afección, incluye prevenir que ocurra 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.

- 10 El término "PRT" se selecciona entre los términos "resto profármaco" y "grupo protector" como se definen en el presente documento.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en el presente documento generalmente siguen las indicaciones de 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 de girar el plano de la luz polarizada en el plano. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos *D* y *L* o *R* y *S* se usan para denotar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su centro o centros quirales. Los prefijos *d* y *l* o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, significando (-) o *l* que el compuesto es levo-rotatorio. Un compuesto con el prefijo (+) o *d* es dextro-rotatorio. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto que son imágenes especulares uno del otro. Un estereoisómero específico puede denominarse también como enantiómero, y una mezcla de tales isómeros a menudo se denomina mezcla enantiomérica. Una mezcla de enantiómeros 50:50 se denomina mezcla racémica o racemato, que puede ocurrir donde no hay estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o procedimiento químico. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovistas de actividad óptica. La invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos descritos en el presente documento.

Profármacos

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

Un "resto de profármaco" se refiere a un grupo funcional inestable que se separa del compuesto inhibidor activo durante el metabolismo, por vía sistémica, dentro de una célula, por hidrólisis, escisión enzimática, o por algún otro procedimiento (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" en *A Textbook of Drug Design and Development* (1991), P. Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pág. 113-191). Las enzimas que son capaces de un mecanismo de activación enzimático con los compuestos profármaco de fosfonato de la invención incluyen, aunque sin limitación, amidasas, esterases, enzimas microbianas, fosfolipasas, colinesterasas, y fosfasas. Los restos profármaco pueden servir para potenciar la solubilidad, absorción y liofilidad para optimizar el suministro de fármaco, biodisponibilidad y eficacia. Un resto profármaco puede incluir un metabolito activo o el propio fármaco.

Los restos de profármacos ejemplares incluyen los aciloximetil ésteres $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ y aciloximetil carbonatos $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^9$ hidrolíticamente sensibles o inestables, en los que R^9 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ o arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ sustituido. El aciloxialquil éster se usó en primer lugar como una estrategia de profármaco para ácidos carboxílicos y después fue aplicado a los fosfatos y fosfonatos por Farquhar et al. (1983) *J. Pharm. Sci.* 72: 324; también, las Patentes de Estados Unidos N° 4816570, 4968788, 5663159 y 5792756. Posteriormente, el aciloxialquil éster se usó para suministrar ácidos fosfónicos a través de las membranas celulares y para potenciar la biodisponibilidad oral. Una variante cercana del aciloxialquil éster, el alcocarboniloxialquil éster (carbonato), puede potenciar la biodisponibilidad oral como un resto profármaco en los compuestos de las combinaciones de la invención. Un aciloximetil éster ejemplar es pivaloiloximatoxi, (POM) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Un resto profármaco aciloximetil carbonato ejemplar es pivaloiloximetilcarbonato (POC) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

Se informa de que los grupos ésteres arílicos de fósforo, especialmente ésteres fenílicos, potencian la biodisponibilidad oral (De Lombaert et al. (1994) *J. Med. Chem.* 37: 498). Los ésteres fenílicos que contienen un éster carboxílico en posición orto respecto a un fosfato se han descrito también (Khamnei y Torrence, (1996) *J. Med. Chem.* 39:4109-4115). Se informa de que los ésteres bencílicos generan ácidos fosfónicos precursores. En algunos casos, los sustituyentes en la posición orto o para pueden acelerar la hidrólisis. Los análogos de bencilo con un fenol acilado o un fenol alquilado pueden generar el compuesto fenólico a través de la acción de enzimas, por ejemplo, esterases, oxidasas, etc., que a su vez experimenta escisión en el enlace bencílico C-O para generar ácido fosfórico

y un intermedio metiuro de quinona. Los ejemplos de esta clase de profármacos se describen en Mitchell et al. (1992) J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 2345; Glazier, documento WO 91/19721. Se han descrito otros profármacos bencílicos adicionales que contienen un grupo que contiene un éster carboxílico fijado al metileno bencílico (Glazier, documento WO 91/19721). Se informa de que los profármacos que contienen tio son útiles para el suministro intracelular de fármacos de fosfonato. Estos proésteres contienen un grupo etiltio en que el grupo tiol está esterificado con un grupo acilo o combinado con otro grupo tiol para formar un disulfuro. La des-esterificación o reducción del disulfuro genera el intermedio tio libre que posteriormente se degradará a ácido fosfórico y episulfuro (Puech et al. (1993) Antiviral Res., 22: 155-174; Benzaria et al. (1996) J. Med. Chem. 39: 4958).

Grupos Protectores

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

"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 en su conjunto. Los grupos químicos protectores y las estrategias de protección/desprotección se conocen bien en la técnica. Véase, por ejemplo, Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991. Los grupos protectores a menudo se utilizan para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para ayudar en la eficacia de las reacciones químicas deseadas, por ejemplo, creando y rompiendo enlaces químicos de una manera ordenada y planeada. La protección de los grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas aparte de la reactividad del grupo funcional protegido, tales como la polaridad, liofilidad (hidrofobia), y otras propiedades que pueden medirse por herramientas analíticas comunes. Los intermedios protegidos químicamente pueden ser ellos mismos biológicamente activos o inactivos.

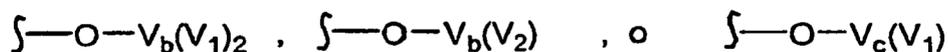
Los compuestos protegidos pueden presentar también propiedades alteradas y, en algunos casos, optimizadas *in vitro* e *in vivo*, tales como el paso a través de las membranas celulares y la resistencia a la degradación o secuestro enzimático. En este papel, los compuestos protegidos con efectos terapéuticos pretendidos pueden denominarse profármacos. Otra función de un grupo protector es convertir el fármaco precursor en un profármaco, con lo que el fármaco precursor se libera tras la conversión del profármaco *in vivo*. Debido que los profármacos activos pueden absorberse más eficazmente que el fármaco precursor, los profármacos pueden poseer mayor potencia *in vivo* que el fármaco precursor. Los grupos protectores se retiran *in vitro*, en el caso de los intermedios químicos, o *in vivo*, en el caso de profármacos. Con los intermedios químicos, no es particularmente importante que los productos resultantes después de la desprotección, por ejemplo, alcoholes, sean fisiológicamente aceptables, aunque en general es más deseable si los productos son farmacológicamente inocuos.

Los grupos protectores están disponibles, son conocidos y usados comúnmente, y se usan opcionalmente para evitar reacciones secundarias con el grupo protegido durante los procedimientos sintéticos, es decir, rutas o procedimientos para preparar los compuestos de la invención. La mayor parte de la decisión de qué grupos proteger, cuándo hacerlo, y la naturaleza del grupo protector químico "GP" dependerá de la química de la reacción contra la que hay que proteger (por ejemplo, ácido, básico, oxidante, reductor u otras condiciones) y la dirección pretendida de la síntesis. Los grupos GP no es necesario que sea, y generalmente no son, iguales si el compuesto está sustituido con múltiples GP. En general, el GP se usará para proteger grupos funcionales tales como grupos carboxilo, hidroxilo, tio, o amino y, de esta manera, evitar las reacciones secundarias o facilitar de otra manera la eficacia sintética. El orden de desprotección para producir grupos desprotegidos libres depende de la dirección pretendida de la síntesis y de las condiciones de reacción a encontrar, y puede ocurrir en cualquier orden según determine el especialista.

Diversos grupos funcionales de los compuestos de la invención pueden estar protegidos. Por ejemplo, los grupos protectores para los grupos -OH (sean hidroxilo, ácido carboxílico, ácido fosfónico, u otras funciones) incluyen "grupos formadores de éter o éster". Los grupos formadores de éter o éster son capaces de funcionar como grupos protectores químicos en los esquemas sintéticos expuestos en el presente documento. Sin embargo, algunos grupos protectores de hidroxilo y tio no son grupos formadores de éter ni de éster, como entenderán los especialistas en la técnica, y se incluyen con las amidas, analizadas más adelante.

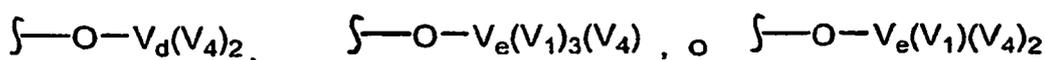
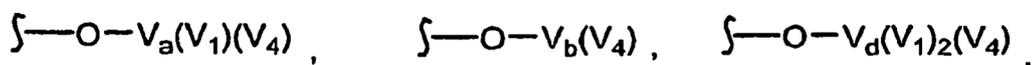
Un número muy grande de grupos protectores de hidroxilo y grupos formadores de amida y reacciones de escisión química correspondientes se describen en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) ("Greene"). Véase también Kocienski,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

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



- En las que V_a es un átomo tetravalente seleccionado típicamente entre C y Si; V_b es un átomo trivalente seleccionado típicamente entre B, Al, N, y P, más típicamente N y P; V_c es un átomo divalente seleccionado típicamente entre O, S, y Se, más típicamente S; V_1 es un grupo enlazado a V_a , V_b o V_c mediante un enlace covalente sencillo, estable, típicamente V_1 es los grupos A^2 ; V_2 es un grupo enlazado a V_a o V_b mediante un doble enlace covalente, estable, con la condición de que V_2 no sea =O =S o =N-, típicamente V_2 es =C(V_1)₂ en la que V_1 es como se ha descrito anteriormente; y V_3 es un grupo enlazado a V_a por un triple enlace covalente, estable, típicamente V_3 es $\int C(V_1)$ en la que V_1 es como se ha descrito anteriormente.

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



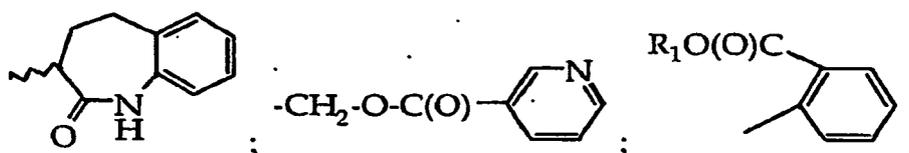
- En la que V_a , V_b , y V_1 , son como se ha descrito anteriormente; V_d es un átomo pentavalente seleccionado típicamente entre P y N; V_e es un átomo hexavalente, típicamente S; y V_4 es un grupo enlazado a V_a , V_b , V_d o V_e mediante un doble enlace covalente, estable, con la condición de que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

- Los grupos protectores para las funciones -OH (sean hidroxilo, ácido u otras funciones) son realizaciones de "grupos formadores de éter o éster". Son particularmente de interés los grupos formadores de éter o éster que son capaces de funcionar como grupos protectores en los esquemas sintéticos expuestos en el presente documento. Sin embargo, algunos grupos protectores de hidroxilo y tio no son grupos formadores de éter ni de éster, como entenderán los especialistas en la técnica, y se incluyen con las amidas, analizadas más adelante, y son capaces de proteger grupos hidroxilo o tio de manera que la hidrólisis de la molécula precursora produce hidroxilo o tio.

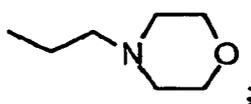
- En su papel formador de éster, A^3 o A^2 típicamente está enlazado a cualquier grupo ácido tal como, a modo de ejemplo y no como limitación, un grupo -CO₂H o -C(S)OH, dando como resultado de esta manera -CO₂ A² o -CO₂ A³. A^2 , por ejemplo, se deduce de los grupos éster enumerados en el documento WO 95/07920.

- Los ejemplos de A^2 incluyen

- Heterociclo C₃-C₁₂ (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 C₃-C₁₂ o arilo sustituido con halo, R¹, R₁-O-alcileno C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, CN, NO₂, OH, carboxi, carboxiester, tiol, tioester, haloalquilo C₁-C₁₂ (1-6 átomos de halógeno), alquenilo C₂-C₁₂ o alquinilo C₂-C₁₂. Tales grupos incluyen 2-, 3- y 4-alcóxifenilo (alquilo C₁-C₁₂), 2-, 3- y 4-metoxifenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- y 3,5-dietoxifenilo, 2- y 3-carboetoxi-4-hidroxifenilo, 2- y 3-etoxi-4-hidroxifenilo, y 3-etoxi-5-hidroxifenilo, 2- y 3-etoxi-6-hidroxifenilo, 2-, 3- y 4-O-acetilfenilo, 2-, 3- y 4-dimetilaminofenilo, 2-, 3- y 4-metilmercaptofenilo, 2-, 3- y 4-halofenilo (incluyendo 2-, 3- y 4-fluorofenilo y 2-, 3- y 4-clorofenilo), 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- y 3,5-dimetilfenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- y 3,5-biscarboxietilfenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- y 3,5-dimetoxifenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- y 3,5-dihalofenilo (incluyendo 2,4-difluorofenilo y 3,5-difluorofenilo), 2-, 3- y 4-haloalquilfenil-(de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₁₂ incluyendo 4-trifluorometilfenilo), 2-, 3- y 4-cianofenilo, 2-, 3- y 4-nitrofenilo, 2-, 3- y 4-haloalquilbencilo (de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₁₂ incluyendo 4-trifluorometilbencilo y 2-, 3- y 4-triclorometilfenilo y 2-, 3- y 4-triclorometilfenilo), 4-N-metilpiperidinilo, 3-N-metilpiperidinilo, 1-etilpiperazinilo, bencilo, alquilsalicilfenilo (alquilo C₁-C₄, incluyendo 2-, 3- y 4-etilsalicilfenilo), 2-, 3- y 4-acetilfenilo, 1,8-dihidroxi-naftilo (-C₁₀H₆-OH) y ariloxi etilo [arilo C₆-C₉ (incluyendo fenoxi etilo)], 2,2'-dihidroxibifenilo, 2-, 3- y 4-N,N-dialquilaminofenol, -C₆H₄CH₂-N(CH₃)₂, trimetoxibencilo, trietoxibencilo, 2-alquilo piridinil (alquilo C₁₋₄);



ésteres C₄-C₈ de 2-carboxifenilo; y alquileo C₁-C₄-arilo C₃-C₆ (incluyendo bencilo, -CH₂-pirrolilo, -CH₂-tienilo, -CH₂-imidazolilo, -CH₂-oxazolilo, -CH₂-isoxazolilo, -CH₂-tiazolilo, -CH₂-isotiazolilo, -CH₂-pirazolilo, -CH₂-piridinilo y -CH₂-pirimidinilo) sustituido en el resto arilo con 3 a 5 átomos de halógeno o de 1 a 2 átomos o grupos seleccionados entre halógeno, alcoxi C₁-C₁₂ (incluyendo metoxi y etoxi), ciano, nitro, OH, haloalquilo C₁-C₁₂ (de 1 a 6 átomos de halógeno; incluyendo -CH₂-CCl₃), alquilo C₁-C₁₂ (incluyendo metilo y etilo), alquenilo C₂-C₁₂ o alquinilo C₂-C₁₂; alcoxi etilo [alquilo C₁-C₆ incluyendo -CH₂-CH₂-O-CH₃ (metoxi etilo)]; alquilo sustituido con cualquiera de los grupos expuestos anteriormente para arilo, en particular OH o con 1 a 3 átomos de halo (incluyendo -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₃, -(CH₂)₂CH₃, -(CH₂)₃CH₃, -(CH₂)₄CH₃, -(CH₂)₅CH₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CF₃, y -CH₂CCl₃);



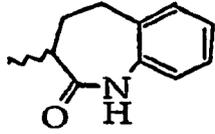
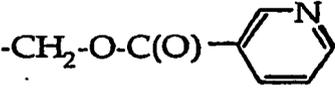
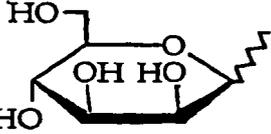
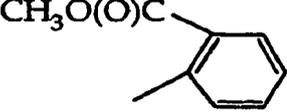
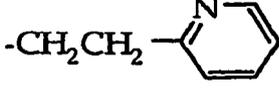
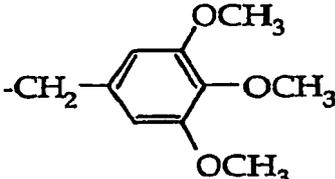
N-2-propilmorfolino, 2,3-dihidro-6-hidroxiindeno, sesamol, monoéster de catecol, -CH₂-C(O)-N(R¹)₂, -CH₂-S(O)(R¹), -CH₂-S(O)₂(R¹), -CH₂-CH(OC(O)CH₂R¹)-CH₂(OC(O)CH₂R¹), colesterilo, enolpiruvato (HOOC-C(=CH₂)-), glicerol; un monosacárido, disacárido u oligosacárido de 5 o 6 carbonos (de 3 a 9 residuos monosacárido); triglicéridos tales como α-D-β-diglicéridos (en los que los ácidos grasos que componen los lípidos glicéridos generalmente son ácidos graso C₆₋₂₆, C₆₋₁₈ o C₆₋₁₀ de origen natural, saturados o insaturados, tales como linoleico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, oleico, palmitoleico, linoléico y ácidos grasos similares) unido al acilo de los compuestos precursores en el presente documento a través de un oxígeno del glicerilo del triglicérido; fosfolípidos unidos al grupo carboxilo a través del fosfato del fosfolípido; ftalidilo (mostrado en la Fig. 1 de Clayton et al., Antimicrob. Agents Chemo. 5(6):670-671 [1974]; carbonatos cíclicos tales como (5-R_d-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metil ésteres (Sakamoto et al., Chem. Pharm. Bull. 32(6) 2241-2248) donde R_d es R₁, R₄ o arilo; y



Los grupos hidroxilo de los compuestos de la presente invención opcionalmente están sustituidos con uno de los grupos III, IV o V desvelados en el documento WO94/21604, o con isopropilo.

Como realizaciones adicionales, la Tabla A muestra ejemplos de restos éster A² que, por ejemplo, pueden enlazarse a través del oxígeno a los grupos -C(O)O- y -P(O)(R)(O-). También se muestran diversos amidatos, que están unidos directamente a -C(O)- o -P(O)₂. Los ésteres de las estructuras 1-5, 8-10 y 16, 17, 19-22 se sintetizan haciendo reaccionar el compuesto en el presente documento 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, trietilamina, CsCO₃, N,N-dimetilanilina y similares) en DMF (u otro disolvente tales como acetonitrilo o N-metilpirrolidona). Cuando A³ es fosfonato, los ésteres de las estructuras 5-7, 11, 12, 21, y 23-26 se sintetizan por reacción del alcohol o sal de alcóxido (o las aminas correspondientes en el caso de los compuestos tales como 13, 14 y 15) con el monoclorofosfonato o diclorofosfonato (u otro fosfonato activado).

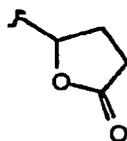
TABLA A

1. -CH ₂ -C(O)-N(R ₁) ₂ *	10. CH ₂ -O-C(O)-C(CH ₃) ₃
2. -CH ₂ -S(O)(R ₁)	11. -CH ₂ -CCl ₃
3. -CH ₂ -S(O) ₂ (R ₁)	12. -C ₆ H ₅
4. -CH ₂ -O-C(O)-CH ₂ -C ₆ H ₅	13. -NH-CH ₂ -C(O)O-CH ₂ CH ₃
5. 3-colesterilo	14. -N(CH ₃)-CH ₂ -C(O)O-CH ₂ CH ₃
6. 3-piridilo	15. -NHR ₁
7. N-etilmorfolino	16. -CH ₂ -O-C(O)-C ₁₀ H ₁₅
8. -CH ₂ -O-C(O)-C ₆ H ₅	17. -CH ₂ -O-C(O)-CH(CH ₃) ₂
9. -CH ₂ -O-C(O)-CH ₂ CH ₃	18. -CH ₂ -C#H(OC(O)CH ₂ R ₁)-CH ₂ --(OC(O)CH ₂ R ₁)*
19. 	20. 
22. 	21. 
24. 	23. 
25. 	26. 

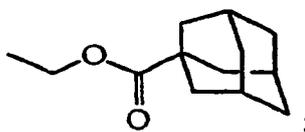
- el centro quiral es (R), (S) o racemato

Otros ésteres que son adecuados para su uso en el presente documento se describen en la Patente Europea N° 632.048.

5 A² también incluye profuncionalidades formadoras de "doble éster" tales como -CH₂OC(O)OCH₃,



10 -CH₂SCOCH₃, -CH₂OCON(CH₃)₂, o grupos alquil- o aril-aciloxialquilo de la estructura -CH(R¹)O((CO)R₃₇) o -CH(R¹)((CO)OR₃₈) (unidos al oxígeno del grupo ácido) en la que R₃₇ y R₃₈ son grupos alquilo, arilo, o alquilarilo (véase la Patente de Estados Unidos 4.968.788). Frecuentemente R₃₇ y R₃₈ son grupos voluminosos tales como alquilo ramificado, arilo sustituido en orto, arilo sustituido en meta, o combinaciones de los mismos, incluyendo alquilos normales, secundario, iso- y terciario de 1-6 átomos de carbono. Un ejemplo es el grupo pivaloiloximetilo. Éstos tienen un uso particular con profármacos para administración oral. Son ejemplos de tales grupos A² útiles alquilaciloximetil ésteres y sus derivados, incluyendo -CH(CH₂CH₂OCH₃)OC(O)C(CH₃)₃,



15 -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)

$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{10}\text{H}_{15}$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ y $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$.

Para fines de profármaco, el éster elegido típicamente es uno usado hasta ahora para fármacos antivirales, en particular los carbonatos cíclicos, dobles ésteres, o los ésteres de ftalidilo, arilo o alquilo.

- 5 Como se ha indicado, los grupos A^3 o A^2 se usan opcionalmente para evitar reacciones secundarias con el grupo protegido durante los procedimientos sintéticos, de manera que funcionan como grupos protectores (PRT) durante la síntesis. La mayor parte de la decisión sobre qué grupos proteger, cuándo hacerlo, y la naturaleza del PRT dependerá de la química de la reacción contra la que hay que dar protección (por ejemplo, ácido, básico, oxidante, reductor u otras condiciones) y la dirección pretendida de la síntesis. Los grupos PRT no necesariamente son, y
10 generalmente no son, iguales si el compuesto está sustituido con múltiples PRT. En general, el PRT se usará para proteger los grupos carboxilo, hidroxilo o amino. El orden de desprotección para producir grupos libres depende de la dirección pretendida de la síntesis y las condiciones de reacción a encontrar, y puede ocurrir en cualquier orden según lo determine el especialista.

- 15 En algunas realizaciones el grupo ácido protegido A^2 es un éster del grupo ácido y A^2 es el residuo de una funcionalidad que contiene hidroxilo. En otras realizaciones, un compuesto amino se usa para la proteger la funcionalidad ácida. Los residuos de funcionalidades que contienen hidroxilo o amino adecuadas se han expuesto anteriormente o se encuentran en el documento WO 95/07920. Son de interés particular los residuos de aminoácidos, ésteres de aminoácido, polipéptidos, o alcoholes arílicos. Los residuos de aminoácido, polipéptido y aminoácido esterificado con carboxilo típicos se describen en las páginas 11-18 y en el texto relacionado del
20 documento WO 95/07920 como los grupos L1 o L2. El documento WO 95/07920 enseña expresamente los amidatos de ácidos fosfónicos, aunque se entenderá que tales amidatos se forman con cualquiera de los grupos ácidos expuestos en el presente documento y los residuos de aminoácido expuestos en el documento WO 95/07920.

- 25 Los ésteres A^2 típicos para proteger funcionalidades ácidas A^3 también se describen en el documento WO 95/07920, entendiéndose de nuevo que los mismos ésteres pueden formarse 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 el documento WO 95/07920, páginas 89-93 (como R^{31} o R^{35}), la tabla en la página 105, y páginas 21-23 (como R^1). Son de interés particular los ésteres de arilo no sustituido tales como fenilo o arilalquilo tales como bencilo, o arilo o alquilarilo sustituido con hidroxilo, halo, alcoxi, carboxi y/o alquilestercarboxi, especialmente fenilo, orto-etoxifenilo, o alquil C_1 - C_4 esterocarboxifenilo (salicilato alquil C_1 - C_{12} ésteres).

- 30 Los grupos ácido protegidos A^3 , particularmente cuando se usan los ésteres o amidatos del documento WO 95/07920, son útiles como profármacos para administración oral. Sin embargo, no es esencial que el grupo ácido A^3 esté protegido para que los compuestos de la presente invención se administren eficazmente por la vía oral. Cuando los compuestos de la invención que tienen grupos protegidos, en particular amidatos de aminoácido o aril ésteres sustituidos y no sustituidos, se administran por vía sistémica o por vía oral, son capaces de escisión hidrolítica *in vivo* para producir el ácido libre.
35

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

- 40 Los grupos protectores de hidroxilo A^2 típicos descritos en Greene (páginas 14-118) incluyen Éteres (Metilo); Metil Éteres Sustituidos (Metoximetilo, Metiltiometilo, t-Butiltiometilo, (Fenildimetilsilil)metoximetilo, Benciloximetilo, p-Metoxibenciloximetilo, (4-Metoxifenoxi)metilo, Guayacolmetilo, t-Butoximetilo, 4-Penteniloximetilo, Siloximetilo, 2-Metoxietoximetilo, 2,2,2-Tricloroetoximetilo, Bis(2-cloroetoxi)metilo, 2-(Trimetilsilil) etoximetilo, Tetrahidropiranilo, 3-Bromotetrahidropiranilo, Tetrahidroptiropiranilo, 1-Metoxiciclohexilo, 4-Metoxitetrahidropiranilo, 4-Metoxitetrahidrotiropiranilo, S,S-Dióxido de 4-Metoxitetrahidroptiropiranilo,
45 1-[(2-Cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1,4-Dioxan-2-ilo, Tetrahidrofuranilo, Tetrahidrotiofuranilo, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-Octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo)); Etil Éteres Sustituidos (1-Etoxietilo, 1-(2-Cloroetoxi) etilo, 1-Metil-1-metoxietilo, 1-Metil-1-benciloxietilo, 1-Metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 2,2,2-Tricloroetilo, 2-Trimetilsililetilo, 2-(Fenilselenil)etilo, t-Butilo, Alilo, p-Clorofenilo, p-Metoxifenilo, 2,4-Dinitrofenilo, Bencilo); Bencil Éteres Sustituidos (p-Metoxibencilo, 3,4-Dimetoxibencilo, o-Nitrobencilo, p-Nitrobencilo, p-Halobencilo,
50 2,6-Diclorobencilo, p-Cianobencilo, p-Fenilbencilo, 2- y 4-Picolilo, N-Óxido de 3-Metil-2-picolilo, Difenilmetilo, p,p'-Dinitrobenzidrido, 5-Dibenzosuberilo, Trifenilmetilo, α -Naftildifenilmetilo, p-metoxifenildifenilmetilo, Di (p-metoxifenil)fenilmetilo, Tri(p-metoxifenil)metilo, 4-(4'-Bromofenacilo)fenildifenilmetilo, 4,4',4"-Tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4',4"-Tris(levulinoiloxifenil)metilo, 4,4',4"-Tris(benzoiloxifenil)metilo, 3-(Imidazol-1-ilmetil)bis(4',4"-dimetoxifenil)metilo, 1,1-Bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 9-Antrilo, 9-(9-Fenil)xantenilo, 9-(9-Fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-Benzoditiolan-2-ilo, S,S-Dióxido de Benzisotiazolilo); Silil Éteres (Trimetilsililo, Trietilsililo, Triisopropilsililo, Dimetilisopropilsililo, Dietilisopropilsililo, Dimetilhexilsililo, t-Butildimetilsililo, t-Butildifenilsililo, Tribencilsililo, Tri-p-xililsililo, Trifenilsililo, Difenilmetilsililo, t-Butilmetoxifenilsililo); Ésteres (Formiato, Benzoilformiato, Acetato, Cloroacetato, Dicloroacetato, Tricloroacetato, Trifluoroacetato, Metoxiacetato, Trifenilmetoxiacetato, Fenoxiacetato, p-Clorofenoxiacetato, p-poli-Fenilacetato, 3-Fenilpropionato, 4-Oxopentanoato (Levulinato), 4,4-(Etilenditio)pentanoato, Pivaloato, Adamantoato, Crotonato, 4-Metoxicrotonato, Benzoato,
60

p-Fenilbenzoato, 2,4,6-Trimetilbenzoato (Mesitoato)); Carbonatos (Metilo, 9-Fluorenilmetilo, Etilo, 2,2,2-Tricloroetilo, 2-(Trimetilsilil)etilo, 2-(Fenilsulfonil)etilo, 2-(Trifenilfosfonio)etilo, Isobutilo, Vinilo, Alilo, p-Nitrofenilo, Bencilo, p-Metoxibencilo, 3,4-Dimetoxibencilo, o-Nitrobencilo, p-Nitrobencilo, S-Bencil Tiocarbonato, 4-Etoxi-1-naftilo, Metil Ditiocarbonato); Grupos Con Escisión Asistida (2-Yodobenzoato, 4-Azidobutirato, 4-Nitro-4-metilpentanoato, o-(Dibromometil)benzoato, 2-Formilbencenosulfonato, 2-(Metiltiometoxi)etil Carbonato, 4-(Metiltiometoxi)butirato, 2-(Metiltiometoximetil) benzoato); Ésteres Varios (2,6-Dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-Dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil) fenoxiacetato, 2,4-Bis(1,1-dimetil-propil)fenoxiacetato, Clorodifenilacetato, Isobutirato, Monosuccinato, (E)-2-Metil-2-butenato (Tigloato), o-(Metoxicarbonil)benzoato, p-poli-Benzoato, α -Naftoato, Nitrato, N,N,N',N'-Tetrametilfosforodiamidato de Alquilo, N-Fenilcarbamato, Borato, Dimetilfosfinotioilo, 2,4-Dinitrofenilsulfonato); y Sulfonatos (Sulfato, Metanosulfonato (Mesilato), Bencilsulfonato, Tosilato).

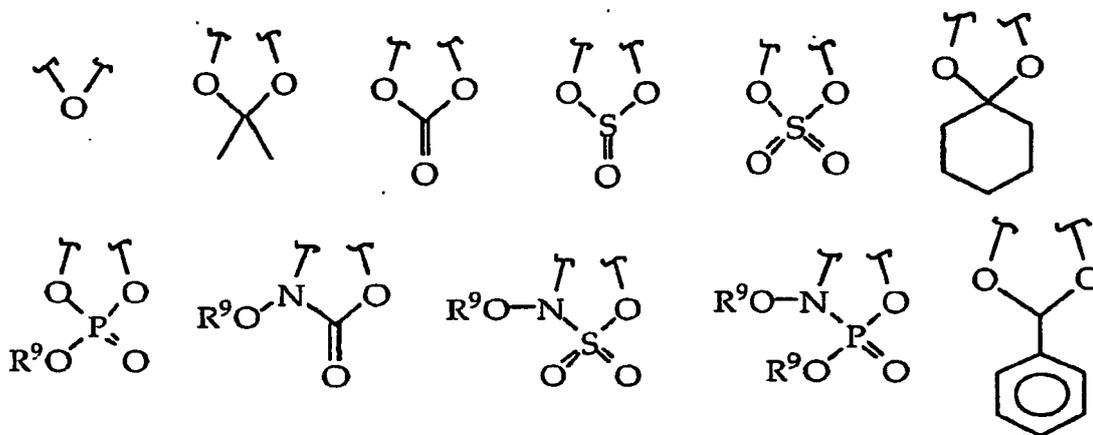
Más típicamente, los grupos protectores de hidroxilo A^2 incluyen metil éteres sustituidos, bencil éteres sustituidos, silil éteres, y ésteres incluyendo ésteres de ácido sulfónico, aún más típicamente, trialkilsilil éteres, tosilatos y acetatos.

Los grupos protectores de 1,2-diol típicos (de esta manera, generalmente donde dos grupos OH se toman junto con la funcionalidad protectora de A^2) se describen en Greene en las páginas 118-142, e incluyen Acetales y Cetales Cíclicos (Metileno, Etilideno, 1-t-Butiletilideno, 1-Feniletilideno, (4-Metoxifenil)etilideno, 2,2,2-Tricloroetilideno, Acetonida (Isopropilideno), Ciclopentilideno, Ciclohexilideno, Cicloheptilideno, Bencilideno, p-Metoxibencilideno, 2,4-Dimetoxibencilideno, 3,4-Dimetoxibencilideno, 2-Nitrobencilideno); Orto Ésteres Cíclicos (Metoximetileno, Etoximetileno, Dimetoximetileno, 1-Metoxietilideno, 1-Etoxietilideno, 1,2-Dimetoxietilideno, α -Metoxibencilideno, Derivado de 1-(N,N-Dimetilamino)etilideno, Derivado de α -(N,N-Dimetilamino)bencilideno, 2-Oxaciclopentilideno); Derivados de Sililo (Grupo de Di-t-butilsilileno, 1,3-(1,1,3,3-Tetraisopropildisiloxanilideno), y Tetra-t-butoxidisiloxano-1,3-diilideno), Carbonatos Cíclicos, Boronatos Cíclicos, Boronato de Etilo y Boronato de Fenilo.

Más típicamente, los grupos protectores de 1,2-diol incluyen aquellos mostrados en la Tabla B, aún más típicamente, epóxidos, acetonidas, cetales cíclicos y aril acetales.

25

Tabla B



en las que R^9 es alquilo C_1-C_6 .

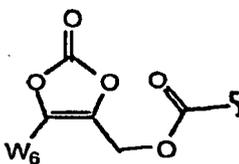
A^2 es también H, un grupo protector para amino o el residuo de un compuesto que contiene carboxilo, en particular H, $-C(O)R_4$, un aminoácido, un polipéptido o un grupo protector distinto de $-C(O)R_4$, aminoácido o polipéptido. Los A^2 formadores de amida se encuentran, por ejemplo en el grupo A^3 . Cuando A^2 es un aminoácido o polipéptido tiene la estructura $R_{15}NHCH(R_{16})C(O)-$, donde R_{15} es H, un residuo de aminoácido o polipéptido, o R_{15} , y R_{16} como se define más adelante.

R_{16} es alquilo inferior o alquilo inferior (C_1-C_6) sustituido con amino, carboxilo, amida, carboxil éster, hidroxilo, arilo C_6-C_7 , guanidinilo, imidazolilo, indolilo, sulfhidrilo, sulfóxido, y/o alquilfosfato. R_{10} también se toma junto con el aminoácido αN para formar un residuo de prolina ($R_{10} = -(CH_2)_3-$). Sin embargo, R_{10} es generalmente el grupo lateral de un aminoácido de origen natural tal como H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CHCH_3-CH_2-CH_3$, $-CH_2-C_6H_5$, $-CH_2CH_2-S-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)-CH_3$, $-CH_2-SH$, $-CH_2-C_6H_4OH$, $-CH_2-CO-NH_2$, $-CH_2-CH_2-CO-NH_2$, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CH_2-COOH$, $-(CH_2)_4-NH_2$ y $-(CH_2)_3-NH-C(NH_2)-NH_2$. R_{10} también incluye 1-guanidinoprop-3-ilo, bencilo, 4-hidroxibencilo, imidazol-4-ilo, indol-3-ilo, metoxifenilo y etoxifenilo. A^2 son residuos de ácidos carboxílicos en su mayor parte, aunque cualquiera de los grupos protectores de amino típicos descritos por Greene en las páginas 315-385 son útiles. Éstos incluyen Carbamatos (de metilo y etilo, 9-fluorenilmetilo, 9(2-sulfo)fluorenilmetilo, 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo, 2,7-di-t-butil-[9-(10,10-dioxo-10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metilo, 4-metoxifenacilo); Etilo Sustituido (2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-feniletilo, 1-(1-adamantil)-1-metiletilo, 1,1-dimetil-2-haloetilo, 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo, 1-metil-1-(4-bifenilil)etilo, 1-(3,5-di-t-butilfenil)-1-metiletilo,

40

2-(2'- y 4'-piridil)etilo, 2-(*N,N*-diciclohexilcarboxamido)etilo, *t*-butilo, 1-adamantilo, vinilo, alilo, 1-isopropilalilo, cinamilo, 4-nitrocinaamilo, 8-quinolilo, *N*-hidroxipiperidinilo, alquilditio, bencilo, *p*-metoxibencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-bromobencilo, *p*-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 4-metilsulfonilbencilo, 9-antrilmetilo, difenilmetilo); Grupos Con Escisión Asistida (2-metiltioetilo, 2-metilsulfonietilo, 2-(*p*-toluenosulfonil)etilo, [2-(1,3-ditianil)]metilo, 4-metiltiofenilo, 2,4-dimetiltiofenilo, 2-fosfonioetilo, 2-trifenilfosfonioisopropilo, 1,1-dimetil-2-cianoetilo, *m*-cloro-*p*-aciloxibencilo, *p*-(dihidroxiboril)bencilo, 5-bencisoxazolimetilo, 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilo); Grupos Capaces de Escisión Fotolítica (*m*-nitrofenilo, 3,5-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, 3,4-dimetoxi-6-nitrobencilo, fenil(*o*-nitrofenil)metilo); Derivados Tipo Urea (fenotiazinil-(10)-carbonilo, *N'*-*p*-toluenosulfonilaminocarbonilo, *N'*-fenilaminotiocarbonilo); Carbamatos Varios (*t*-amilo, *S*-bencil tiocarbamato, *p*-cianobencilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, *p*-deciloxibencilo, diisopropilmetilo, 2,2-dimetoxicarbonilvinilo, *o*-(*N,N*-dimetilcarboxamido)bencilo, 1,1-dimetil-3-(*N,N*-dimetilcarboxamido)propilo, 1,1-dimetilpropinilo, di(2-piridil)metilo, 2-furanilmetilo, 2-Yodoetilo, Isobornilo, Isobutilo, Isonicotinilo, *p*-(*p'*-Metoxifenilazo)bencilo, 1-metilciclobutilo, 1-metilciclohexilo, 1-metil-1-ciclopropilmetilo, 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil)etilo, 1-metil-1-(*p*-fenilazofenil)etilo, 1-metil-1-feniletilo, 1-metil-1-(4-piridil)etilo, fenilo, *p*-(fenilazo)bencilo, 2,4,6-tri-*t*-butilfenilo, 4-(trimetilamonio)bencilo, 2,4,6-trimetilbencilo); Amidas (*N*-formilo, *N*-acetilo, *N*-cloroacetilo, *N*-tricloroacetilo, *N*-trifluoroacetilo, *N*-fenilacetilo, *N*-3-fenilpropionilo, *N*-picolinoilo, *N*-3-piridilcarboxamida, *N*-benzoilfenilalanilo, *N*-benzoilo, *N*-*p*-fenilbenzoilo); Amidas Con Escisión Asistida (*N*-*o*-nitrofenilacetilo, *N*-*o*-nitrofenoxiacetilo, *N*-acetoacetilo, (*N'*-ditiobenciloxicarbonilamino)acetilo, *N*-3-(*p*-hidroxifenil)propionilo, *N*-3-(*o*-nitrofenil)propionilo, *N*-2-metil-2-(*o*-nitrofenoxi)propionilo, *N*-2-metil-2-(*o*-fenilazofenoxi)propionilo, *N*-4-clorobutirilo, *N*-3-metil-3-nitrobutirilo, *N*-*o*-nitrocinaamoilo, *N*-acetilmetionina, *N*-*o*-nitrobenzoilo, *N*-*o*-(benzoiloximetil)benzoilo, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona); Derivados de Imida Cíclicos (*N*-ftalimida, *N*-ditiassuccinoilo, *N*-2,3-difenilmaleoilo, *N*-2,5-dimetilpirrolilo, aducto de *N*-1,1,4,4-tetrametilidisilazaciclopentano, 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-sustituido, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-sustituido, 3,5-dinitro-4-piridonilo) 1-sustituido; *N*-Alquil y *N*-Aril Aminas (*N*-metilo, *N*-alilo, *N*-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilo, *N*-3-acetoxipropilo, *N*-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirrolin-3-ilo), Sales de Amonio Cuaternario, *N*-bencilo, *N*-di(4-metoxifenil)metilo, *N*-5-dibenzosuberilo, *N*-trifenilmetilo, *N*-(4-metoxifenil)difenilmetilo, *N*-9-fenilfluorenilo, *N*-2,7-dicloro-9-fluorenilmetileno, *N*-ferrocenilmetilo, *N*-óxido de *N*-2-picolilamina), Derivados de Imina (*N*-1,1-dimetiltiometileno, *N*-bencilideno, *N*-*p*-metoxibenilideno, *N*-difenilmetileno, *N*-[(2-piridil)mesitil]metileno, *N*-(*N'*,*N'*-dimetilaminometileno, *N*,*N'*-isopropilideno, *N*-*p*-nitrobencilideno, *N*-salicilideno, *N*-5-clorosalicilideno, *N*-(5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetileno, *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*-difenilborínico, *N*-[fenil(pentacarbonilcromo- o -tungsteno)]carbenilo, quelato de *N*-cobre o *N*-cinc); Derivados *N-N* (*N*-nitro, *N*-nitroso, *N*-óxido); Derivados *N-P* (*N*-difenilfosfinilo, *N*-dimetilfosfinilo, *N*-difeniltiofosfinilo, *N*-dialquil fosforilo, *N*-dibencil fosforilo, *N*-difenil fosforilo); Derivados *N-Si*; Derivados *N-S*; Derivados *N*-Sulfenilo (*N*-bencenosulfenilo, *N*-*o*-nitrobencenosulfenilo, *N*-2,4-dinitrobencenosulfenilo, *N*-pentaclorobencenosulfenilo, *N*-2-nitro-4-metoxibencenosulfenilo, *N*-trifenilmetsulfenilo, *N*-3-nitropiridinsulfenilo); y Derivados *N*-sulfonilo (*N*-*p*-toluenosulfonilo, *N*-bencenosulfonilo, *N*-2,3,6-trimetil-4-metoxibencenosulfonilo, *N*-2,4,6-trimetoxibencenosulfonilo, *N*-2,6-dimetil-4-metoxibencenosulfonilo, *N*-pentametilbencenosulfonilo, *N*-2,3,5,6-tetrametil-4-metoxibencenosulfonilo, *N*-4-metoxibencenosulfonilo, *N*-2,4,6-trimetilbencenosulfonilo, *N*-2,6-dimetoxi-4-metilbencenosulfonilo, *N*-2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo, *N*-metanosulfonilo, *N*-[trimetilsilil]etanosulfonilo, *N*-9-antracenosulfonilo, *N*-4-(4',8'-dimetoxinaftilmetil)bencenosulfonilo, *N*-bencilsulfonilo, *N*-trifluorometilsulfonilo, *N*-fenacilsulfonilo).

Más típicamente, los grupos amino protegidos incluyen carbamatos y amidas, aún 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:



véase, por ejemplo, Alexander, J. et al.; J. Med. Chem. 1996, 39, 480-486.

A² es también H o el residuo de un compuesto que contiene amino, en particular un aminoácido, un polipéptido, un grupo protector, -NH₂SO₂R₄, NHC(O)R₄, -N(R₄)₂, NH₂ o -NH(R₄)(H), con lo que, por ejemplo, los grupos carboxilo o 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-, donde R₁₇ es OH, O A², OR₅, un aminoácido o un residuo de polipéptido.

Los aminoácidos son compuestos de bajo peso molecular, del orden de PM menos de aproximadamente 1.000, que contienen al menos un grupo amino o imino y al menos un grupo carboxilo. Generalmente, los aminoácidos se encontrarán en la naturaleza, es decir, pueden ser detectados en material biológico, tal como bacterias u otros microbios, plantas, animales o el hombre. Los aminoácidos adecuados típicamente son alfa aminoácidos, es decir,

compuestos caracterizados por un átomo de nitrógeno del amino o imino separado del átomo de carbono de un grupo carboxilo por un solo átomo de carbono alfa sustituido o no sustituido. Son de interés particular los residuos hidrófobos tales como mono-o di-alquil o aril aminoácidos, cicloalquilaminoácidos y similares. Estos residuos contribuyen a la permeabilidad celular aumentando el coeficiente de reparto del fármaco precursor. Típicamente, el residuo no contiene un sustituyente sulfhidrilo o guanidino.

Los residuos de aminoácido de origen natural son aquellos residuos encontrados de forma natural en plantas, animales o microbios, especialmente proteínas de los mismos. Los polipéptidos más típicamente estarán compuestos de tales residuos de aminoácido de origen natural. 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.

Cuando A² son residuos de aminoácido o polipéptidos sencillos, normalmente están sustituidos en A³. Estos conjugados se producen formando un enlace de amida entre un grupo carboxilo del aminoácido (o aminoácido C-terminal de un polipéptido, por ejemplo) y el nitrógeno del amino. Análogamente, se forman conjugados entre A³ y un grupo amino de un aminoácido o polipéptido. Generalmente, solo uno de cualquiera de los sitios en la molécula precursora está amidado con un aminoácido como se describe en el presente documento, aunque está dentro del alcance de la presente invención introducir aminoácidos en más de un sitio permitido. Normalmente, un grupo carboxilo de A³ está amidado con un aminoácido. En general, el grupo α -amino o α -carboxilo del aminoácido o el grupo terminal amino o carboxilo de un polipéptido están enlazados a las funcionalidades precursoras, es decir, los grupos carboxilo o amino en las cadenas laterales del aminoácido generalmente no se usan para formar los enlaces de amida con el compuesto precursor (aunque estos grupos pueden necesitar ser protegidos durante la síntesis de los conjugados, como se describe adicionalmente más adelante).

Con respecto a las cadenas laterales que contienen carboxilo de aminoácidos o polipéptidos se entenderá que el grupo carboxilo opcionalmente estará bloqueado, por ejemplo por A², esterificado con A² o amidado con A². Análogamente, las cadenas laterales de amino R₁₆ opcionalmente estarán bloqueadas con A² o sustituidas con R₅.

Tales enlaces de éster o amida con los grupos amino o carboxilo de la cadena lateral, tal como los ésteres o amidas con la molécula precursora, opcionalmente son hidrolizables *in vivo* o *in vitro* en condiciones ácidas (pH <3) o básicas (pH >10). Como alternativa, son sustancialmente estables en el tracto gastrointestinal de los seres humanos, aunque se hidrolizan enzimáticamente en la sangre o en entornos intracelulares. Los ésteres o amidados de aminoácido o polipéptido también son útiles como intermedios para la preparación de la molécula precursora que contiene grupos amino o carboxilo libres. El ácido o base libre del compuesto precursor, por ejemplo, se forma fácilmente a partir de los ésteres o conjugados de aminoácido o polipéptido de la presente invención por procedimientos de hidrólisis convencionales.

Cuando un residuo de aminoácido contiene uno o más centros quirales, puede usarse cualquiera de los racematos D, L, meso, treo o erytro (según sea apropiado), escalematos o mezclas de los mismos. En general, si los intermedios se van a hidrolizar no enzimáticamente (como sería el caso de que se usen amidas como intermedios químicos para los ácidos libres o aminas libres), los isómeros D son útiles. Por otro lado, los isómeros L son más versátiles puesto que pueden ser susceptible a hidrólisis tanto no enzimática como enzimática, y son transportados más eficazmente por los sistemas de transporte de aminoácido o dipeptidilo en el tracto gastrointestinal.

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

Glicina;

Ácidos aminopolicarboxílicos, por ejemplo, ácido aspártico, ácido p-hidroxiaspártico, ácido glutámico, ácido β -hidroxiglutámico, ácido β -metilaspártico, ácido β -metilglutámico, ácido β,β -dimetilaspártico, ácido γ -hidroxiglutámico, ácido β,γ -dihidroxiglutámico, ácido β -fenilglutámico, ácido γ -metilenglutámico, ácido 3-aminoadipico, ácido 2-aminopimélico, ácido 2-aminosubérico y ácido 2-aminosebácico;

Amidas de aminoácido tales como glutamina y asparagina;

Ácidos monocarboxílicos poliamino o polibásicos tales como arginina, lisina, β -aminoalanina, γ -aminobutirina, ornitina, citrulina, homoarginina, homocitrulina, hidroxilisina, alohidroxilisina y ácido diaminobutírico;

Otros residuos de aminoácido básicos tales como histidina;

Ácidos diaminodicarboxílicos tales como ácido α,α' -diaminosuccínico, ácido α,α' -diaminoglutámico, ácido α,α' -diaminoadipico, ácido α,α' -diaminopimélico, ácido α,α' -diamino- β -hidroxipimélico, ácido α,α' -diaminosubérico, ácido α,α' -diaminoazelaico, y ácido α,α' -diaminosebácico;

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

Un mono- o di-alquil (típicamente C₁ - C₈ ramificado o normal) aminoácido tal como alanina, valina, leucina, alilglicina, butirina, norvalina, norleucina, heptilina, α -metilserina, ácido α -amino- α -metil- γ -hidroxivalérico, ácido α -amino- α -metil- β -hidroxivalérico, ácido α -amino- α -metil- ϵ -hidroxicaproico, isovalina, ácido α -metilglutámico, ácido α -aminoisobutírico, ácido α -aminodietilacético, ácido α -aminodiisopropilacético, ácido α -aminodi-n-propilacético, ácido α -amino-diisobutilacético, ácido α -aminodi-n-butilacético, ácido α -aminoetilisopropilacético, ácido α -amino-n-propilacético, ácido α -aminodiisoamilacético, ácido

- α -metilaspártico, ácido α -metilglutámico, ácido 1-aminociclopropano-1-carboxílico, isoleucina, aloisoleucina, terc-leucina, p-metilriptófano y ácido α -amino- β -etil- β -fenilpropiónico;
 β -fenilserinilo;
 5 α -Amino-P-hidroxi ácidos alifáticos tales como serina, β -hidroxileucina, β -hidroxinorleucina, β -hidroxinorvalina, y ácido α -amino- β -hidroxiesteárico;
 α -Amino, α -, γ -, β - o ε -hidroxi ácidos tales como homoserina, γ -hidroxinorvalina, β -hidroxinorvalina y residuos de épsilon-hidroxinorleucina; canavina y canalina; γ -hidroxiornitina;
 Ácidos 2-hexosamínicos tales como ácido D-glucosamínico o ácido D-galactosamínico;
 α -Amino- β -tioles ce penicilamina, β -tiolnorvalina o β -tiolbutirina;

- 10 Otros residuos de aminoácido que contienen azufre, incluyendo cisteína; homocistina, β -fenilmetionina, metionina, sulfóxido de S-alil-L-cisteína, 2-tiohistidina, cistationina, y tiol éteres de cisteína u homocisteína;

- Fenilalanina, triptófano y α -aminoácidos sustituidos en el anillo tales como los fenil- o ciclohexilaminoácidos, ácido α -aminofenilacético, ácido α -aminociclohexilacético y ácido α -amino- β -ciclohexilpropiónico; análogos y derivados de fenilalanina que comprenden arilo, alquilo inferior, hidroxilo, guanidino, oxialquiléter, nitro, azufre o fenilo sustituido con halo (por ejemplo, tirosina, metiltirosina y o-cloro-, p-cloro-, 3,4-dicloro, o-, m- o p-metil-, 2,4,6-trimetil-, 2-etoxi-5-nitro-, 2-hidroxi-5-nitro- y p-nitro-fenilalanina); furil-, tienil-, piridil-, pirimidinil-, purinil- o naftil-alaninas; y análogos y derivados de triptófano incluyendo kinurena, 3-hidroxikinurena, 2-hidroxitriptófano y 4-carboxitriptófano;

- 15 Aminoácidos sustituidos con α -amino incluyendo sarcosina (*N*-metilglicina), *N*-bencilglicina, *N*-metilalanina, *N*-bencilalanina, *N*-metilfenilalanina, *N*-bencilfenilalanina, *N*-metilvalina y *N*-bencilvalina; y
 20 Aminoácidos α -hidroxilo y sustituidos con α -hidroxilo incluyendo serina, treonina, alotreonina, fosfoserina y fosfotreonina.

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

- 25 Los amidatos de polipéptido son útiles como inmunógenos para elevar anticuerpos contra cualquier polipéptido (si no es inmunogénico en el animal al que se administra) o contra los epitopos en el resto del compuesto de la presente invención.

- Los anticuerpos capaces de enlazarse al compuesto precursor distinto de peptidilo se usan para separar el compuesto precursor de mezclas, por ejemplo durante el diagnóstico o fabricación del compuesto precursor. Los conjugados de compuesto precursor y polipéptido generalmente son más inmunógenos que los polipéptidos en animales muy homólogos y, por lo tanto, hace al polipéptido más inmunógeno para facilitar la elevación de anticuerpos contra el mismo. Por consiguiente, puede que el polipéptido o proteína no necesite ser inmunógeno en un animal típicamente usado para elevar anticuerpos, por ejemplo, conejo, ratón, caballo, o rata, pero el producto final conjugado debería ser inmunógeno en al menos uno de tales animales. El polipéptido opcionalmente contiene un sitio de escisión de enzima peptidolítica en el enlace peptídico entre el primer y Segundo residuos adyacentes al heteroátomo del ácido. Tales sitios de escisión están flanqueados por estructuras de reconocimiento enzimático, por ejemplo una secuencia particular de residuos reconocida por una enzima peptidolítica.

- Las enzimas peptidolíticas para escisión de los conjugados polipeptídicos de la presente invención se conocen bien y, en particular, incluyen carboxipeptidasas. Las carboxipeptidasas digieren los polipéptidos retirando los residuos C-terminales, y son específicas en muchos casos para secuencias C-terminales particulares. Tales enzimas y sus requisitos de sustrato en general se conocen bien. Por ejemplo, un dipéptido (que tiene un par de residuos dado y un extremo carboxilo libre) está unido covalentemente a través de su grupo α -amino a los átomos de fósforo o carbono de los compuestos en el presente documento. En las realizaciones donde A³ es fosfonato, se espera que este péptido se escindiría por la enzima peptidolítica apropiada, dejando que el carboxilo del residuo de aminoácido proximal escinda autocatalíticamente el enlace fosfonamidato.

- 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, RT, 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, ET, 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, PM, MY, MV, FA, FR, FN, FD, FC, FE, FQ, FG, FH, FI, FL, FK, FM, FF, FP, FS, FT, FW, FY, FV, PA, PR, PN, PD, PC, PE, PQ, GP, 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 tripeptídicos también son útiles como A². Cuando A³ es fosfonato, la secuencia -X⁴-pro-X⁵- (donde X⁴ es cualquier residuo de aminoácido y X⁵ es un residuo de aminoácido, un carboxil éster de prolina, o hidrógeno) se escindirá por la carboxipeptidasa luminal para producir X⁴ con un carboxilo libre, que a su vez se espera que escinda autocatalíticamente el enlace fosfonoamidato. El grupo carboxi de X⁵ está opcionalmente esterificado con bencilo.

Las especies dipeptídicas o tripeptídicas pueden seleccionarse en base a las propiedades de transporte conocidas y/o susceptibilidad a peptidasas que pueden afectar al transporte a la mucosa intestinal u otros tipos de células. Los dipéptidos y tripéptidos que carecen de un grupo α -amino son sustratos de transporte para el transportador peptídico encontrado en la membrana de borde en cepillo de las células de la mucosa intestinal (Bai, J.P.F., "Pharm Res." 9:969-978 (1992)). Los péptidos competentes para el transporte, por lo tanto, pueden usarse para mejorar la biodisponibilidad de los compuestos amidato. Los di- o tripéptidos que tienen uno o más aminoácidos en la configuración D también son compatibles con el transporte de péptido y pueden utilizarse en los compuestos amidato de la presente invención. Los aminoácidos en la configuración D pueden usarse para reducir la susceptibilidad de un di- o tripéptido a la hidrólisis por proteasas comunes en la membrana de borde en cepillo tales como aminopeptidasa N (EC 3.4.11.2). Además, los di- o tripéptidos, como alternativa, se seleccionan en base a su resistencia relativa a la hidrólisis por las proteasas encontradas en el lumen del intestino. Por ejemplo, los tripéptidos o polipéptidos que carecen de asp y/o glu son pobres sustratos para la aminopeptidasa A (EC 3.4.11.7), los di- o tripéptidos que carecen de residuos de aminoácido en el lado N-terminal de aminoácidos hidrófobos (leu, tir, phe, val, trp) son pobres 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 el extremo carboxilo libre son pobres sustratos para la carboxipeptidasa P (EC 3.4.17). Pueden aplicarse consideraciones similares a la selección de péptidos que son relativamente resistentes o relativamente susceptible a la hidrólisis por peptidasas citosólicas, renales, hepáticas, del suero u otras. Tales amidatos polipeptídicos escasamente escindidos son inmunógenos o son útiles para enlazarse a proteínas para preparar inmunógenos.

Compuestos inhibidores de VHC

Los compuestos de la invención incluyen aquellos con actividad inhibidora de VHC así como compuestos intermedios que son útiles para preparar los compuestos activos. El término "compuesto inhibidor de VHC" incluye aquellos compuestos que inhiben VHC.

Típicamente, los compuestos de la invención tienen un peso molecular de aproximadamente 200 uma a aproximadamente 10.000 uma; en una realización específica de la invención, los compuestos tienen un peso molecular de menos de aproximadamente 5000 uma; en otra realización específica de la invención, los compuestos tienen un peso molecular de menos de aproximadamente 2500 uma; en otra realización específica de la invención, los compuestos tienen un peso molecular de menos de aproximadamente 1000 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 en un grado recursivo. En este contexto, "sustituyente recursivo" significa que un sustituyente puede citar otro caso de sí mismo. Debido a la naturaleza recursiva de tales sustituyentes, teóricamente, un gran número puede estar presente en cualquier realización dada. Por ejemplo, R^x contiene un sustituyente R^y. R^y puede ser R², que a su vez puede ser R³. Si R³ se selecciona para que sea R^{3c}, entonces puede seleccionarse un segundo caso de R^x. Un especialista en la técnica de química médica entiende que el número total de tales sustituyentes está razonablemente limitado por las propiedades deseadas del compuesto pretendido. Tales propiedades incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, propiedades físicas tales como peso molecular, solubilidad o log P, propiedades de aplicación tales como actividad contra la diana pretendida, y propiedades prácticas tales como facilidad de síntesis.

A modo de ejemplo y no como limitación, A³, A² y R¹ son todos sustituyentes recursivos en ciertas realizaciones. Típicamente, cada uno de estos puede aparecer independientemente 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, o 0 veces en una realización dada. Más típicamente, cada uno de estos puede aparecer independientemente 12 o menos veces en una realización dada. Cuando un compuesto descrito en el presente documento está sustituido con más de uno del mismo grupo designado, por ejemplo, "R¹" o "A³", se entenderá entonces que los grupos pueden ser iguales o diferentes, es decir, cada grupo se selecciona independientemente. Las líneas onduladas indican el sitio las uniones mediante enlace covalente a los grupos, restos o átomos contiguos.

En una realización de la invención, el compuesto está en una forma aislada y purificada. Generalmente, 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 libre al menos aproximadamente en un 50% en peso de materiales biológicos; en otra realización específica, el término significa que el compuesto o conjugado de la invención está libre al menos aproximadamente en un 75% en peso de materiales biológicos; en otra realización específica, el término significa que el compuesto o conjugado de la invención está libre al menos aproximadamente en un 90% en peso de materiales biológicos; en otra realización específica, el término significa que el compuesto o conjugado de la invención está libre al menos aproximadamente en un 98% en peso de materiales biológicos; y en otra realización, el término significa que el compuesto o conjugado de la invención está libre al menos aproximadamente en un 99% en peso 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*).

20 Acumulación Celular

En una realización, la invención proporciona compuestos capaces de acumularse en PBMC humanas (células mononucleares de sangre periférica). Las PBMC se refieren a células sanguíneas que tienen linfocitos y monocitos redondos. Fisiológicamente, las PBMC son componentes críticos del mecanismo contra la infección. Las PBMC pueden aislarse de sangre entera heparinizada de donantes sanos normales o de células mononucleares de cultivo, por centrifugación por gradiente de densidad convencional y recogerse de la interfaz, lavarse (por ejemplo, con solución salina tamponada con fosfato) y almacenarse en un medio de refrigeración. Las PBMC pueden cultivarse en placas multi-pocillo. En diversos momentos del cultivo, el sobrenadante puede retirarse para su evaluación, o las células pueden recolectarse y analizarse (Smith R. et al. (2003) Blood 102(7):2532-2540). Los compuestos de esta realización pueden comprender adicionalmente un fosfonato o profármaco de fosfonato. Más típicamente, el fosfonato o profármaco de fosfonato puede tener la estructura A³ como se ha descrito en el presente documento.

25 Estereoisómeros

Los compuestos de la invención pueden tener centros quirales, por ejemplo, átomos de carbono o fósforo quirales. Los compuestos de la invención, por tanto, incluyen mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, incluyendo enantiómeros, diastereómeros, y atropisómeros. Además, los compuestos de la invención incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en todos y cada uno de los átomos quirales asimétricos. En otras palabras, los centros quirales aparentes de las representaciones se proporcionan como isómeros quirales o mezclas racémicas. Las mezclas tanto racémicas como diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales aislados o sintetizados, sustancialmente libres de sus parejas enantioméricas o diastereoméricas, están todos dentro del alcance de la invención. Las mezclas racémicas se separan en sus isómeros individuales, sustancialmente ópticamente puros, a través de técnicas bien conocidas, tales como, por ejemplo, la separación de las sales diastereoméricas formadas con adyuvantes ópticamente activos, por ejemplo, ácidos o bases seguido de conversión de vuelta a las sustancias ópticamente activas. En la mayoría de los casos, el isómero óptico deseado se sintetiza por medio de reacciones estereoespecíficas, que comienzan con el estereoisómero apropiado del material de partida deseado.

Los compuestos de la invención pueden existir también como isómeros tautoméricos en ciertos casos. Aunque solo puede representarse una estructura de resonancia deslocalizada, todas estas formas se contemplan dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, pueden existir tautómero de enamina para sistemas de purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina, y tetrazol, y todas sus posible formas tautoméricas están dentro del alcance de la invención.

30 Sales e Hidratos

Los ejemplos de sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales derivadas de una base apropiada, tal como un metal alcalino (por ejemplo, sodio), un alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y NX₄⁺ (en la que X es alquilo C₁-C₄). Las sales fisiológicamente aceptables de un átomo de hidrógeno o un grupo amino incluyen sales de ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácido acético, benzoico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malónico, málico, isetiónico, lactobiónico y succínico; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico; y ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto junto con un catión adecuado, tal como Na⁺ y NX₄⁺ (en la que X se selecciona independientemente entre H o un grupo alquilo C₁-C₄).

5 Para uso terapéutico, las sales de principios activos de los compuestos de la invención típicamente serán fisiológicamente aceptables, es decir, serán sales derivadas de un ácido o base fisiológicamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos o bases que no son fisiológicamente aceptables pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto fisiológicamente aceptable. Todas las sales, se deriven o no de un ácido o base fisiológicamente aceptable, están dentro del alcance de la presente invención.

Las sales metálicas se preparan típicamente haciendo reaccionar el hidróxido metálico con un compuesto de la presente invención. Los ejemplos de sales metálicas que se preparan de esta manera son sales que contienen Li^+ , Na^+ , y K^+ . Una sal metálica menos soluble puede precipitar en la solución de una sal más soluble mediante la adición del compuesto metálico adecuado.

10 Además, las sales pueden formarse a partir de la adición ácida de ciertos ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, HCl , HBr , H_2SO_4 , H_3PO_4 o ácidos sulfónicos orgánicos, a centros básicos, típicamente aminas, o a grupos ácidos. Finalmente, debe entenderse que las composiciones en el presente documento comprenden compuestos de la invención en su forma no ionizada, así como zwitteriónica, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua en forma de hidratos.

15 Dentro del alcance de la presente invención se incluyen también las sales de los compuestos precursores con uno o más aminoácidos. Cualquiera de los aminoácidos naturales o no naturales son adecuados, especialmente los aminoácidos de origen natural encontrados como componentes proteicos, aunque el aminoácido típicamente es uno que lleva 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.

20 Procedimientos de Inhibición de VHC

Otro aspecto de la invención se refiere a procedimientos de inhibición de la actividad de VHC que comprende la etapa de tratar una muestra de la que se sospecha que contiene VHC con un compuesto o composición de la invención.

25 Los compuestos de la invención pueden actuar como inhibidores de VHC, como intermedios para tales inhibidores o tienen otras utilidades como se describe a continuación. Los inhibidores generalmente se unirán a localizaciones en la superficie o en una cavidad del hígado. Los compuestos que se unen en el hígado pueden unirse con diversos grados de reversibilidad. Aquellos compuestos que se unen de forma sustancialmente irreversible son candidatos ideales para su uso en este procedimiento de la invención. Una vez marcados, los compuestos unidos de forma sustancialmente irreversible son útiles como sondas para la detección de VHC. Por consiguiente, la invención se refiere a procedimientos de detección de NS3 en una muestra de la que se sospecha que contiene VHC, que comprende las etapas de tratar una muestra de la que se sospecha que contiene VHC con una composición que comprende un compuesto de la invención unido a un marcador; y observando el efecto de la muestra sobre la actividad del marcador. Los marcadores adecuados se conocen bien en el campo del diagnóstico e incluyen radicales libres estables, fluoróforos, radioisótopos, enzimas, grupos quimioluminiscentes y cromógenos. Los compuestos en el presente documento se marcan de la manera convencional usando grupos funcionales tales como hidroxilo o amino. En una realización la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que comprende o que está unido o ligado a uno o más marcadores detectables.

35 Dentro del contexto de la invención, las muestras que se sospecha que contienen VHC incluyen materiales naturales o fabricados por el hombre tales como organismos vivos; cultivos tisulares o celulares; muestras biológicas tales como muestras de material biológico (sangre, suero, orina, líquido cefalorraquídeo, lágrimas, esputo, saliva, muestras de tejido, y similares); muestras de laboratorio; comida, agua, o muestras de aire; muestras de productos biológicos tales como extractos de células, particularmente células recombinantes que sintetizan una glicoproteína deseada; y similares. Típicamente, se sospechará que la muestra contiene VHC. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio, incluyendo agua y mezclas disolvente orgánico/agua. Las muestras incluyen organismos vivos tales como seres humanos, y materiales fabricados por el hombre tales como cultivos celulares.

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

50 Si se desea, la actividad de VHC después de la aplicación del compuesto puede observarse por cualquier procedimiento, incluyendo procedimientos directos e indirectos para detectar la actividad de VHC. Los procedimientos cuantitativos, cualitativos, y semicuantitativos de determinación de la actividad de VHC se contemplan todos. Típicamente, se aplica uno de los procedimientos de detección descritos anteriormente, sin embargo, cualquier otro procedimiento, tal como observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo también son aplicables.

55 Muchos organismos contienen VHC. Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento o profilaxis de afecciones asociadas con la activación de VHC en animales o en el hombre.

Sin embargo, en la identificación de compuestos capaces de inhibir VHC debe tenerse en cuenta que los resultados

de los ensayos enzimáticos no siempre pueden correlacionarse con los ensayos de cultivo celular. Por tanto, un ensayo basado en células típicamente sería la herramienta de identificación principal.

Identificación de Inhibidores de VHC

5 Los compuestos de la invención se identifican para su actividad inhibidora contra VHC por cualquiera de las técnicas convencionales para evaluar la actividad enzimática. Dentro del contexto de la invención, los compuestos típicamente primero se identifican para inhibición de VHC *in vitro* y los compuestos que muestran actividad inhibidora se identifican después para actividad *in vivo*. Los compuestos que tienen K_i *in vitro* (constantes de inhibición) de menos de aproximadamente 5×10^{-6} M, típicamente menores de aproximadamente 1×10^{-7} M y preferentemente menores de aproximadamente 5×10^{-8} M son los preferidos para su uso *in vivo*. Los identificadores útiles *in vitro* se han descrito en detalle.

Formulaciones Farmacéuticas

15 Los compuestos de la presente invención se formulan con vehículos y excipientes convencionales, que se seleccionarán de acuerdo con la práctica ordinaria. Los comprimidos contendrán excipientes, emolientes, cargas, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril, y cuando están destinadas para el suministro por una vía distinta de administración oral, generalmente, serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes tales como aquellos expuestos en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, aunque normalmente es de aproximadamente 7 a 10.

20 Aunque es posible que los principios activos se administren en solitario, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones de la invención, tanto para uso veterinario como humano, comprenden al menos un principio activo, como se ha definido anteriormente, junto con uno o más vehículos aceptables para el mismo y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos. El vehículo o vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el destinatario de la misma.

25 Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las vías de administración anteriores. Las formulaciones pueden presentarse, convenientemente, en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tales procedimientos incluyen la etapa de asociar el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes adicionales. En general, las formulaciones se preparan asociando de forma uniforme e íntima el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos y, después, si fuera necesario, dando forma al producto.

30 Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse en forma de unidades discretas, tales como cápsulas, obleas o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada del principio activo; en forma de polvo o gránulos; en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o en forma de una emulsión líquida de aceite-en-agua o una emulsión líquida de agua-en-aceite. El principio activo puede administrarse también en forma de bolo, electuario o pasta.

35 Un comprimido se fabrica por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos que se comprimen pueden prepararse por compresión en una máquina adecuada del principio activo en una forma fluida, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclada con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse por moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del principio activo pulverizado, humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden revestirse o ranurarse opcionalmente y, opcionalmente, se formulan de manera que proporcionan una liberación lenta o controlada del principio activo desde los mismos.

40 Para administración al ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, a la boca o la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como una pomada o crema tópica que contiene el principio o principios activos en una cantidad de, por ejemplo, 0,075 a 20% p/p (incluyendo el principio o principios activos en un intervalo entre el 0,1% y el 20% en incrementos del 0,1% p/p, tales como 0,6% p/p, 0,7% p/p, etc.), preferentemente del 0,2 al 15% p/p y lo más preferentemente del 0,5 al 10% p/p. Cuando se formulan en una pomada, los principios activos pueden emplearse con cualquier base de pomada parafínica o miscible en agua. Como alternativa, los principios activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite-en-agua.

45 Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos un 30% p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo, tales como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas puede incluir, deseablemente, un compuesto que potencia la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones de la presente invención puede estar constituida a partir de ingredientes conocidos, de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante (conocido por lo demás también como emulgente), comprende deseablemente una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con ambos una grasa y un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo, que actúa como un estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una

Los emulgentes y estabilizadores de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, mono-estearato de glicerilo y lauril sulfato sódico.

La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación está basada en la consecución de las propiedades cosméticas deseadas. La crema preferentemente debería ser un producto no graso, que no manche y lavable, con la consistencia adecuada para evitar escapes desde un tubo u otros recipientes. Pueden usarse ésteres de alquilo mono- o dibásicos, de cadena lineal o ramificada, tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, propilenglicol diéster de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una combinación de ésteres de cadena ramificada conocidos como Crodamol CAP, siendo los tres últimos los ésteres preferidos. Éstos pueden usarse en solitario o en combinación, dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, se usan 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 contienen el principio activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el procedimiento de administración pretendido. Cuando se usan para uso oral, por ejemplo, pueden prepararse comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes incluyendo agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar una preparación sabrosa. Los comprimidos que contienen el principio activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos son aceptables. Estos excipientes, por ejemplo, pueden ser diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, povidona, fosfato de calcio o sodio; agentes de granulación y disgregantes, tales como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar no revestidos o pueden revestirse por técnicas conocidas, incluyendo microencapsulación para retrasar la disgregación y adsorción en el tracto gastrointestinal y, de esta manera, proporcionar una acción sostenida durante un mayor periodo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

Las formulaciones para uso oral pueden presentarse también como cápsulas de gelatina duras, en las que el principio activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas, en las que el principio activo está mezclado con agua o un medio oleoso, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes tales como una fosfatida de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo 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, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitano). La suspensión acuosa puede contener también uno o más conservantes tales como etil o n-propil p-hidroxi-benzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, 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. Los agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y los agentes aromatizantes, pueden añadirse proporcionando una preparación oral sabrosa. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

- 5 Los polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionaron el principio activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión, y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican mediante aquellos desvelados anteriormente. Los excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes, pueden estar presentes también.
- 10 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar también en forma de emulsiones de aceite-en-agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma arábiga y goma de tragacanto, fosfatidas de origen natural, tales como lecitina de semilla de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitano, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietileno sorbitano. La emulsión puede contener también agentes edulcorantes y aromatizantes. Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener también un agente demulcente, conservante, aromatizante o colorante.
- 15 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleosa inyectable y estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable y estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable y estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 20 1,3-butano-diol o preparado como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites fijos estériles pueden emplearse convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico pueden usarse análogamente en la preparación de inyectables.
- 25 La cantidad de principio activo que puede combinarse con el material de soporte para producir una sola forma farmacéutica variará dependiendo del huésped a tratar y del modo de administración particular. Por ejemplo, una formulación de liberación temporal destinada para administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo combinado con una cantidad apropiada y conveniente de material de soporte, que puede variar de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95% de las composiciones 30 totales (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse proporcionando cantidades fácilmente medibles para administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada para infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg del principio activo por mililitro de solución para que pueda ocurrir la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h.
- 35 Las formulaciones adecuadas para administración al ojo incluyen gotas para los ojos en las que el principio activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el principio activo. El principio activo preferentemente está presente en tales formulaciones en una concentración del 0,5 al 20%, ventajosamente del 0,5 al 10%, particularmente de aproximadamente el 1,5% p/p.
- 40 Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen grageas que comprenden el principio activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.
- 45 Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar nasal tienen un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 0,1 a 500 micrómetros (incluyendo tamaños de partícula en un intervalo entre 0,1 y 500 micrómetros en incrementos micrométricos tales como 0,5, 1, 30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.), que se administran por inhalación rápida a través del conducto nasal o por inhalación a través de la boca de manera que alcanzan los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del principio 50 activo. Las formulaciones adecuadas para administración como aerosol o polvo seco pueden prepararse de acuerdo con procedimientos convencionales y pueden suministrarse con otros agentes terapéuticos tales como compuestos usados hasta ahora en el tratamiento o profilaxis de afecciones asociadas con la actividad de VHC.
- Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverizador que contiene, además del principio activo, vehículos tales como los que se sabe en la técnica que son apropiados.
- 55 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener anti-oxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del destinatario pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones se presentan en recipientes de una sola dosis o de múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en un estado secado por congelación (lío-filizado) que solo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos de la clase descrita previamente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una sub-dosis diaria unitaria, como se ha citado anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de las mismas, del principio activo.

Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica que tienen relación con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellos adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

La invención proporciona adicionalmente composiciones veterinarias que comprenden, al menos, un principio activo como se ha definido anteriormente junto con un vehículo veterinario para el mismo.

Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el fin de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos, que por lo demás son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el principio activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral o por cualquier otra vía deseada.

Los compuestos de la invención pueden formularse también proporcionando liberación controlada del principio activo para permitir una dosificación menos frecuente o para mejorar la farmacocinética o el perfil de toxicidad del principio activo. Por consiguiente, la invención proporciona también composiciones que comprenden uno o más compuestos de la invención formulados para liberación sostenida o controlada.

La dosis eficaz del principio activo depende al menos de la naturaleza de la afección a tratar, toxicidad, si el compuesto se ha usado o no profilácticamente (dosis menores), el procedimiento de suministro, y la formulación farmacéutica, y lo determinará el médico usando estudios de escala de dosis convencionales. Se espera que sea de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Típicamente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. Más típicamente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día. Más típicamente, de aproximadamente de 0,05 a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, la dosis candidato diaria para un ser humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal variará de 1 mg a 1000 mg, preferentemente entre 5 mg y 500 mg, y puede tomar la forma de una sola o de múltiples dosis.

Vías de Administración

Uno o más compuestos de la invención (denominados en el presente documento como principios activos) se administran por cualquier vía apropiada para la afección 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 el estado del destinatario. Una ventaja de los compuestos de la presente invención es que son biodisponibles por vía oral y pueden dosificarse por vía oral.

Terapia Combinada

Los principios activos de la invención pueden usarse también junto con otros principios activos. Tales combinaciones se seleccionan en base a la afección a tratar, reactividades cruzadas de los ingredientes y farmaco-propiedades de la combinación.

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

La terapia combinada puede proporcionar "sinergia" y "efecto sinérgico", es decir, el efecto conseguido cuando los principios activos se usan juntos es mayor que la suma de los efectos que se obtiene como resultado usando los compuestos por separad. Un efecto sinérgico puede obtenerse cuando los principios activos: (1) se co-formulan y administran o suministran simultáneamente en una formulación combinada; (2) se suministran de forma alternativa o en formulaciones paralelas separadas; o (3) por algún otro régimen. Cuando se suministran como una terapia alterna, un efecto sinérgico puede conseguirse cuando los compuestos se administran o suministran secuencialmente, por ejemplo, en comprimidos, píldoras o cápsulas separadas, o mediante inyecciones diferentes en jeringas separadas. En general, durante la terapia alterna, una dosificación eficaz de cada principio activo se administra secuencialmente, es decir, en serie, mientras que en la terapia combinada, dosificaciones eficaces de dos o más principios activos se administran juntas.

Metabolitos de los Compuestos de la Invención

Dentro del alcance de la presente invención se incluyen también los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos en el presente documento. Tales productos pueden dar como resultado, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procedimientos enzimáticos. Por consiguiente, la invención incluye compuestos producido mediante un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto de la presente invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Tales productos típicamente se identifican preparando un compuesto de la invención radiomarcado (por ejemplo, con C¹⁴ o H³), administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, mayor de aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal tal como una rata, ratón, cobaya, mono o al hombre, permitiendo un tiempo suficiente para que ocurra el metabolismo (típicamente de aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre o u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente puede que están marcados (otros se aíslan por el uso de anticuerpos capaces de unir epitopos supervivientes en el metabolito). Las estructuras de metabolito se determinan de una manera convencional, por ejemplo, por análisis EM o RMN. En general, el análisis de los metabolitos se realiza de la misma manera que los estudios de metabolismo de fármaco convencionales bien conocidos por los especialistas en la técnica. Los productos de conversión, siempre y cuando no se encuentren de otra manera *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para dosificación terapéutica de los compuestos de la invención, incluso aunque no posean actividad inhibitoria de VHC por sí mismos.

Los procedimientos para determinar la estabilidad de los compuestos en secreciones gastrointestinales simuladas son conocidos. Los compuestos se definen en el presente documento como estables en el tracto gastrointestinal donde menos de aproximadamente un 50 por ciento en moles de los grupos protegidos están desprotegidos en el jugo intestinal o gástrico simulado tras la incubación durante 1 hora a 37 °C. Simplemente porque los compuestos sean estables en el tracto gastrointestinal 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 al fármaco precursor en el lumen digestivo, hígado o u otro órgano metabólico, o dentro de las células en general.

Procedimientos Ejemplares de Fabricación de los Compuestos de la Invención.

La invención también se refiere a procedimientos de fabricación de las composiciones de la invención. Las composiciones se preparan por cualquiera de las tecnologías aplicables de síntesis orgánica. Muchas de tales tecnologías se conocen bien en la técnica. Sin embargo, muchas de las tecnologías conocidas se elaboran en el Compendium of Organic Synthetic Methods (John Wiley & Sons, Nueva York), Vol. 1, Ian T. Harrison y Shuyen Harrison, 1971; Vol. 2, Ian T. Harrison y Shuyen Harrison, 1974; Vol. 3, Louis S. Hegedus y Leroy Wade, 1977; Vol. 4, Leroy G. Wade, jr., 1980; Vol. 5, Leroy G. Wade, Jr., 1984; y Vol. 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 Principal (Pergamon Press, Nueva York, impresión de 1993). Otros procedimientos adecuados para preparar los compuestos de la invención se describen en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional Número WO 2006/020276.

A continuación se proporciona un número de procedimientos ejemplares para la preparación de las composiciones de la invención. Estos procedimientos pretenden ilustrar la naturaleza de tales preparaciones y no pretenden limitar el alcance de los procedimientos aplicables.

Generalmente, las condiciones de reacción tales como temperatura, tiempo de reacción, disolventes, procedimientos de tratamiento, y similares, serán aquellos comunes en la técnica para la reacción particular a realizar. 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 días. El tratamiento típicamente consiste en la inactivación de cualquier reactivo no reaccionado seguido de reparto entre un sistema de fase acuosa / orgánica (extracción) y separación de la fase que contiene el producto.

Las reacciones de oxidación y reducción típicamente se realizan a temperaturas cercanas a temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C), aunque para reducciones de hidruro metálico la temperatura frecuentemente se reduce a 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 conseguir las conversiones deseadas.

Las reacciones de condensación típicamente se realizan a temperaturas cercanas a las temperatura ambiente, aunque para condensaciones que no están en equilibrio, controladas cinéticamente, las temperaturas reducidas (0 °C a -100 °C) también son comunes. Los disolventes pueden ser próticos (comunes para reacciones en equilibrio) o apróticos (comunes en reacciones controladas cinéticamente).

Las técnicas sintéticas convencionales, tales como retirada azeotrópica de los sub-productos de reacción y uso de condiciones de reacción anhidras (por ejemplo, entornos de gas inerte) son comunes en la técnica y se aplicarán cuando sea aplicable.

Los términos "tratado", "tratando", "tratamiento", y similares, cuando se usan en conexión con una operación sintética química, significan contactar, mezclar, hacer reaccionar, permitir reaccionar, poner en contacto, y otros términos comunes en la técnica para indicar que una o más entidades químicas se tratan de tal manera que se convierten en una o más entidades químicas distintas. 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 la técnica de la síntesis orgánica para indicar de forma razonable que el compuesto uno "se trató", "se hizo reaccionar", "se permitió que reaccionara", etc., con el compuesto dos. Por ejemplo, tratar indica la manera razonable y habitual en se permite que los compuestos químicos orgánicos reaccionen. Se pretenden concentraciones normales (de 0,01 M a 10 M, típicamente de 0,1 M a 1 M), temperaturas (de -100 °C a 250 °C, típicamente de -78 °C a 150 °C, más típicamente de -78 °C a 100 °C, aún más típicamente de 0 °C a 100 °C), recipientes de reacción (típicamente vidrio, plástico, metal), disolventes, presiones, atmósferas (típicamente aire para reacciones insensibles al oxígeno y al agua o nitrógeno o argón para reacciones sensibles al oxígeno o al agua), etc., a menos que se indique otra cosa. El conocimiento de reacciones similares conocidas en la técnica de la síntesis orgánica se usan en la selección de las condiciones y aparatos para "tratar" en un procedimiento dado. En particular, un especialista en la técnica de la síntesis orgánica selecciona condiciones y aparatos de los que se espera razonablemente que realicen con éxito las reacciones químicas de los procedimientos descritos en base al conocimiento en la técnica.

Las modificaciones de cada uno de los esquemas ejemplares y en los ejemplos (posteriormente en el presente documento "esquemas ejemplares") conduce a diversos análogos de los materiales ejemplares específicos producidos. Las citas anteriores que describen procedimientos de síntesis orgánica adecuados son aplicables a tales modificaciones.

En cada uno de los esquemas ejemplares puede ser ventajoso separar los productos de reacción entre sí y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separa y/o purifica (en el sucesivo en el presente documento "se separa") al grado de homogeneidad deseado por las técnicas comunes en la técnica. Típicamente, tales separaciones implican extracción multifase, cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación, o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de procedimientos incluyendo, por ejemplo: procedimientos y aparatos en fase inversa y en fase normal; exclusión por tamaño; intercambio de iones; cromatografía líquida de alta, media y baja presión; cromatografía analítica a pequeña escala; de lecho móvil simulado (LMS) y de capa fina o gruesa preparativa, así como técnicas de cromatografía de capa fina a pequeña escala y ultrarrápida.

Otra clase de procedimientos de separación implica el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para unirse a o hacer separable de otra manera un producto deseado, material de partida no reaccionado, sub-producto de reacción, o similares. Tales reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes tales como carbono activado, tamices moleculares, medios de intercambio de iones, o similares. Como alternativa, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos tales como éteres corona, reactivos de extracción de iones líquido/líquido (LIX), o similares.

La selección de los procedimientos de separación apropiados depende de la naturaleza de los materiales implicados. Por ejemplo, el punto de ebullición, y el peso molecular en la destilación y la sublimación, la presencia o ausencia de grupos funcionales polar en la cromatografía, estabilidad de los materiales en medios ácidos y básicos en extracción multifase, y similares. Un especialista en la técnica aplicará las técnicas más probables para conseguir la separación deseada.

Un solo estereoisómero, por ejemplo, un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero, puede obtenerse por resolución de la mezcla racémica usando un procedimiento tal como formación de diastereómeros usando 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 compuestos quirales de la invención pueden separarse y aislarse por cualquier procedimiento adecuado, incluyendo: (1) formación de sales diastereoméricas iónicas con compuestos quirales y separación por cristalización fraccionada u otros procedimientos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivatización quiral, separación de los diastereómeros, y conversión a los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales.

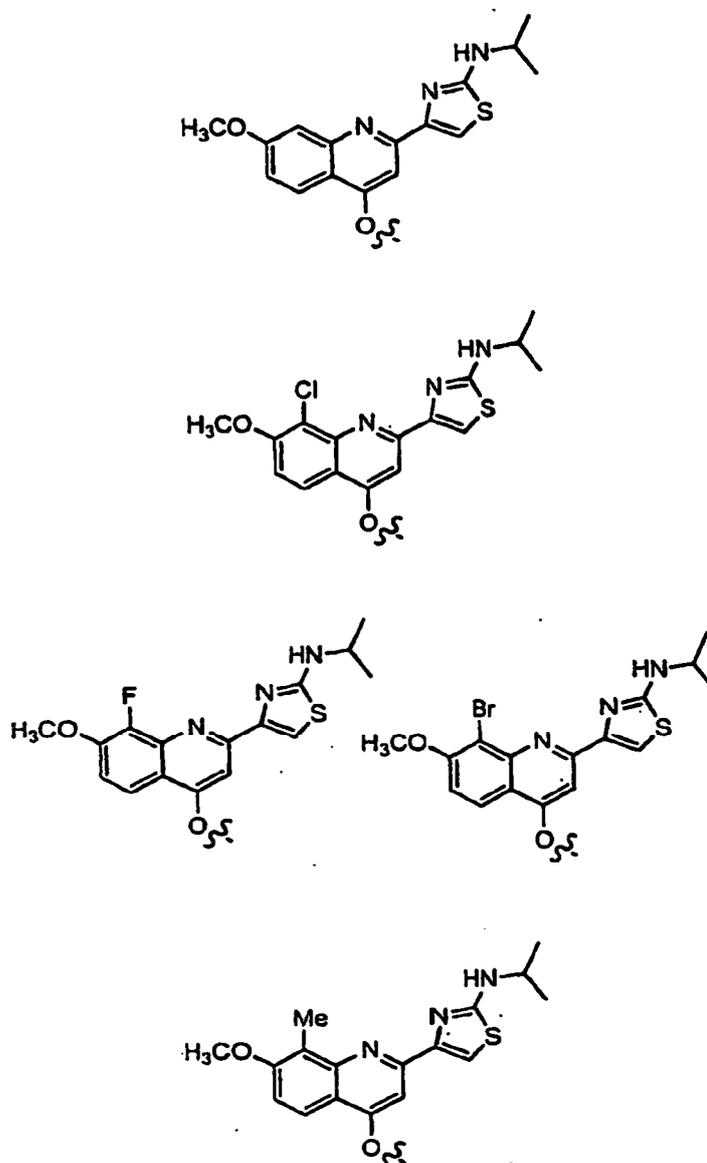
Según el procedimiento (1), las sales diastereoméricas pueden formarse por reacción de bases quirales enantioméricamente puras tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina), y similares con compuestos asimétricos que llevan funcionalidad ácida, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Puede inducirse que se separen las sales diastereoméricas por cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido alcanforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico, o ácido láctico puede dar como resultado la formación de las sales diastereoméricas.

Como alternativa, mediante el procedimiento (2), el sustrato a resolver se hace reaccionar con un enantiómero de un

compuesto quiral para formar un par diastereomérico (Eliel, E. y Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., pág. 322). Los compuestos diastereoméricos pueden formarse haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos de derivatización quiral enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido de separación de los diastereómeros e hidrólisis para producir el xanteno libre, enantioméricamente enriquecido. Un procedimiento para determinar la pureza óptica implica fabricar ésteres quirales, tales como éster de mentilo, por ejemplo, cloroformiato de (-) mentilo en presencia de una base, o un éster de Mosher, acetato de α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilo (Jacob III. (1982) J. Org. Chem. 47:4165), de la mezcla racémica, y analizar el espectro de RMN para la presencia de los dos diastereómeros atropisoméricos. Los diastereómeros estables de los compuestos atropisoméricos pueden separarse y aislarse por cromatografía de fase normal y de fase inversa siguiendo procedimientos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (Hoye, T., documento WO 96/15111). Mediante el procedimiento (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros puede separarse por cromatografía usando una fase estacionaria quiral (Chiral Liquid Chromatography (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman y Hall, Nueva York; Okamoto, (1990) J. of Chromatogr. 513:375-378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados pueden distinguirse por procedimientos usados para distinguir otras moléculas quiral con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

Realizaciones específicas de la invención

En una realización específica de la invención Z^1 se selecciona entre las siguientes estructuras:



En una realización específica de la invención R_f es alquilo, que está sustituido con arilo que está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo, halo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoiloxi, haloalquilo, o

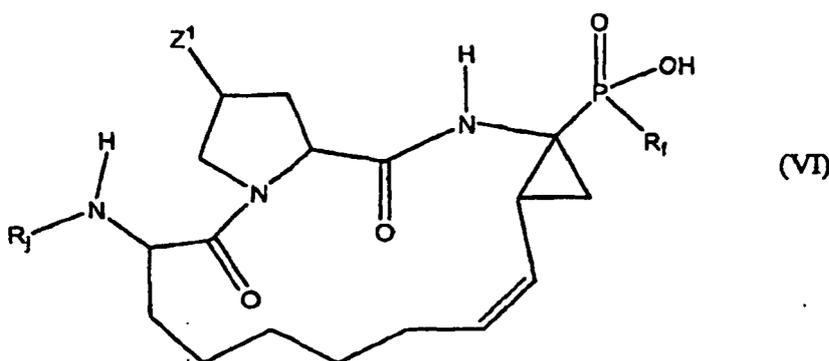
haloalcoxi.

En una realización específica de la invención R_f es alquilo (C_{1-6}) sustituido con un anillo de fenilo que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilo, halo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alcoxi, alcocarbonilo, alcanoloxi, haloalquilo, o haloalcoxi.

- 5 En una realización específica de la invención R_f es bencilo o fenilo que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilo, halo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alcoxi, alcocarbonilo, alcanoloxi, haloalquilo, o haloalcoxi.

- En una realización específica de la invención R_f es H, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilmetilo, 3-butenilo, 2-metilpropilo, isopropilo, vinilo, cis-1-propenilo, trans-1-propenilo, cis-1-butenilo, 2-metilpropenilo, 2-fenilvinilo, 2-feniletinilo, 3-metil-2-butenilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroximetilpropilo, cianometilo, metoximetilo, 10 *N*-(2,2,2-trifluoroetil)-2-aminoetil, fenilo, 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-metilfenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, feniltiometilo, bencilo, 4-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 2-fluorobencilo, 4-cianobencilo, 3-cianobencilo, 2-cianobencilo, 4-metoxibencilo, 3-metoxibencilo, 2-metoxibencilo, 2-bromobencilo, 2-trifluorometoxibencilo, 2-isopropoxibencilo, 2-metilbencilo, 3-metilbencilo, 4-metilbencilo, 2-etilbencilo, 4-trifluorometilbencilo, 3-trifluorometilbencilo, 2-trifluorometilbencilo, 4-clorobencilo, 3-clorobencilo, 2-clorobencilo, 2,6-difluorobencilo, 2-cloro-6-fluorobencilo, 15 2,6-diclorobencilo, 2-metoxi-6-fluorobencilo, 2,6-dimetilbencilo, 2,6-difluoro-3-clorobencilo, 2,6-difluoro-4-clorobencilo, 2-cloro-3,6-difluorobencilo, 2,3,6-trifluorobencilo, 3-cloro-2,4-difluorobencilo, 2-cloro-3,6-difluorobencilo, 2,3-dicloro-6-fluorobencilo, 2-nitrobencilo, 2-aminobencilo, 2-tienilmetilo, 2-furilmetilo, 3-furilmetilo, 5-trifluorometilfur-2-ilmetil 5-pirazolilmetilo, 2-oxazolilmetilo, 4-metiltiazol-2-ilmetilo, 3-piridilo, 2-piridilmetilo, 3-hidroxil-2-piridilmetilo, 6-cloro-2-piridilmetilo, 2-pirazinilmetilo, 5-pirimidinilmetilo, 2-pirimidinilmetilo, 20 4-pirimidinilmetilo, fenilo, 2-tiazolilo, *N,N*-dimetilaminocarbonilmetilo, *N*-metilaminocarbonilmetilo, aminocarbonilmetilo, 1-propinilo, o 2-metiltiazol-4-ilmetilo.

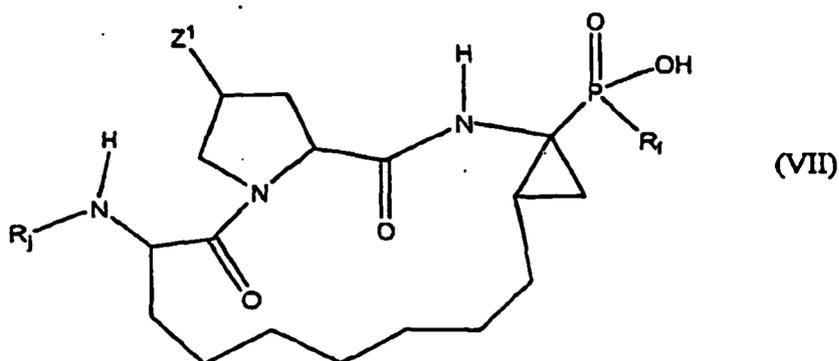
En una realización específica la invención proporciona un compuesto de fórmula (VI):



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

- 25 R_f es H, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, o cicloalquilo, estando R_f opcionalmente sustituido con uno o más R_g ; cada R_g es independientemente halo, hidroxilo, ciano, ariltio, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, NR_hR_i , $-C(=O)NR_hR_i$, en la que cada arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo, halo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alcoxi, haloalquilo, o haloalcoxi; y cada R_h y R_i es independientemente H, alquilo, o haloalquilo; y
- 30 R_j es 1-[*N*-(2,2,2-trifluoroetil)imino]etilo, α,α -(difluorofenilo), ciclopropilacetilo, butanoilo, 4,4,4-trifluorobutanoilo, 3,3,3-trifluoropropilsulfonilo, 3,3-dimetilbutanoilo, ciclopentilaminocarbonilo, ciclopropilacetilo, 2-norbornanilacetilo, 2-amino-3,3-dimetilbutanoilo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, o 4-terc-butiltiazol-2-ilo.

En una realización específica la invención proporciona un compuesto de fórmula (VII):



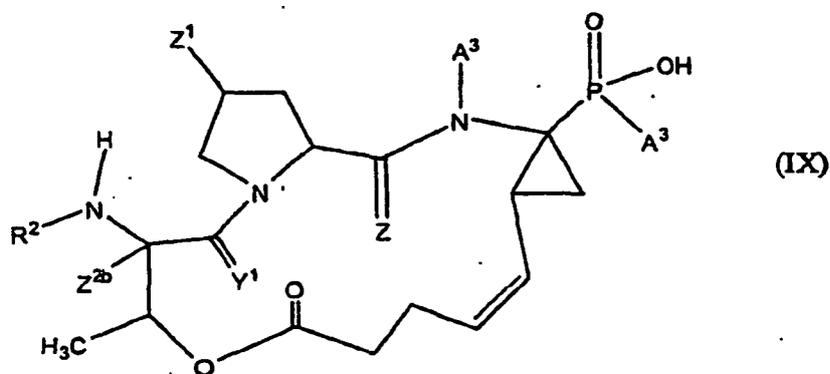
o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármacos del mismo, en la que:

5 R_f es H, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, o cicloalquilo, estando R_f opcionalmente sustituido con uno o más R_g ; cada R_g es independientemente halo, hidroxilo, ciano, ariltio, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, NR_hR_i , $-C(=O)NR_hR_i$, en la que cada arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo, halo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alcoxi, haloalquilo, o haloalcoxi; y cada R_h y R_i es independientemente H, alquilo, o haloalquilo; y

10 R_i es 1-[N-(2,2,2-trifluoroetil)imino]etilo, α,α -difluorofenilo, ciclopropilacetilo, butanoilo, 4,4,4-triflorobutanoilo, 3,3,3-trifloropropilsulfonilo, 3,3-dimetilbutanoilo, ciclopentilaminocarbonilo, ciclopropilacetilo, 2-norbomanilacetilo, 2-amino-3,3-dimetilbutanoilo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, o 4-terc-butiltiazol-2-ilo.

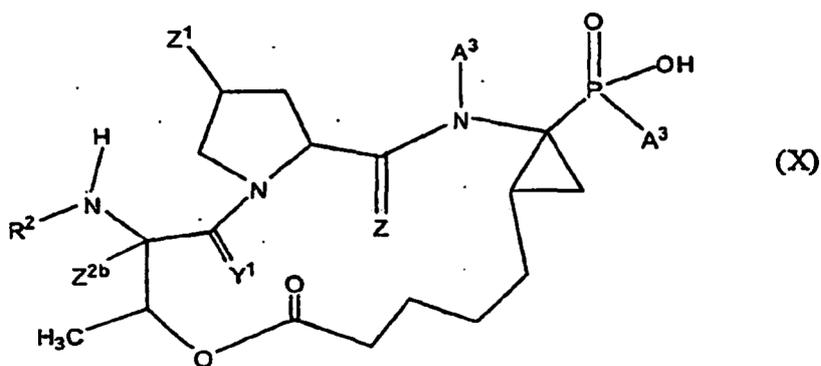
En una realización específica la invención proporciona un compuesto de fórmula I en la que Q^1 y Z^{2a} tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 12-18 miembros, heterociclo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más oxo (=O) o A^3 .

15 En una realización específica la invención proporciona un compuesto de fórmula (IX):



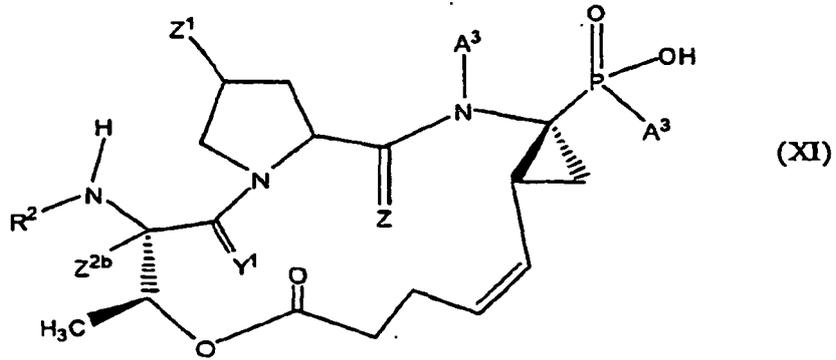
o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización específica la invención proporciona un compuesto de fórmula (X):



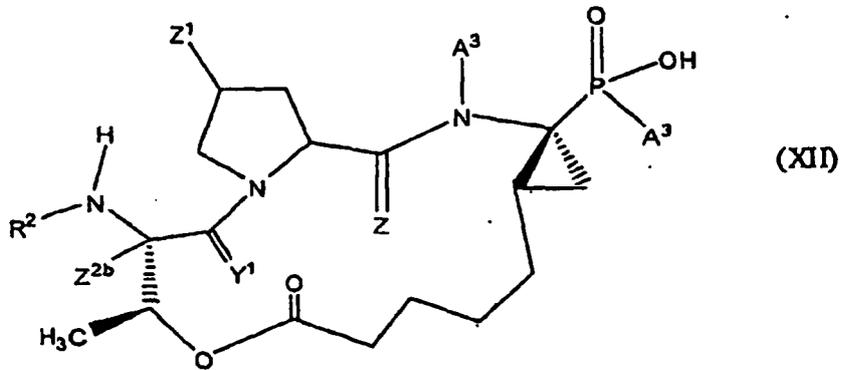
20 o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización específica la invención proporciona un compuesto de fórmula (XI):



o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

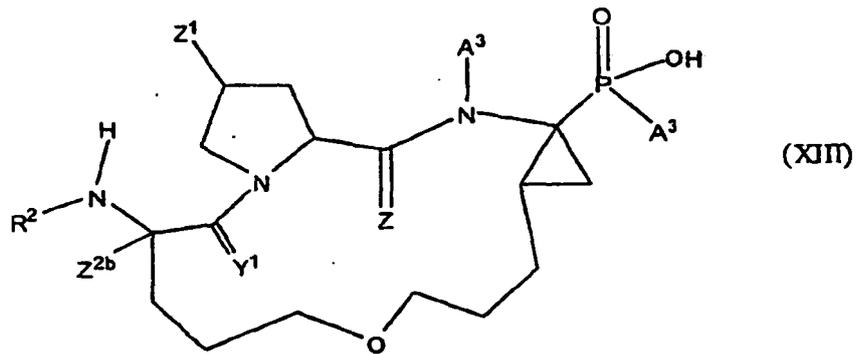
En una realización específica la invención proporciona un compuesto de fórmula (XII):



5

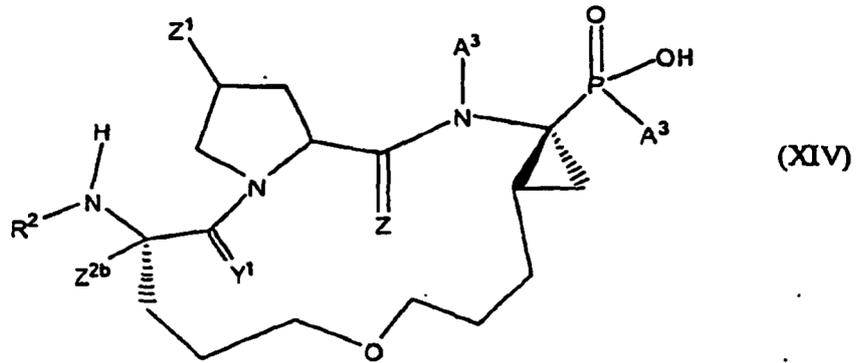
o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización específica la invención proporciona un compuesto de fórmula (XIII):



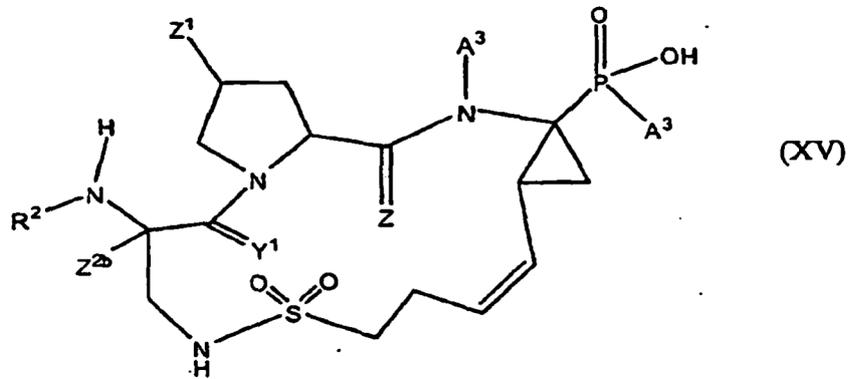
o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

10 En una realización específica la invención proporciona un compuesto de fórmula (XIV):



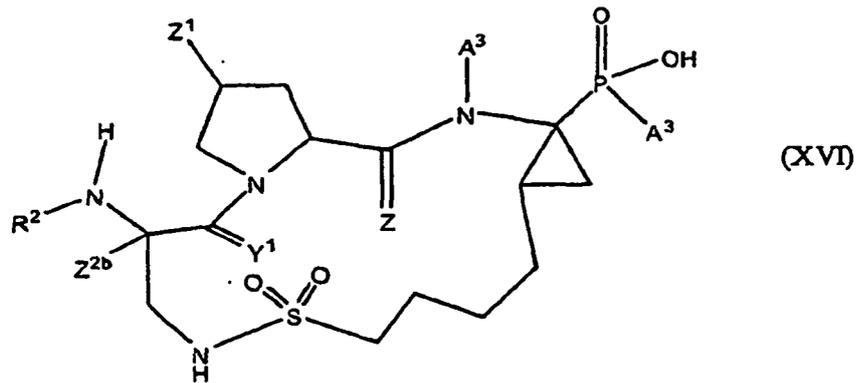
o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización específica la invención proporciona un compuesto de fórmula (XV):



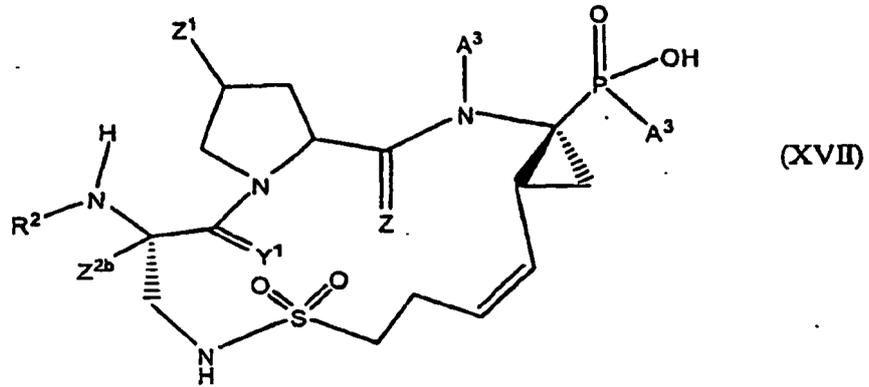
5 o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización específica la invención proporciona un compuesto de fórmula (XVI):



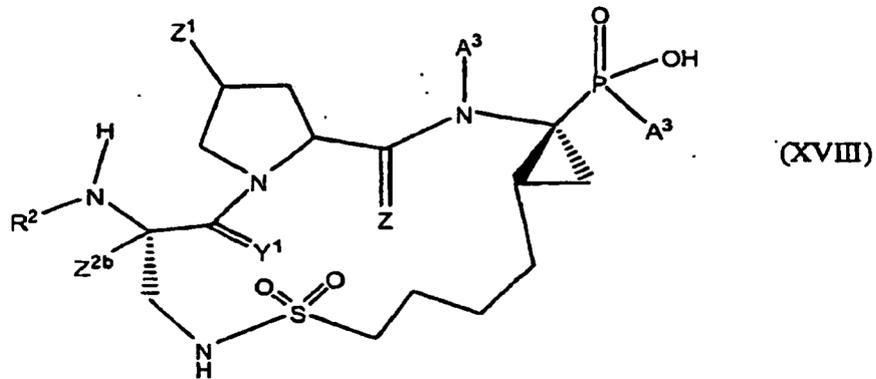
o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización específica la invención proporciona un compuesto de fórmula (XVII):



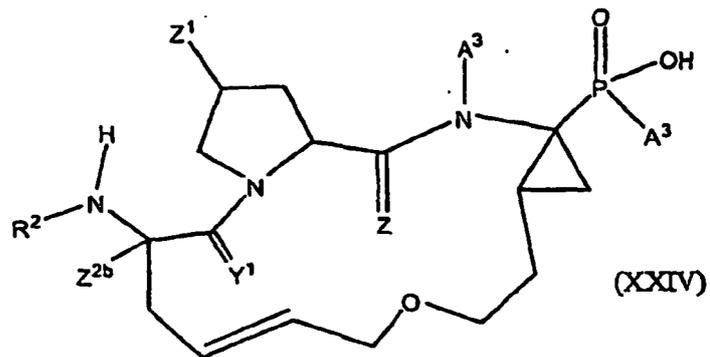
o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización específica la invención proporciona un compuesto de fórmula (XVIII):



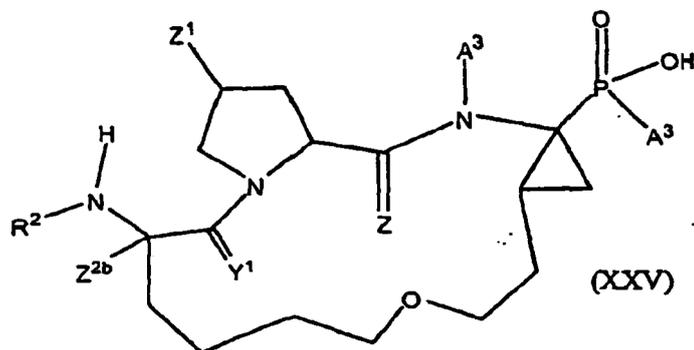
5 o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización específica la invención proporciona un compuesto de fórmula (XXIV):



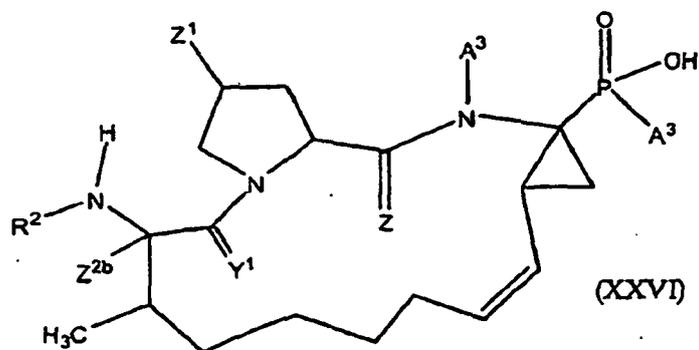
o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización específica la invención proporciona un compuesto de fórmula (XXV):



o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización específica la invención proporciona un compuesto de fórmula (XXVI):



5 o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En las formulas IX a XVIII A³ es R_f.

Esquemas y ejemplos

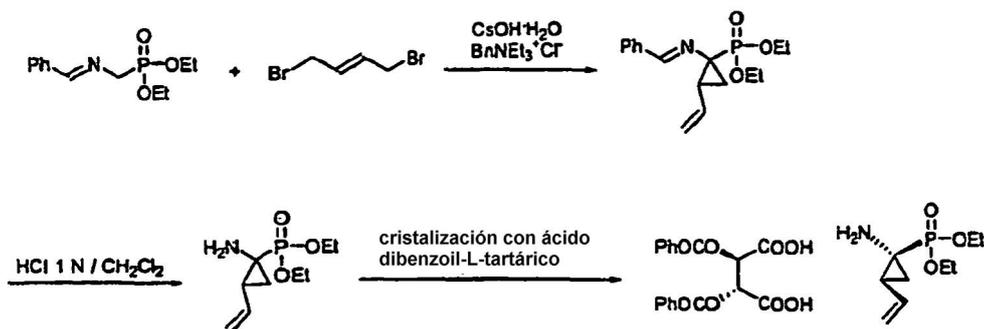
10 Los aspectos generales de estos procedimientos ejemplares se describen a continuación y en los Ejemplos. Cada uno de los productos de los siguientes procedimientos opcionalmente se separa, aísla, y/o purifica antes de su uso en procedimientos posteriores.

15 Un número de procedimientos ejemplares para la preparación de compuestos de la invención se proporcionan en el presente documento, por ejemplo, en los Ejemplos a continuación en el presente documento. Estos procedimientos pretenden ilustrar la naturaleza de tales preparaciones, sin pretender limitar el alcance de los procedimientos aplicables. Ciertos compuestos de la invención pueden usarse como intermedios para la preparación de otros compuestos de la invención. Por ejemplo, la interconversión de diversos compuestos fosfonato de la invención se ilustra a continuación.

Preparación de Intermedios:

Preparación de Intermedios de Ácido Fosfónico:

20 **1. Síntesis y Resolución de Sal del Ácido dietil (1S, 2R)-1-amino-2-etenilciclopropano-1-fosfonato dibenzoil-L-tartárico**



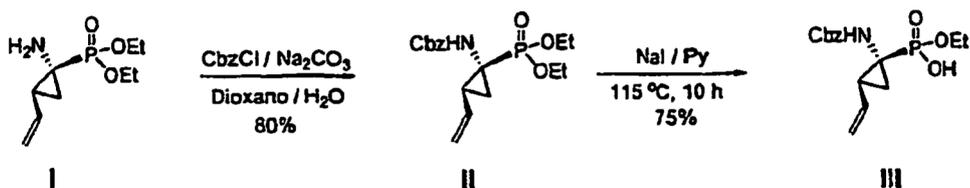
Una solución de dietil-(N-bencilidenoaminometil)-fosfonato (50 g, 196 mmol), trans-1,4-dibromo-2-buteno (50 g, 235 mmol), y cloruro de benciltriethylamonio (4,5 g, 19,6 mmol) en diclorometano (1,0 l) se agitó a ta usando un agitador mecánico cuando se añadió hidróxido de cesio monohidrato (82 g, 490 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 18 h después de que se añadiera otra porción de hidróxido de cesio monohidrato (82 g, 490 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 24 h. Las sales se retiraron después por filtración a través de un lecho corto de celite 521 y el filtrado se dejó en agitación con HCl ac. 1 N a ta durante 3 h. La mezcla resultante se filtró a través de otro lecho corto de celite 521 y las dos fases del filtrado se separaron. La fracción orgánica se extrajo con HCl ac. 1 N (250 ml x 1). Las fracciones acuosas se lavaron con diclorometano (250 ml x 1) y las fracciones ac. combinadas se agitaron con acetato de etilo (500 ml) mientras se añadían 84 g (1 mol) de NaHCO₃ cuidadosamente, seguido de un exceso de NaCl hasta que se saturó. Después de que la mezcla resultante se filtrara a través de un lecho corto de celite 521 para retirar el exceso NaCl y algo de alquitrán negro, las dos fases se separaron y la fracción acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (250 ml x 2). Los extractos orgánicos se lavaron con una solución saturada de NaCl (250 ml x 1), se combinaron, se secaron (MgSO₄), y se concentraron obteniendo ~16,5-17 g de la amina bruta.

La amina bruta se purificó parcialmente por cromatografía en columna usando 165-170 g de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo (100%, ~ 500 ml), seguido de metanol al 5% en acetato de etilo (~1200 ml). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y concentraron, lo que dio como resultado 11,5-12 g de amina parcialmente purificada.

A esta amina se le añadió una solución de 18,8 - 19,6 g (1 mol equiv.) de ácido dibenzoyl-L-tartárico en 151,5 - 158 ml 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 ta obteniendo sólidos. Después de una noche, los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con acetonitrilo. Los sólidos se recrystalizaron en la misma cantidad de acetonitrilo de nuevo a ta proporcionando 11,5 g de sal ópticamente pura. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,14 (a, 2 H), 8,11 (d, J = 1,2 Hz, 2 H), 7,64 (tt, J = 7,5 y 1,2 Hz, 2 H), 7,51 (t a, J = 7,5 Hz, 4 H), 5,94 (s, 2 H), 5,82 (dt, J = 17,1 y 9,9 Hz, 1 H), 5,32 (dd, J = 17,1 y 1,2 Hz, 1 H), 5,13 (dd, J = 10,5 y 1,2 Hz, 1 H), 4,11 - 4,26 (m, 4 H), 2,11 (m, 1 H), 1,33 - 1,47 (m, 2 H), 1,37 (dt, J = 10,2 y 7,2 Hz, 6 H); RMN de ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD) δ 22,55. Analítica: la pureza óptica de la amina puede determinarse por RMN de ³¹P de amida de Mosher en DMSO-d₆. El material recrystalizado (25 mg) se disolvió en una mezcla de NaHCO₃ ac. saturado (5 ml) y NaCl ac. saturado (5 ml), y la amina libre se extrajo usando diclorometano (10 ml x 2). Los extractos se lavaron una vez con una mezcla de NaHCO₃ ac. saturado (5 ml) y NaCl ac. saturado (5 ml), se secaron (MgSO₄), y se concentraron.

A una solución del residuo y N,N-dimetilaminopiridina (~ 3,5 mg) en piridina (0,1 ml) se le añadió cloruro de (R)-(-)-α-metoxi-α-(trifluorometil)fenilacetilo a ta. Después de agitar durante 1,5 h, la piridina se evaporó y el residuo se disolvió en HCl 0,5 N (10 ml) y acetato de etilo (10 ml). Después de la separación de las dos fases, la fase orgánica se lavó con agua (10 ml x 1) y NaHCO₃ ac. saturado (10 ml x 1), se secó (MgSO₄), y se concentró. En el RMN de ³¹P del residuo en DMSO-d₆, la amida deseada aparece a 23,00 ppm mientras que la amida indeseada lo hace a 22,79 ppm.

2. Preparación de Intermedios de Ácido Fosfónico:



La amina I (9,0 g, 41,1 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (100 ml). Una solución de Na₂CO₃ (13,1 g, 123,3 mmol) en H₂O (50 ml) se añadió a la mezcla de reacción y se agitó durante 5 minutos a ta. Después se añadió cloroformiato de bencilo (8,4 g, 49,3 mmol), la solución de reacción se agitó a ta durante una noche. La fase orgánica se diluyó con EtOAc y se extrajo con H₂O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄. La concentración del filtrado de

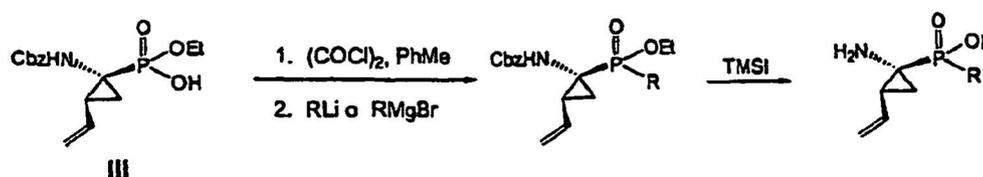
la retirada por filtración al vacío del MgSO_4 produjo un aceite del que se aisló II por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 20% en hexano) en forma de un aceite transparente (11,6 g, 80%). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,33 (s, 5 H), 6,05 (dt, $J = 9,9, 17,1$ Hz, 1 H), 5,65 (d, $J = 23,7$ Hz, 1 H), 5,31 (d, $J = 17,1$ Hz, 1 H), 5,06 (m, 3 H), 4,06 (m, 4 H), 2,09 (m, 1 H), 1,73 (m, 2 H), 1,15 (dt, $J = 8,1, 26,4$ Hz, 6 H). RMN de ^{31}P (121,4 MHz, CDCl_3) δ 23,7

- 5 El intermedio II (11,6 g, 32,9 mmol) y NaI (24,5 g, 164,3 mmol) se disolvieron en piridina (110 ml). La solución de reacción se calentó a 115 °C durante 10 horas. Después de volver a enfriarlo a ta, la solución de reacción se concentró para retirar la piridina. Se añadió H_2O (50 ml) a la solución en bruto. La fase acuosa se lavó con éter dietílico (2 x 100 ml). Después, la fase acuosa se ajustó a pH = 2 añadiendo HCl 1 M (ac.). El producto III (7,5 g, 23,0 mmol) se aisló por extracción con diclorometano y se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,63 (a, 1 H), 7,33 (s, 5 H), 5,95 (dt, $J = 9,9, 17,1$ Hz, 1 H), 5,65 (d, $J = 23,7$ Hz, 1 H), 5,31 (d, $J = 17,1$ Hz, 1 H), 5,06 (m, 3 H), 4,06 (m, 2 H), 2,09 (m, 1 H), 1,73 (m, 2 H), 1,23 (dt, $J = 8,1, 26,4$ Hz, 3 H) RMN de ^{31}P (121,4 MHz, CDCl_3) δ 24,6. CL/EM = 326 ($\text{M}^+ + 1$), 348 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)

3. Preparación de Intermedios de Ácido Fosfínico:

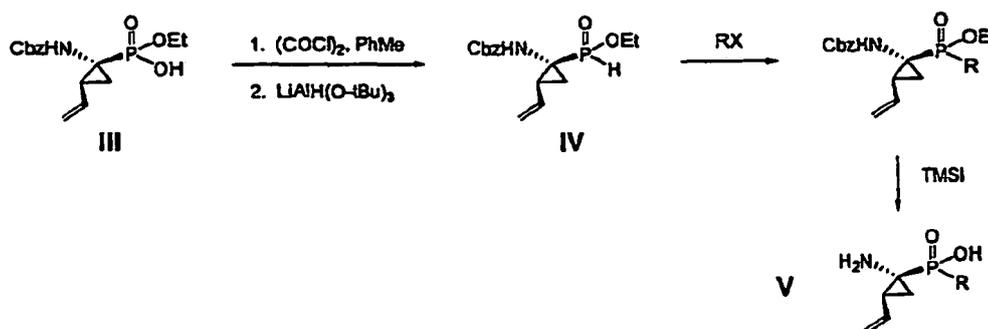
- A continuación se muestra un esquema general para la preparación de ácido fosfínico partiendo del compuesto III (Esquema 1).
- 15

Esquema 1



A continuación se muestra un esquema alternativo (Esquema 2) para la preparación de ácido fosfínico.

Esquema 2



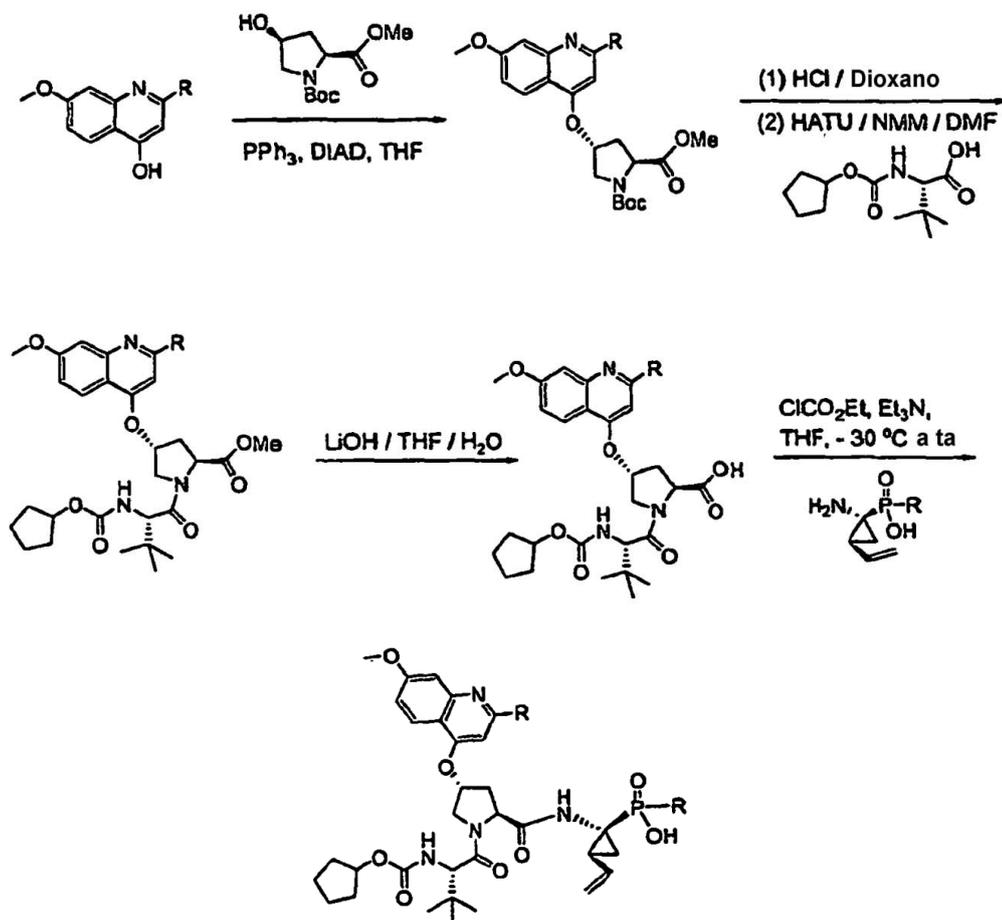
- 20 El intermedio III de ácido fosfónico (1,0 g, 3,1 mmol) se disolvió en tolueno (6 ml). Esta solución se añadió después gota a gota a $(\text{COCl})_2$ (1,1 ml, 12,4 mmol) y DMF (47 μl , 0,6 mmol) disuelto en 6 ml de tolueno a ta. Después de 1 hora de agitación a ta, la reacción se concentró y formó azeótropo tres veces con tolueno proporcionando IV bruto en forma de un aceite.

- 25 El residuo viscoso, oscuro, resultante en THF (20 ml) se agitó a -78 °C mientras se añadía $\text{LiAlH}(\text{O}-t\text{Bu})_3$ 1,0 M (23,5 ml, 23,5 mmol) durante 10 minutos. La solución se calentó a t.a. durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se enfrió con HCl 1 N enfriado con hielo (200 ml). El producto se extrajo con éter (200 ml x 2) y las fracciones orgánicas se lavaron con HCl 1 N enfriado con hielo (100 ml) y H_2O (100 ml). Después la fracción orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró, el residuo se purificó por cromatografía en columna combi-flash usando hexano / acetato de etilo como eluyente obteniendo IV (1,89 g, 78,3%). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,14 (s a, 1 H), 7,35 (s, 5 H), 6,22 (s, 1 H), 5,89 (m, 2 H), 5,39 (d a, $J = 11,7$ Hz, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 5,21 - 5,104 (m, 3 H), 4,13 (m, 2 H), 2,16 (m, 1 H), 1,72 - 1,66 (m, 2 H), 1,31 (m, 3 H).

^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD): δ 32,311, 29,241

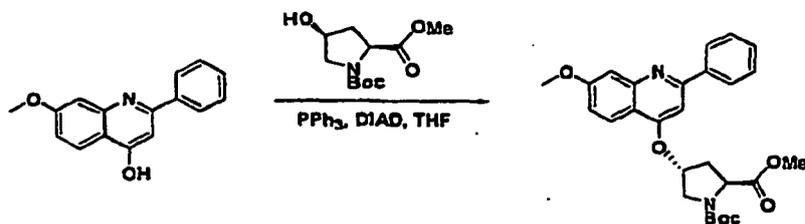
El ácido fosfínico resultante se acopla con el intermedio dipéptido como se muestra en el Esquema 3.

Esquema 3



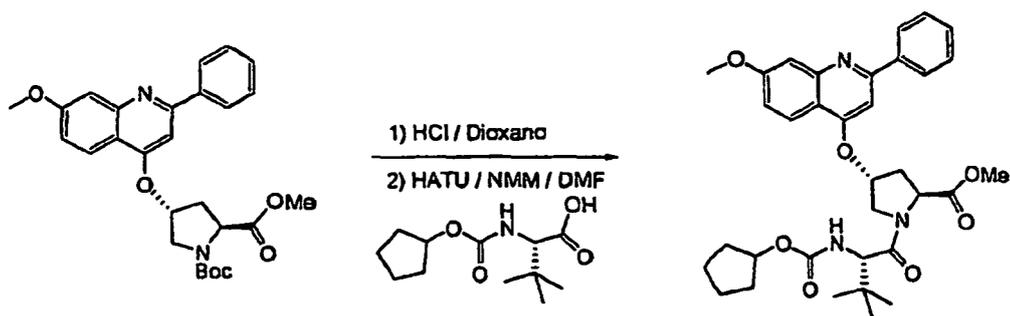
5 4. Preparación de Intermedios Dipeptídicos:

A. Síntesis del Intermedio Dipeptídico Fenil Quinolina:

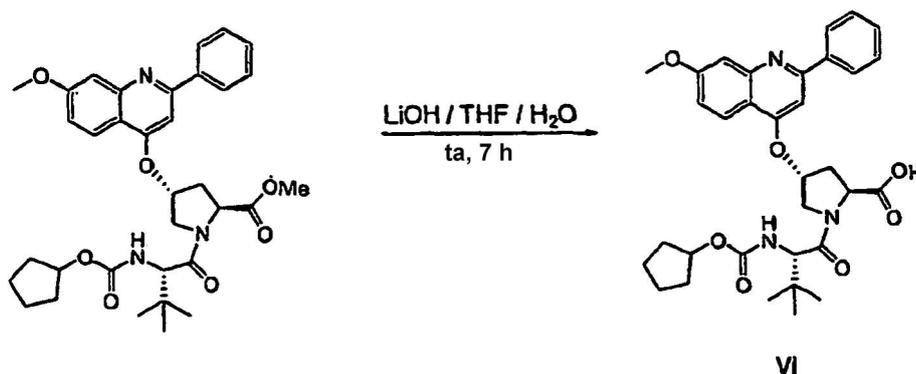


Etapa 1. Quinolina (7,6 g, 30,1 mmol), N -*t*-Boc-cis-4-hidroxi-L-prolina metil éster (8,9 g, 36,3 mmol) y trifenílfosfina (17,4 g, 66,3 mmol) se disolvieron en THF (250 ml). Después de enfriar la solución de reacción a 0 °C, se añadió DIAD (13,4 g, 66,3 mmol) durante 15 minutos. La reacción se agitó a ta durante 12 horas y se diluyó con EtOAc (700 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ (ac.), H₂O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$. Después de la concentración, se usó cristalización para retirar la mayor parte del óxido de trifenílfosfina usando EtOAc (100 ml) y hexano (50 ml) y el producto deseado se aisló por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 70% en hexano) en forma de un aceite (11,9 g, 85%). RMN de ¹H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (m, 2 H), 7,50 (m, 5 H), 7,18 (m, 1 H), 6,97 (m, 1 H), 5,15 (m, 1 H), 4,99 (m, 2 H), 4,06 (s, 3 H), 3,99 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 2,79 (dd, $J = 8,7, 14,3$ Hz, 1 H), 2,45 (ddd, $J = 3,5, 10,7, 13,8$ Hz, 1 H), 1,15 (s, 9 H).

CL/EM = 479 ($M^+ + 1$), 501 ($M^+ + Na$)

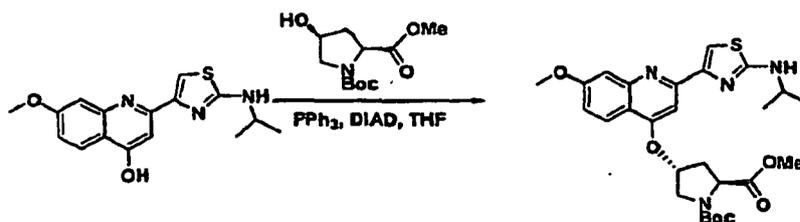


Etapa 2. El producto de la reacción anterior (9,6 g, 20,8 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml). Se añadió HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (50 ml) a la solución de reacción lentamente y la solución de reacción se dejó en agitación a ta durante 5 horas. Después de la concentración a alto vacío durante 30 minutos, la solución en bruto se disolvió en DMF (70 ml). Se añadieron ácido (6,1 g, 25,0 mmol), HATU (11,9 g, 31,2 mmol) y *N*-metilmorfolina (10,5 g, 104,0 mmol) a la solución de reacción. La solución de reacción se agitó a ta durante una noche y se diluyó con EtOAc (500 ml) y se lavó con NH₄Cl (ac.), NaHCO₃ (ac.) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄. Después de la concentración, el producto deseado (10,0 g, 80%) se aisló por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 90% en hexano) en forma de un sólido. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,33 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 8,09 (m, 2 H), 7,74 (m, 3 H), 7,65 (m 1H), 7,52 (m 1H), 7,24 (dd, J = 2,1, 9,6 Hz, 1 H), 5,91 (m, 1 H), 5,04 (m, 1 H), 4,81 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 4,76 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 4,46 (m, 1 H), 4,23 (m, 1 H), 4,06 (s, 3 H), 3,99 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 2,99 (dd, J = 9,0, 14,7 Hz, 1 H), 2,53 (ddd, J = 3,3, 10,5, 13,8 Hz, 1 H), 1,42-1,78(m, 8 H), 1,05 (s, 9 H). CL/EM = 604 (M⁺+1), 626 (M⁺+ Na).



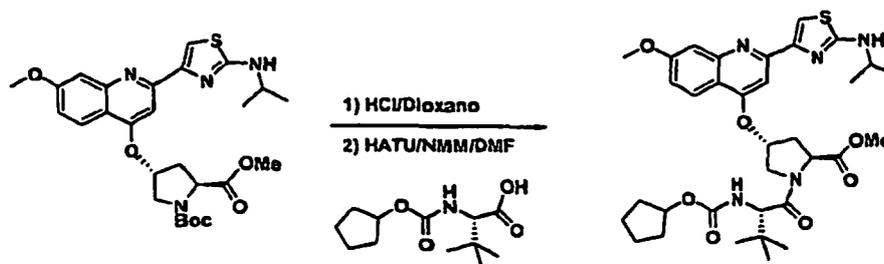
Etapa 3. El éster metílico (9,2 g, 15,3 mmol) se disolvió en THF (30 ml), MeOH (10 ml) y H₂O (10 ml). Se añadió LiOH (1,8 g, 76,5 mmol) a la solución de reacción y la solución de reacción se dejó en agitación a ta durante 7 horas. Después se añadió EtOAc (150 ml) para diluir la solución de reacción, la fase acuosa se ajustó a pH = 2 añadiendo HCl 1 M (ac.). El ácido dipeptídico VI (8,6 g, 95%) se aisló por extracción con EtOAc (2 x 100 ml) y se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 8,11 (m, 2 H), 7,76 (m, 3 H), 7,65 (m 1H), 7,55 (m, 1 H), 7,24 (dd, J = 2,1, 9,6 Hz, 1 H), 5,89 (m, 1 H), 5,04 (m, 1 H), 4,81 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 4,76 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 4,46 (m, 1 H), 4,23 (m, 1 H), 4,06 (s, 3 H), 3,99 (m, 1 H), 2,99 (dd, J = 9,0, 14,7 Hz, 1 H), 2,53 (ddd, J = 3,3, 10,5, 13,8 Hz, 1 H), 1,42 - 1,78(m, 8 H), 1,05 (s, 9 H) CL/EM = 590 (M⁺+1), 612 (M⁺+ Na).

B. Síntesis de Ácido 1-(2-ciclopentiloxicarbonilamino-3,3-dimetil-butiril) -4-[2-(2-isopropilamino-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinolin-4-iloxi]-pirrolidina-2-carboxílico:

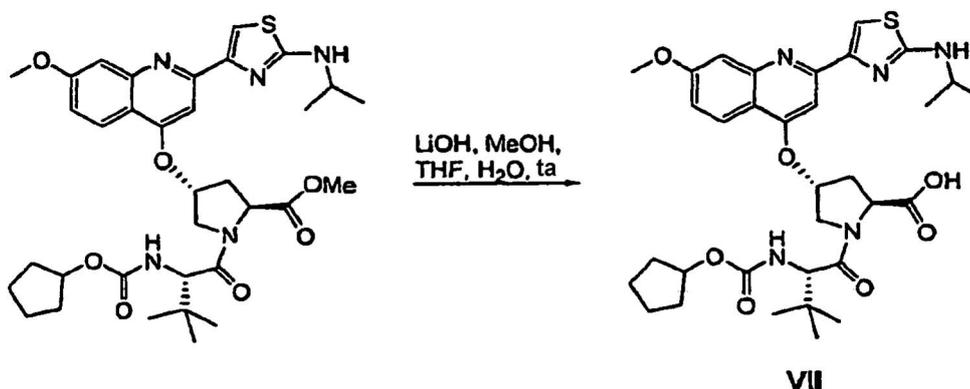


Etapa 1. A una solución de hidroxitiazol quinolina (20,0 g, 63,5 mmol) en THF (400 ml), se le añadió *cis*-Boc-hidroxi-prolina metil éster (18,7 g, 76,2 mmol), y trifetilfosfina (36,6 g, 139,7 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y se le añadió DIAD (27 ml, 139,7 mmol) lentamente. La solución se dejó calentar a ta durante un periodo de 1 h

y se agitó durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y la mezcla de reacción en bruto se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con agua seguido de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se eluyó a través de un lecho de sílice usando un gradiente rápido (25% - 100%) de acetato de etilo/hexano proporcionando 32,5 g del producto deseado en forma de un sólido amarillo que tenía una contaminación del 10% - 15% de óxido de trifenilfosfina. RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,98, (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 7,46 (m, 2 H), 7,37 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,09 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 5,26 (m, 1 H), 4,96 (m, 1 H), 4,62 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 5,57 (t, $J = 15$ Hz, 1 H), 3,97 - 3,84 (s a, 5 H), 3,76 - 3,66 (s a, 5 H), 2,77 (m, 1 H), 2,42 (m, 1 H), 2,03 (s, 1 H), 1,43 (s, 9 H), 1,33 (d, $J = 6,4$ Hz, 6 H). CL/EM: 543 ($M^+ + 1$).



Etapa 2. A una solución de éster metílico (30,0 g, 55 mmol) en cloruro de metileno (150 ml) a 0 °C, se le añadió HCl 4 N en dioxano (150 ml). La reacción se dejó calentar a ta durante 1 h. A medida que transcurre la reacción, el producto precipita de la solución. Los sólidos se retiraron por filtración y después se lavaron repetidamente con éter dietílico proporcionando la sal HCl de la amina (20,67 g, 78%) en forma de un sólido amarillo cristalino. RMN de 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,45 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,45 (d, $J = 9,5$ Hz, 1 H), 6,02 (m, 1 H), 4,22 (m, 1 H), 4,07 (s, 3 H), 4,02 (d, $J = 3,9$ Hz, 1 H), 3,98 (s, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,66 (s, 1 H), 3,03 (m, 1 H), 2,82 (m, 1 H), 1,36 (d, $J = 6,4$ Hz, 6 H), 1,33 (d, $J = 6,4$ Hz, 6 H). CL/EM: 443 ($M^+ + 1$). A una solución de la sal HCl de la amina (20,96 g, 43,8 mmol) en DMF (300 ml) a ta se le añadió ácido ciclopentilcarbamato-terc-leucina carboxílico (13,0 g, 52,6 mmol), y HATU (25,0 g, 65,7 mmol). La reacción se agitó durante 10 min a ta y después se le añadió base de Hunig (45 ml, 262 mmol) durante 5 min. La reacción se agitó a ta durante 1 h, controlando por CLEM. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La reacción se extrajo con $NaHCO_3$ sat., seguido de agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, los sólidos se retiraron por filtración y después el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se eluyó a través de un lecho corto de sílice para retirar las sales en exceso. El disolvente se retiró, y el producto se recristalizó en acetato de etilo y hexano proporcionando éster metílico dipeptídico (23,5 g, 81%) en forma de un sólido cristalino de color amarillo. RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,98, (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,16 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 5,62 (m, 1 H), 5,54 (m, 1 H), 5,27 (d, $J = 9,7$ Hz, 1 H), 4,81 - 4,71 (s a, 2 H), 4,49 (d, $J = 12,5$ Hz, 1 H), 4,28 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 4,14 (m, 1 H), 4,04 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 3,60 (m, 1 H), 2,76 (m, 2 H), 2,51 (m, 2 H), 1,63 - 1,50 (m, 10 H) 1,26 (d, $J = 6,4$ Hz, 6 H), 1,07 (s, 9 H). CL/EM: 668 ($M^+ + 1$).

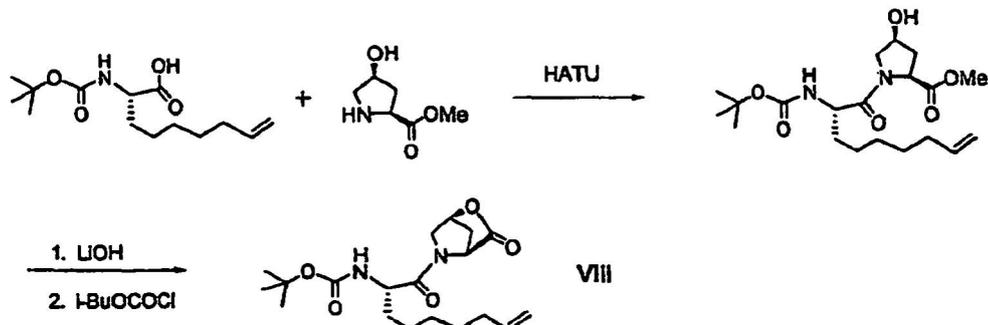


Etapa 3. A una solución de éster metílico (21,0 g, 31,5 mmol) en THF (300 ml) y metanol (15 ml) se le añadió hidróxido de litio en polvo (4,5 g, 187 mmol) en agua (150 ml). La reacción se agitó a ta durante una noche. Los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida y se ajustó a pH 2 - 3 con HCl al 10% en agua. La solución se extrajo con acetato de etilo, (2 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, que se retiró por filtración, y el disolvente se retiró a presión reducida proporcionando el ácido carboxílico dipeptídico VII (19,3 g, 94%) en forma de un sólido amarillo. RMN de 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,29 (d, $J = 9,5$ Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,72 (s, 2 H), 7,33 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 5,77 (s, 1 H), 4,80 (t, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 4,77 (d, $J = 12$ Hz, 1 H), 4,44 (m, 1 H), 4,19 - 4,04 (s a, 6 H), 2,96 (m, 1 H), 2,50 (m, 1 H), 1,62-1,50 (s a, 8 H), 1,35 (d, $J = 6,7$ Hz, 6 H), 1,05 (s, 9 H). CL/EM: 655 ($M^+ + 1$).

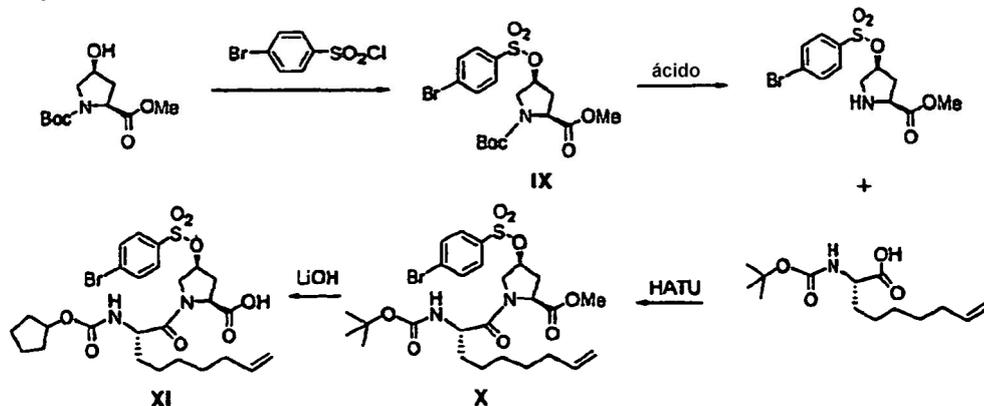
5. Preparación de Intermedios Dipeptídicos:

La síntesis de intermedios dipeptídicos se muestra en el Esquema 4 y el Esquema 5.

Esquema 4



Esquema 5



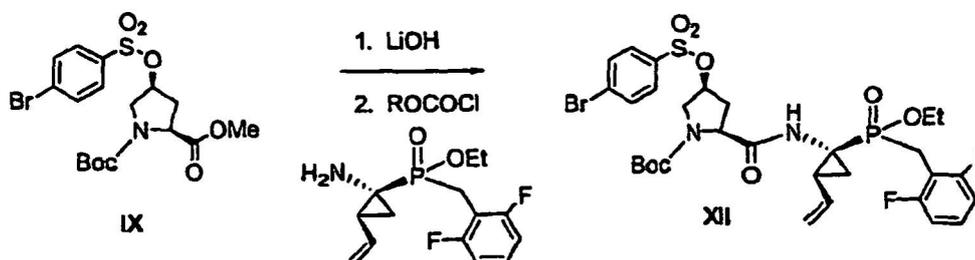
- 5 La amina (7,00 g, 28,55 mmol) y DABCO (5,13 g, 45,94 mmol) se disolvieron en tolueno (30 ml). Se le añadió una solución en tolueno (11 ml) de brosilcloruro (10,22 g, 40,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc (210 ml) y se le añadió HCl 0,5 N (200 ml). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 12,23 g del intermedio **IX** con un rendimiento del 92%.

- 10 A una solución de **X** (12,8 g, 20,7 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (50 ml, 200 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h, se concentró, se secó al vacío durante 20 minutos, y después se disolvió en CH₃CN (50 ml). Se añadió NaHCO₃ saturado en H₂O (50 ml) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió cloroformiato de ciclopentilo en THF (50 ml) recién preparado. La reacción se completó en 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc. La mezcla se llevó a pH = 2 con HCl 1 N y las dos fases se separaron. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron dando el producto bruto (3,18 g).

- 15 El éster en bruto (3,18 g, 5,07 mmol) se disolvió en THF (25 ml), H₂O (25 ml), y después se añadió MeOH (6 ml) y LiOH (660 mg, 25,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y se diluyó con EtOAc. La mezcla de reacción se acidificó a pH 2 con HCl 1 N y las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se seccionaron con Na₂SO₄, se concentraron y se secaron al vacío dando 3,09 g del ácido **XI**.

La prolina podría acoplarse al fosfinato proporcionando el dipéptido como se muestra en el Esquema 6.

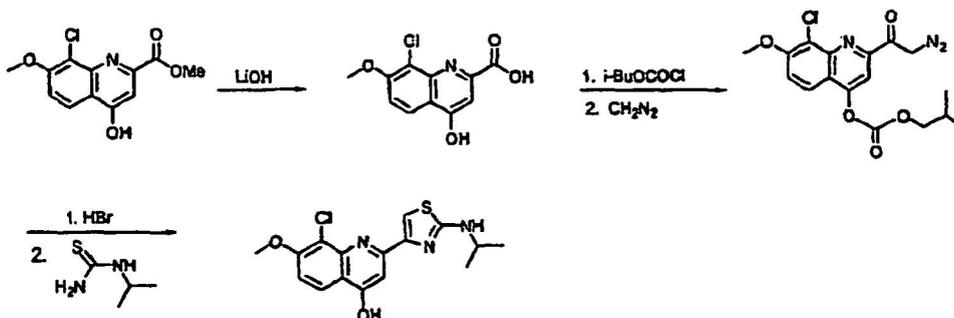
Esquema 6



6. Preparación de 8-Cloro-2-(2-isopropilamino-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinolin-4-ol:

La síntesis de 8-cloro quinolina se muestra en el esquema 7. La misma síntesis se usa para preparar análogos 8-bromo, fluoro y metilo.

Esquema 7



5

Ácido 8-cloro-4-hidroxi-7-metoxiquinolin-2-carboxílico: A una solución de 8-cloro-4-hidroxi-7-metoxiquinolin-2-carboxilato de metilo (36,5 g, 0,145 mol) en una mezcla de MeOH: THF 1:1 (160 ml en total) se le añadió una solución de LiOH (30,5 g, 0,725 mol) en H₂O (80 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora cuando el análisis CLEM mostró la conversión completa al ácido carboxílico. La reacción se trató por retirada de los volátiles y ajustando el pH de la solución a 6 usando HCl 6 N acuoso. El residuo gomoso resultante se filtró y se secó en el liofilizador durante 2 días proporcionando 34,4 g (99,6%) del producto en forma de un sólido de color blanco. IE EM (m/z) 253,9 [M+H].

10

2-(2-diazo-1-oxo)-8-cloro-7-metoxiquinolin-4-il carbonato de isobutilo: A una solución de ácido 8-cloro-4-hidroxi-7-metoxiquinolin-2-carboxílico (10,2 g, 0,04 mol) en THF (400 ml) se le añadió trietil amina (12,3 ml, 0,088 mol) e cloruro de i-butilo (11,6 ml, 0,088 mol) a 0° C en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 0° C durante 1 hora cuando el análisis por CLEM demostró que la reacción se había completado proporcionando el anhídrido mixto deseado. IE EM (m/z) 454,0 [M+H].

15

A la mezcla de reacción del anhídrido se le añadió una solución 1 M de diazometano (121 ml, 0,121 mol) en éter dietílico a través de un embudo de plástico a 0° C. Esta mezcla se dejó en agitación mientras se calentaba hasta temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. El análisis de la mezcla por CLEM demostró que la reacción se había completado. El septo se retiró y la reacción se agitó durante 20 minutos adicionales antes de la retirada del disolvente. El residuo resultante se secó adicionalmente a alto vacío y se llevó a la siguiente etapa. IE EM (m/z) 377,9 [M+H].

20

Preparación de diazometano a partir de MNNG: A una solución de 130 ml de KOH acuoso al 40% y 130 ml de éter dietílico en hielo se le añadió una suspensión de *N*-metil-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidina (18 g, 0,121 mol) durante 15 minutos. La mezcla se agitó sobre hielo durante 15 minutos adicionales, cuando no se observó burbujeo adicional. La fase orgánica se decantó a otro matraz y se almacenó sobre gránulos de KOH para un uso posterior.

25

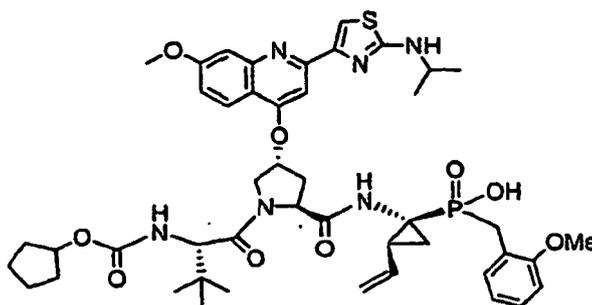
8-cloro-2-(2-(isopropilamino)tiazol-4-il)-7-metoxiquinolin-4-ol: A una solución enfriada de 2-(2-diazo-1-oxo)-8-cloro-7-metoxiquinolin-4-il carbonato de isobutilo (15,2 g, 0,040 mol) a 0° C en THF (268 ml) se le añadió HBr al 48% (23 ml, 0,201 mol) lentamente durante 15 minutos. La solución se agitó a 0° C durante 40 minutos adicionales cuando el análisis por CLEM demostró que la reacción se había completado. La reacción se trató mediante la adición de NaOH 1 N acuoso (180 ml) a 0° C para ajustar el pH de la fase acuosa a 9. Las capas

30

se separaron y la fase acuosa se lavó con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se retiró al vacío proporcionando 17,7 g de un sólido de color amarillo. IE EM (m/z) 431,9 [M+H].

5 La solución de la bromocetona obtenida a partir de la reacción previa se suspendió en i-propanol (270 ml) y se calentó a 72° C durante 2 horas cuando el análisis por CLEM de la reacción demostró la conversión completa al producto deseado. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente para permitir que el producto precipitara en la solución. La reacción se enfrió adicionalmente a 0° C durante 12 horas antes de la filtración. El filtrado se lavó con éter y se secó en un liofilizador proporcionando 8,03 g del producto deseado en forma de un sólido de color naranja. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,21 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,44 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 4,05 (s, 10
3 H), 3,92 (pentet, J = 6 Hz, 1 H), 1,25 (d, J = 7 Hz, 6 H). IE EM (m/z) 350,0 [M+H].

Ejemplo de Referencia 1: Preparación del Compuesto 42.

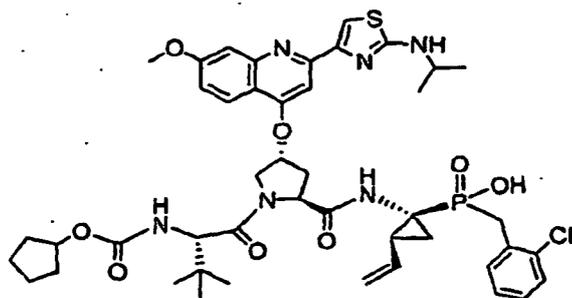


15 El intermedio IV (2,1 g, 6,79 mmol) se disolvió en THF (20 ml) y se enfrió a -78 °C. Una solución en THF 1 M de NaN(TMS)₂ (8,83 ml, 8,83 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió cloruro de 2-metoxibencilo (1,23 ml, 8,83 mmol) y el baño de refrigeración se retiró. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 2,15 g de fosfinato con un rendimiento del 74%.

20 A una solución de fosfinato obtenida anteriormente (2,15 g) en TFA (10 ml) a t.a. se le añadió DMS (3 ml) y se agitó durante una noche. La mezcla se concentró y se co-evaporó con tolueno. El residuo se disolvió en iPrOH / heptano 1/1 y se lavó con HCl 6 N (3 x 100 ml). Las fases acuosas combinadas se llevaron a pH = 10 con NaOH en un baño frío. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, y se concentraron dando 386 mg de amina que se acopló al intermedio VI en DMF y HATU después de procedimientos convencionales dando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 1,1 g de tripéptido con un rendimiento del 87%.

25 El tripéptido obtenido anteriormente (1,1 g, 1,18 mmol) se disolvió en CH₃CN (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió yodotrimetilsilano (0,85 ml, 5,91 mmol) gota a gota y se agitó durante 10 minutos. Se añadió 2,6-lutidina (0,82 ml). Se añadió MeOH (10 ml) y la mezcla de reacción se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC dando 645 mg del compuesto 42. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,30 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,79 (s, 2 H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,05 (t, 2 H), 5,95 (m, 1 H), 5,78 (s, 1 H), 5,35 (d, J = 9,6 Hz, 2 H), 5,15 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 4,75 (m, 2 H), 4,45 (s a, 1 H), 4,20 (s, 2 H), 4,05 (s, 3 H), 3,33 (m, 2 H), 2,80 (m, 1 H), 2,52 (m, 1 H), 2,20 (m, 1 H), 1,62 (m, 6 H), 1,38 (d, 6 H), 1,05 (s, 9 H). ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ. 43,659.

Ejemplo de Referencia 2: Preparación del Compuesto 51.

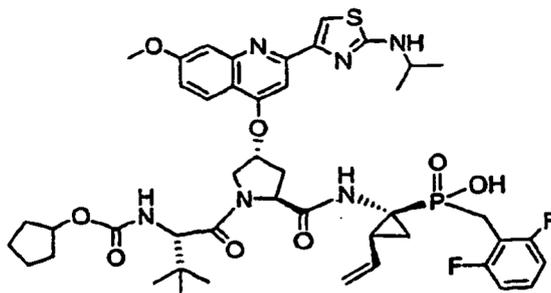


35 El intermedio IV (13,42 g, 43,4 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (300 ml) y se enfrió a 0 °C y se añadió diisopropiletilamina (15,4 ml, 91,1 mmol). Se añadió clorotrimetilsilano (11,4 ml, 91,1 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 1,5 h. Se añadió cloruro de 2-clorobencilo (15,6 g, 95,5 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con

NH₄Cl acuoso, se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando fosfinato.

El fosfinato (5,0 g, 11,55 mmol) (147 mg, 0,34 mmol) se suspendió en 1 ml de CH₃CN y se enfrió a 0 °C. Se añadió yodotrimetilsililo (TMSI) (241 µl, 1,70 mmol) y la solución se calentó a ta. Después de 45 minutos, la solución se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió 1 ml de trietilamina (7,33 mmol) y 2 ml de MeOH. La solución se calentó a ta y se agitó durante 20 minutos adicionales. La solución se concentró, formó un azeótropo 2X con tolueno y se puso a alto vacío durante 30 minutos. El producto bruto se acopló al ácido VII dando el compuesto 51. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,30 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,79 (s, 2 H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,38 (m, 2 H), 7,20 (m, 2 H), 5,95 (m, 1 H), 5,80 (s, 1 H), 5,25 (d, J = 9,6 Hz, 2 H), 5,15 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 4,75 (m, 2 H), 4,45 (s a, 1 H), 4,20 (s, 2 H), 4,05 (s, 3 H), 3,33 (s, 2 H), 2,80 (m, 1 H), 2,52 (m, 1 H), 2,15(m, 1 H), 1,62 (m, 6 H), 1,38 (d, 6 H), 1,05 (s, 9 H). ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 42,155

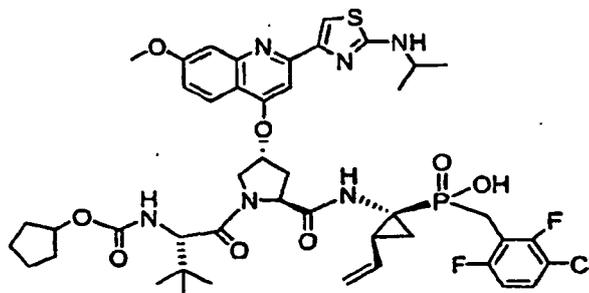
Ejemplo de Referencia 3: Preparación del Compuesto 58.



El ácido fosforoso IV (327 mg, 1,06 mmol) se suspendió en 5 ml de THF y se enfrió a -40 °C. Se añadió NaN(TMS)₂ 1 N (1,27 ml, 1,39 mmol) gota a gota durante 15 minutos seguido de 2-(bromometil)-1,3-difluorobenceno (176 µl, 1,39 mmol) en 1 ml de THF. La solución se agitó de -40 °C a ta durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se interrumpió con 20 ml de HCl 1 N. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó usando un sistema cromatográfico Combi-Flash usando un gradiente de EtOAc al 30%/Hex hasta EtOAc al 100% obteniendo éster etílico del ácido (1-benciloxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-(2,6-difluoro-bencil)-fosfinico (147 mg, 33%) en forma de un aceite pardo. El fosfinato (94,7 mg, 0,22 mmol) se suspendió en 1 ml de CH₃CN y se enfrió a 0 °C. Se añadió yodotrimetilsililo (TMSI) (155 µl, 1,08 mmol) y la solución se calentó a ta. Después de 45 minutos, la solución se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadieron trietilamina (1 ml, 7,33 mmol) y 2 ml de MeOH. La solución se calentó a ta y se agitó durante 20 minutos adicionales. La solución se concentró, formó un azeótropo 2X con tolueno y se puso a alto vacío durante 30 minutos proporcionando amina bruta, éster etílico del ácido (1-amino-2-vinil-ciclopropil)-(2,6-difluorobencil)-fosfínico.

El ácido VII (96 mg, 0,15 mmol) se suspendió en 1 ml de DMF. HATU (143 mg, 0,37 mmol), la amina obtenida anteriormente (60 mg, 0,22 mmol) se añadió, seguido de la adición de NMM (83 µl, 0,75 mmol). La solución se agitó durante una noche a ta. La mezcla se purificó por HPLC Gilson obteniendo 58 (67 mg, 53%) en forma de un sólido amarillo. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,30 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,79 (s, 2 H), 7,35 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 6,94 (m, 2 H), 5,95 (m, 1 H), 5,80 (s, 1 H), 5,25 (d, J = 9,6 Hz, 2 H), 5,17 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 4,75 (m, 2 H), 4,45 (s a, 1 H), 4,20 (s, 2 H), 4,05 (s, 3 H), 3,40 (m, 2 H), 2,80 (m, 1 H), 2,52 (m, 1 H), 2,15(m, 1 H), 1,62 (m, 6 H), 1,38 (d, 6 H), 1,05 (s, 9 H). ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 40,898

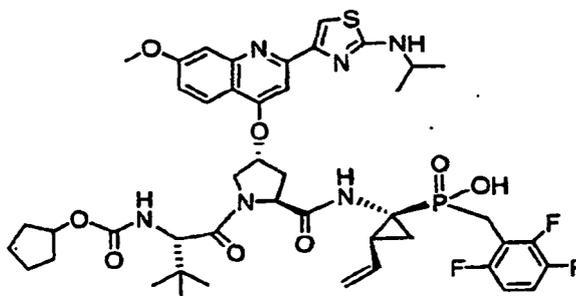
Ejemplo de Referencia 4: Preparación del Compuesto 65.



El compuesto IV (3,9 g, 12,6 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (60 ml) y se enfrió a 0 °C y se añadió diisopropiletilamina (4,5 ml, 26,4 mmol). Se añadió clorotrimetilsilano (3,3 ml, 26,4 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 1 h. Se añadió bromuro de 2,6-difluoro-3-clorobencilo (4,5 g, 18,8 mmol) y la reacción se calentó a 42 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con NH₄Cl acuoso, se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 3,7 g de

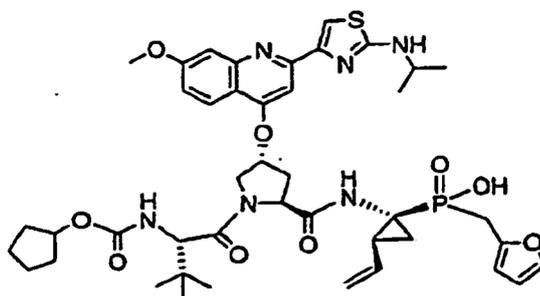
fosfinato con un rendimiento del 61%. El fosfinato se trató con TMSI y se acopló con **VII** dando el compuesto **65**. RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,23 (d, $J = 9,5$ Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,79 (s, 2 H), 7,36 (m, 2 H), 6,97 (m, 1 H), 5,95 (m, 1 H), 5,78 (s a, 1 H), 5,32 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 5,18 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,63 (m, 2 H), 4,45 (s a, 1 H), 4,20 (m, 3 H), 4,05 (s, 3 H), 3,34 (m, 2 H), 2,80 (m, 1 H), 2,45 (m, 1 H), 2,15 (m, 1 H), 1,68-1,50 (m, 8 H) 1,38 (d, 6 H), 1,05 (s, 9 H). ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD): δ 40,079 CL/EM = 943 ($\text{M}^+ + 1$)

Ejemplo de Referencia 5: Preparación del Compuesto 68.



RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (d, $J = 9,3$ Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,72 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 7,33 (d, $J = 12$ Hz, 1 H), 7,14 (m, 1 H), 6,91 (m, 1 H), 5,98 (dt, $J = 10,2, 17,1$ Hz, 1 H), 5,79 (s, 1 H), 5,31 (d, $J = 16,8$ Hz, 1 H), 5,13 (d, $J = 11,7$ Hz, 1 H), 4,71 (t, $J = 9$ Hz), 4,63 (d, $J = 11,1$ Hz, 1 H), 4,5 (s, 1 H), 4,1-4,2 (m a, 3 H), 4,05 (s, 3 H), 3,44 (dd, $J = 5,1, 15,6$ Hz, 2 H), 2,77 (m, 1 H), 2,59 (m, 1 H), 2,19 (m, 1 H), 1,44-1,7 (m, 10 H), 1,34 (d, $J = 6,3$ Hz, 6 H), 1,04 (s, 9 H). RMN de ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD) δ 37,8 CL/EM = 927,3 ($\text{M}^+ + 1$)

Ejemplo de Referencia 6: Preparación del Compuesto 83.



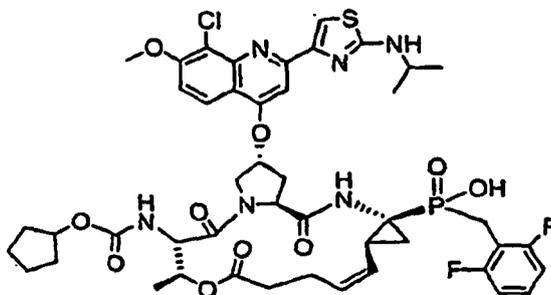
El bromuro de furfurilo se formó *in situ* a partir del alcohol furfurílico de la siguiente manera. 3,5 ml (41 mmol) del alcohol furfurílico se disolvieron en 20 ml de éter seco y se enfriaron a 0°C . PBr_3 (1,4 ml, 15,1 mmol) disuelto en 4 ml de éter seco se añadió después a 0°C . Después de la adición, la solución se dejó calentar a ta. Después de 45 min. a ta, la solución se enfrió a 0°C y se añadieron 12 ml de solución acuosa de KOH al 50%. La fase de éter se decantó después en un matraz seco y se almacenó a -20°C sobre KOH sólido. En un matraz diferente, se disolvieron 392 mg (1,27 mmol) de **IV** en 5,0 ml de DCM seco. Se añadieron 465 μl (2,67 mmol) de DIEA y 339 μl (2,67 mmol) de TMSI, respectivamente, y la reacción se agitó después a ta durante 5 min. Después se añadieron 465 μl (2,67 mmol) de DIEA y después se añadieron 1,7 ml de la solución en éter de bromuro de furfurilo formada *in situ* mencionada anteriormente. La reacción se calentó a 40°C y se dejó que transcurriera a 40°C durante una noche. La reacción después se diluyó con acetato de etilo y se concentró para retirar DCM. La fase orgánica se lavó después con 1X con ácido cítrico 1,0 M, 2X con agua, y 1X con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 . La concentración del filtrado a partir de la retirada por filtración al vacío del MgSO_4 produjo un aceite naranja a partir del que se aisló el producto **7** por cromatografía en columna (SiO_2 , Acetato de etilo:Hexano 3:1) en forma de un aceite transparente (160 mg, 32% en 2 etapas). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) 7,33 (s, 5 H), 6,31 (m, 2 H), 6,00 (m, 1 H), 5,30 (m, 2 H), 5,04 (m, 4 H), 4,10 (m, 2 H), 3,35 (m, 2 H), 1,96 (m, 2 H), 1,80 (m, 1 H), 1,60 (m, 1 H), 1,303 (m, 3 H). RMN de ^{31}P (121,4 MHz, CDCl_3) 844,879, 41,575. CL/EM = 390 ($\text{M}^+ + 1$).

Una solución del fosfinato obtenido anteriormente (103 mg, 0,308 mmol) en ACN (7,7 ml) se enfrió a 0°C y se añadió TMSI (220 μl , 1,54 mmol) de forma gota a gota. La reacción se calentó a ta y se agitó a ta durante una hora. La reacción se enfrió de nuevo a 0°C y se añadió 2,6-lutidina (360 μl , 3,1 mmol) de forma gota a gota. Esto fue seguido de la adición de Et_3N (1 ml, 7,2 mmol) y MeOH (4 ml). Después, la reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se usó directamente en la siguiente reacción.

El residuo bruto de la etapa 1, HATU (190 mg, 0,5 mmol), el dipéptido **VII** (130 mg, 0,2 mmol) y n-metilmorfolina (110 μl , 1,0 mmol) se disolvieron en 2 ml de DMF y se agitaron a ta durante una noche. La mezcla de reacción bruta se purificó después por HPLC prep. en fase inversa directamente proporcionando 60 mg de **83** (60 mg, 34%) RMN de

^1H (300 MHz, CD_3OD) 8,82 (s, 1 H), 8,26 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,75 (s, 2 H), 7,35 (s, 1 H), 7,29 (dd, $J = 2,1, 9,3$ Hz, 1 H), 6,30 (m, 2 H), 5,95 (m, 1 H), 5,80 ((a, 1 H), 5,24 (d, $J = 11,4$ Hz, 1 H), 5,07 (d, $J = 12$ Hz, 1 H), 4,65 (m, 2 H), 4,45 (s, 1 H), 4,17 (m, 2 H), 4,11 (s, 1 H), 4,04 (s, 3 H), 3,35 (m, 2 H), 2,80 (m, 1 H), 2,50 (m, 1 H), 2,10 (m, 1 H), 1,41-1,78 (m, 8 H), 1,34 (d, $J = 6,3$ Hz, 6 H), 1,04 (s, 9 H). RMN de ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD) δ 40,029 CL/EM = 863 (M^++1)

Ejemplo 1: Preparación del Compuesto 92.



Etapa 1. El compuesto dipeptídico (desprotegido con Boc del intermedio **XII**) (2,86 g, 4,27 mmol) y ácido 2-terc-butoxi-carbonilamino-3-hidroxi-butírico (958 mg, 4,37 mmol) se disolvieron en DMF (18 ml) y se enfrió a 0 °C. TEA (1,09 ml, 8,54 mmol), HOBT (634 mg, 4,7 mmol), y EDCI (1,7 g) se añadieron secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y se calentó a t.a. durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O y se extrajo con EtOAc (2 x). La fase orgánica se lavó con LiCl al 5%, NH_4Cl saturado y salmuera, se secó con Na_2SO_4 , y se concentró. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 2,21 g de tripéptido con un rendimiento del 62%. RMN de ^{31}P (121,4 MHz, CDCl_3) δ 46,4, 43,9. CL/EM = 836,0 (M^++1), 856,0 (M^++Na).

Etapa 2. El alcohol de la etapa 1 (2,06 g, 2,5 mmol) y ácido pent-4-enoico (0,64 ml, 6,25 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (18,75 ml) / DMF (6,25 ml). EDCI (1,8 g, 9,38 mmol) y DMAP (92 mg, 0,75 mmol) se añadieron secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 7 h y se concentró. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc (2 x). La fase orgánica se lavó con LiCl al 5% y salmuera, se secó con Na_2SO_4 , y se concentró. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 2,16 g del producto éster con un rendimiento del 96%. RMN de ^{31}P (121,4 MHz, CDCl_3) δ 44,5, 43,9, 43,2, 42,3. CL/EM = 917,9 (M^++1), 856,0 (M^++Na).

Etapa 3. El éster (2,16 g, 2,36 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (236 ml) y se desgasificó con N_2 durante 20 minutos. Se añadió G1 de Grubb (486 mg, 0,59 mmol) y se desgasificó durante 20 minutos adicionales. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 5,5 h y se enfrió a ta. Se añadió tris(hidroximetil)fosfina (3,66 g, 29,5 mmol) seguido de la adición de TEA (8,2 ml, 59 mmol) y H_2O (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 5 h y después a t.a. durante una noche. Las dos fases se separaron. La fase orgánica se lavó con HCl 0,5 N y salmuera, se secó con Na_2SO_4 , y se concentró. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 1,48 g de compuesto ciclizado con un rendimiento del 71%. RMN de ^{31}P (121,4 MHz, CDCl_3) δ 44,4, 43,1. CL/EM = 888,1 (M^++1), 909,9 (M^++Na).

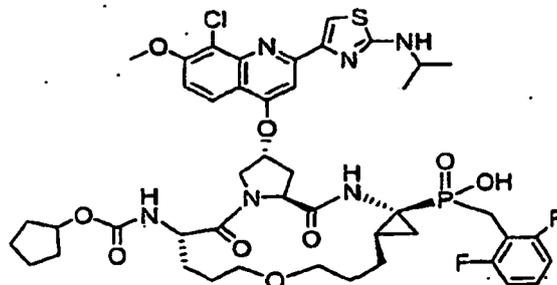
Etapa 4. A una solución de olefina cíclica (1,48 g, 1,67 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (6,26 ml, 25,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3,5 h, se concentró, se secó al vacío durante una noche, y después se disolvió en THF (14,3 ml) / H_2O (2,4 ml). El compuesto 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ciclopentil éster de ácido carbónico (398 mg, 1,75 mmol) y TEA (0,7 ml, 5,01 mmol) se añadió. La reacción se agitó a t.a. durante 2 h y se añadió 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ciclopentil éster de ácido carbónico adicional (38 mg). La reacción se agitó durante 2 h. La reacción se interrumpió añadiendo HCl 0,5 N y se diluyó con EtOAc. Las dos fases se separaron. Las fases orgánicas se lavaron después con HCl 0,5 N y salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , y se concentraron. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 1,45 g de carbamato de ciclopentilo con un rendimiento del 96%. RMN de ^{31}P (121,4 MHz, CDCl_3) δ 44,4, 43,1. CL/EM = 902,0 (M^++1).

Etapa 5. Una solución de carbamato de ciclopentilo (1,4 g, 1,55 mmol) y 8-cloro-2-(2-isopropilamino-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinolin-4-ol (542 mg, 1,55 mmol) en NMP (15 ml) se trató con Cs_2CO_3 (1,26 g, 3,88 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 63 °C durante 5 h y después se enfrió a ta. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO_3 . La fase orgánica se lavó con LiCl al 5% y salmuera, se secó con Na_2SO_4 , y se concentró. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 1,18 g del producto deseado con un rendimiento del 75%.

Etapa 6. A una solución del producto obtenido anteriormente (1,18 g, 1,16 mmol) en CH_3CN (12 ml) a 0 °C se le añadió 2,6-lutidina (1,35 ml, 11,6 mmol) y yodotrimetilsilano (1,66 ml, 11,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h y se enfrió a 0 °C. Se añadió 2,6-lutidina (0,27 ml, 2,32 mmol) seguido de la adición de MeOH (5 ml) y se calentó a ta durante 10 minutos. La mezcla se concentró, se secó al vacío. El producto en bruto se purificó por combi-flash en fase inversa seguido de HPLC dando 1,01 g de 92 con un rendimiento del 88%. RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (m, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 7,68 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 7,26 (t, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,93 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 5,84 (m, 2 H), 5,67 (t, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 5,08 (dd, $J = 6,3, 9,9$ Hz, 1 H), 4,75 (t, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,68 (d, $J = 11,7$

H_z, 1 H), .42 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 4,3 (m, 2 H), 4,17 (s, 3 H), 4,00 (quint., J = 6,6 Hz, 1 H), 3,55 (t, J = 15,3 Hz, 1 H), 3,31 (t, J = 15,3 Hz, 1 H), 2,91 (m, 2 H), 2,6 (m, 1 H), 2,46 (dd, J = 5,4, 16,8 Hz, 1 H), 2,30 (m, 1 H), 2,20 (m, 1 H), 1,4-1,7 (m a, 10 H), 1,37 (dd, J = 2,1, 6,6 Hz, 6 H), 1,25 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,04 (m, 1 H). RMN de ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD) δ 38,9. CL/EM = 985,1 (M⁺+1)

5 Ejemplo 2: Preparación del Compuesto 134.



Etapa 1. El éster 1-bencílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-pentanodioico (4,06 g, 12 mmol) y TEA (5 ml, 35,87 mmol) se disolvieron en THF (60 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió cloroformiato de etilo (3,4 ml, 35,7 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos y se calentó a t.a. durante 1 h. Se añadió NaBH₄ (1,88 g, 49,7 mmol) seguido de la adición de 1 gota de H₂O. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una noche. Se añadió HCl 4 N a 0 °C y se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase acuosa se lavó con H₂O (100 ml), NaOH (2 x 100 ml), H₂O (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 2,89 g de éster bencílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-5-hidroxi-pentanoico con un rendimiento del 75%.

A una solución de alcohol éster bencílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-5-hidroxi-pentanoico (1,64 g, 5,07 mmol) en éter (15 ml) se le añadió Ag₂O (4,08 g, 17,61 mmol) y bromuro de alilo (2,6 ml, 29,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 940 mg de éster bencílico del ácido 5-aliloxi-2-terc-butoxicarbonilamino-pentanoico.

Etapa 2. A una solución de éster bencílico del ácido 5-aliloxi-2-terc-butoxicarbonilamino-pentanoico (5,95 g, 16,38 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (100 ml, 400 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h, se concentró, y se secó al vacío dando la sal HCl de amina. La sal HCl de amina resultante se disolvió en THF (150 ml) y H₂O (25 ml). Se añadieron TEA (7 ml, 50,2 mmol) y 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster del ciclopentil éster de ácido carbónico (3,92 g, 17,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. Se añadió H₂O (200 ml) y el disolvente orgánico se redujo en un rotavapor. La mezcla restante se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). La fase orgánica combinada se lavó con HCl 1 N, H₂O y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se concentró, y se secó dando 6,41 g de éster como un producto en bruto.

El éster (6,41 g, 17,07 mmol) se disolvió en THF (65 ml) / H₂O (75 ml), y se añadió LiOH (1,63 g, 38,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una noche y se diluyó con EtOAc. La mezcla de reacción se acidificó a pH = 2 con HCl 1 N y se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se concentraron y se secaron al vacío dando 4,87 g de ácido 5-aliloxi-2-ciclopentiloxicarbonilaminopentanoico.

Etapa 3. A una solución del intermedio XII (2,25 g, 3,07 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (20 ml, 80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h, se concentró, y se secó al vacío dando sal HCl de amina. La sal HCl de amina resultante y el ácido (1,05 g, 3,67 mmol) se disolvieron en DMF (30 ml). Se añadieron HATU (2,36 g, 6,20 mmol) y NMM (1,56 g, 15,46 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con LiCl al 20% (2 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con NH₄Cl acuoso (200 ml), se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 2,5 g de dieno con un rendimiento del 94%.

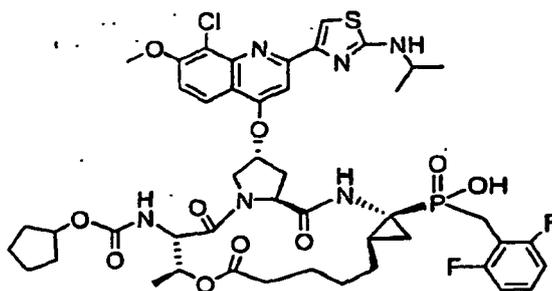
Etapa 4. El dieno (2,59 g, 2,87 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (300 ml) y se desgasificó con N₂ durante 20 minutos. Se añadió G1 de Grubb (664,5 mg, 0,73 mmol) y se desgasificó durante 20 minutos adicionales. La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante una noche y se enfrió a t.a. Se añadió tris(hidroximetil)fosfina (5,03 g, 40,54 mmol) seguido de la adición de TEA (11,2 ml, 80,35 mmol) y H₂O (47 ml). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 4 h y después a t.a. durante una noche. Las dos fases se separaron. La fase orgánica se lavó con HCl 0,5 N y salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 1,03 g de fosfinato macrocíclico.

Etapa 5. Una solución de fosfinato (1,00 g, 1-15 mmol) y 8-cloro-2-(2-isopropilamino-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinolin-4-ol (469 mg) en NMP (12 ml) se trató con Cs₂CO₃ (1,20 g). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante una noche y después se enfrió a t.a. La reacción se diluyó con LiCl al 5% (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las

fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, y se concentraron. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 964,3 mg del producto deseado.

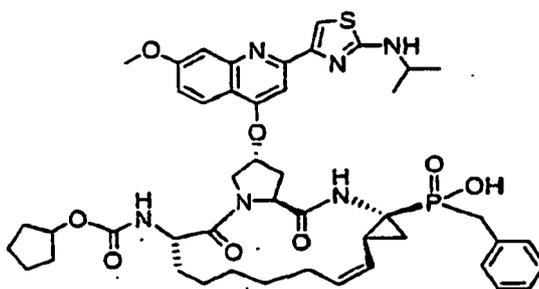
5 A una solución del producto obtenido anteriormente (964,3 mg, 0,98 mmol) en DME (10 ml) / H₂O (1 ml) se le añadió p-tosilhidrazida (1,37 g, 7,36 mmol) y NaOAc (1,22 g, 14,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 2 h y se enfrió a ta. La mezcla se diluyó con EtOAc (125 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (25 ml), se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 437,6 mg de 134. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,36 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,64 (d, J = 9,7 Hz, 1 H), 7,2 (m, 1 H), 6,86 (m, 2 H), 5,9 (s a, 1 H), 4,77 (m, 1 H), 4,63 (m, 1 H), 4,40 (m, 1 H), 4,3-3,95 (m, 8 H), 3,60 (s a, 3 H), 3,55-3,35 (m, 5 H), 2,81 (m, 1 H), 2,68 (m, 1 H) 2,15-1,1 (m, 25 H). CL/EM = 959,29 (M⁺+1 CL/EM = 959,29 (M⁺+1).

Ejemplo 3: Preparación del Compuesto 142.



15 A una solución de **92** (600 mg, 0,61 mmol) en DME (9,1 ml) y H₂O (1,02 ml) se le añadió p-tosilhidrazida (856 mg, 4,57 mmol) y NaOAc (749 mg, 9,14 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con H₂O, y después con H₂O ligeramente ácida. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por combi-flash en fase inversa seguido de HPLC dando el ácido **142** (366 mg, 61%) en forma de un sólido amarillo. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,31 (s, 1 H), 8,30 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,67 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 6,96 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 5,84 (s, 1 H), 4,95 (dd, J = 6, 10,2 Hz, 1 H), 4,76 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 4,71 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,35 (d, J = 10,5 Hz, 1 H), 4,20 (m, 2 H), 4,17 (s, 3 H), 4,04 (quint, J = 6,6 Hz, 1 H), 3,49 (t, J = 15 Hz, 1 H), 3,33 (t, J = 15 Hz, 1 H), 2,88 (dd, J = 7,5, 14,7 Hz, 1 H), 2,56-2,74 (m a, 2 H), 2,29 (m, 1 H), 1,92 (m, 2 H), 1,40-1,79 (m a, 10 H), 1,37 (dd, J = 1,8, 6,6 Hz, 6 H), 1,31 (m, 4 H), 1,23 (d, J = 6 Hz, 3 H), 1,00 (m, 1 H). RMN de ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD) δ 39,8. CL/EM = 987,1 (M⁺+1)

Ejemplo 4: preparación de Compuesto 143.



25 Etapa 1. Una mezcla del intermedio **VIII** (1,96 g, 5,36 mmol), éster etílico del ácido bencil-(1-benciloxycarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-fosfínico (730 mg, 2,75 mmol), ácido 2-etilhexanoico sódico (300 mg), tolueno (5 ml) y agua (10 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso al 5%. La fase orgánica se lavó secuencialmente con NaOH 0,5 N enfriado con hielo, HCl 1 N y salmuera, y después se concentró, dando el producto deseado (1,15 g, 66%) en forma de un aceite.

30 Etapa 2. A una solución del alcohol obtenido de la etapa 1 (1,15 g, 1,82 mmol) y DABCO (410 mg, 3,66 mmol) en tolueno (2 ml) se le añadió una solución de cloruro de 4-bromobencenosulfonio (840 mg, 3,38 mmol) en tolueno (2 ml) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con NaOH 0,5 N enfriado con hielo, HCl 1 N y salmuera y después se concentró, dando el producto brosilado (1,38 g, 89%).

35 Etapa 3. Una solución del intermedio obtenido de la etapa 2 (589 mg, 0,69 mmol) en CH₂Cl₂ (60 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min. Se añadió un catalizador de rutenio (G1, 110 mg, 0,14 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C

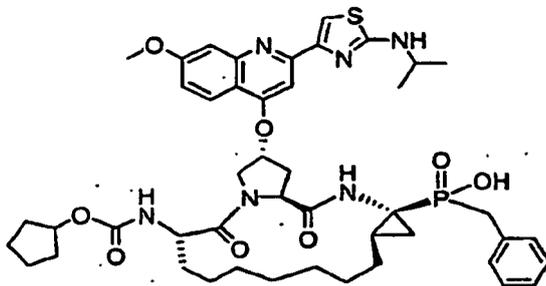
durante 16 h. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron tri(hidroximetil)fosfina (860 mg, 6,9 mmol), trietilamina (0,96 ml, 6,9 mmol) y agua (20 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 4 h. La fase orgánica se extrajo, se lavó con HCl 1 N y después con salmuera, y se concentró. El residuo se purificó por Combiflash, dando 328 mg del macrociclo deseado en forma de un aceite.

- 5 Etapa 4. Una mezcla del compuesto brosilado obtenido de la etapa 3 (348 mg, 0,42 mmol), 2-(2-isopropilamino-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinolin-4-ol (133 mg, 0,42 mmol) y carbonato de cesio (210 mg, 0,63 mmol) en NMP (3 ml) se agitó a 60 °C durante 3 h. Se añadió ácido acético (0,1 ml) y la mezcla se diluyó con agua (0,5 ml) y DMF (2 ml). La solución bruta se sometió a purificación por HPLC, dando el producto deseado (132 mg, 35%).

- 10 Etapa 5. A una suspensión del compuesto obtenido de la etapa 4 (170 mg, 0,19 mmol) en CH₃CN (10 ml) se le añadió bromotrimetilsilano (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h y después se calentó a 50 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a t.a. y se añadió MeOH (1 ml). La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DMF (5 ml). El producto en bruto se purificó por HPLC y las fracciones deseadas que contenían el ácido amino fosfínico deseado se combinaron, y se concentraron hasta un volumen de 20 ml, que se usó para la siguiente reacción.

- 15 Etapa 6. El compuesto obtenido de la etapa 5 estaba en agua ácida. Se añadió trietilamina (ml) para llevar la solución a pH = 9. Se añadió cloroformiato de ciclopentilo (0,1 ml) gota a gota mientras se agitaba hasta que el material de partida se convirtió completamente en el producto. La mezcla se concentró hasta un volumen de 10 ml. El producto se repartió entre EtOAc y NH₄Cl saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por HPLC dando 16 mg del compuesto 143 en forma de un polvo esponjoso amarillo. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,33 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,13-7,33 (m, 6 H), 5,83 (s a, 1 H), 5,70 (dd, J = 8,6, 18,3 Hz, 1 H), 5,28 (t, J = 9,6 Hz, 1 H), 4,73 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 4,40 (s a, 1 H), 4,03-4,22 (m, 3 H), 4,02 (s, 3 H), 3,39 (t, J = 15,9 Hz, 1 H), 3,18 (t, J = 15,9 Hz, 1 H), 2,80 (m, 1 H), 2,61 (m, 1 H), 2,26 (m, 1 H), 1,82 (m, 3 H), 1,2-1,7 (m, 23 H), ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 42,259; CL/EM = 885 (M⁺+1).

25 **Ejemplo 5: Preparación del Compuesto 144.**



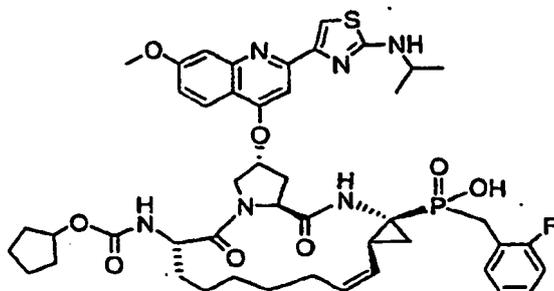
- 30 Etapa 1. A una solución del fosfinato (etapa 4, ejemplo 4, 132 mg, 0,15 mmol) y 2,4,6-triisopropilbenzenosulfonilhidrazida (440 mg) en THF (10 ml) se le añadió TEA (0,2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 4 h. Se añadieron hidrazida (440 mg) y TEA (0,2 ml) adicionales y se agitó durante 16 h a 55 °C. Se añadieron más hidrazida (400 mg) y TEA (0,2 ml) y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se cromatografió dando una fracción que contenía una mezcla del material de partida, el producto deseado, y el subproducto de ácido benzenosulfínico. Después de la retirada de los disolventes, el material se re-disolvió en THF. La hidrazida (440 mg) y TEA (0,4 ml) se añadieron secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 16 h. Para llevar a la reacción a su terminación, se añadieron hidrazida (660 mg) y TEA (0,4 ml) adicionales, y se agitó durante 6 h a 55 °C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se cromatografió dando una fracción que contenía el producto deseado. Después de la retirada de los disolventes, el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (100 ml) y NaOH 0,5 N enfriado con hielo (20 ml). La fase de CH₂Cl₂ se lavó con NaOH 0,5 N (20 ml) y salmuera (30 ml) y se concentró. Se obtuvieron 93 mg del macrociclo saturado deseado en forma de un sólido amarillo.

- 40 Etapa 2. A una solución del macrociclo saturado obtenido de la etapa 1 (93 mg, 0,1 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadió bromotrimetilsilano (0,2 ml) y se agitó a t.a. durante 2 h. Se añadió 2,6-lutidina (0,1 ml) y se agitó a t.a. durante 16 h. CLEM mostró el producto deseado con ácido fosfínico protegido con terc-Boc como un producto minoritario. Se añadió bromotrimetilsilano adicional (0,1 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Se añadió MeOH (3 ml) y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMF (5 ml) y H₂O (0,5 ml) y se purificó por HPLC dando 27 mg del ácido amino fosfínico deseado en forma de un sólido esponjoso.

- 45 Etapa 3. A una solución del ácido amino fosfínico obtenido de la etapa 2 y trietilamina (0,2 ml) en CH₃CN (10 ml) y H₂O (1 ml) se le añadió cloroformiato de ciclopentilo (50 µl). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 0,5 h. Se añadió cloroformiato de ciclopentilo adicional (50 µl) y se agitó durante 1 h. Después de la retirada de los disolventes, el residuo se disolvió en DMF (1,8 ml) y H₂O (0,2 ml) y se purificó por HPLC dando 12 mg del

compuesto 144. RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,28 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,13-7,33 (m, 6 H), 5,82 (s a, 1 H), 4,85 (d, $J = 12,3$ Hz, 1 H), 4,68 (t, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 4,24 (s a, 1 H), 4,04-4,23 (m, 3 H), 4,03 (s, 3 H), 3,34 (t, $J = 15,9$ Hz, 1 H), 3,22 (t, $J = 15,9$ Hz, 1 H), 2,78 (m, 1 H), 2,49 (m, 1 H), 1,1-2,0 (m, 27 H); ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD): 544,791; CL/EM = 887 ($\text{M}^+ + 1$).

5 Ejemplo 6: Preparación del Compuesto 145.



A una solución amarilla de **VIII** (1,67 g, 4,56 mmol) y la amina éster etílico del ácido (1-amino-2-vinil-ciclopropil)-(2-fluoro-bencil)-fosfínico (972 mg, 3,5 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió una solución de 2-etil hexanoato sódico (871 mg, 5,25 mmol) en H_2O (30 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante una noche y se enfrió a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO_3 saturado, HCl 0,5 N y salmuera, se secó con Na_2SO_4 , y se concentró. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 1,47 g de alcohol con un rendimiento del 65%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,65 (s1H) 7,43-7,34 (m, 2 H), 7,24-6,98 (m, 2 H), 6,07-5,98 (m, 1 H), 5,82-5,60 (m, 2 H), 5,31 (m, 1 H), 5,19-5,09 (m, 2 H), 5,03-5,00 (m, 1 H), 4,96-4,91 (m, 2 H), 4,83 (m, 1 H), 4,69 (m, 1 H), 4,51-4,37 (m, 2 H), 4,34-4,29 (m, 2 H), 4,09-4,02 (m, 3 H), 3,89-3,79 (m, 3 H), 3,69 (m, 2 H), 3,43-3,09 (m, 2 H), 2,39-2,07 (m, 2 H), 2,02-2,00 (m, 1 H), 1,83-1,52 (m, 2 H), 1,43 (s, 9 H), 1,38-1,21 (m, 2 H), 1,16 (m, 3 H); ^{31}P (121,4 MHz, CDCl_3): δ 45,47 (s, ^{31}P), 42,84 (s, ^{31}P). CL/EM: $\text{M} + 1 = 650$.

El alcohol (992 mg, 1,53 mmol) y DABCO (550 mg, 4,89 mmol) se disolvieron en tolueno (8 ml). Una solución en tolueno (8 ml) de cloruro de brosilato (1,25 g, 4,89 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se interrumpió con NaHCO_3 saturado. Las dos fases se separaron y la fase orgánica se lavó con HCl 0,5 N y salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 764 mg de brosilato con un rendimiento del 58%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,81-7,7 (m, 4 H), 7,63 (m, 1 H), 7,38 (m, 1 H), 7,26-6,96 (m, 5 H), 6,10-6,04 (m, 1 H), 5,80-5,70 (m, 1 H), 5,28 (m, 1 H), 5,18-4,87 (m, 6 H), 4,64 (m, 1 H), 4,30-3,78 (m, 7 H), 3,29-3,06 (m, 4 H), 2,76-2,60 (m, 2 H), 2,36-2,28 (m, 2 H), 2,22-2,05 (m, 2 H), 1,74-1,56 (m, 3 H), 1,43 (s, 9 H), 1,39-1,10 (m, 4 H); ^{31}P (121,4 MHz, CDCl_3): δ 46,34 (s, ^{31}P), 43,32 (s, ^{31}P). CL/EM: $\text{M} + 1 = 870$.

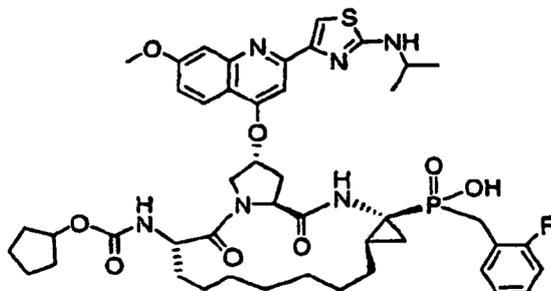
El brosilato (760 mg, 0,87 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (56 ml) y se desgasificó con N_2 durante 20 minutos. Se añadió G1 de Grubb (180 mg, 0,22 mmol) y se desgasificó durante 20 minutos adicionales. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante una noche y se enfrió a ta. Se añadió tris(hidroximetil)fosfina (1,35 g, 11 mmol) seguido de la adición de TEA (3,1 ml, 22 mmol) y H_2O (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 4 h y después a t.a. durante una noche. Las dos fases se separaron. La fase orgánica se lavó con HCl 0,5 N y salmuera, se secó con Na_2SO_4 , y se concentró. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 487 mg de olefina ciclada con un rendimiento del 66%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,82-7,68 (m, 4 H), 7,47-7,40 (m, 1 H), 7,32-6,96 (m, 3 H), 6,60-6,54 (m, 1 H), 5,66-4,98 (m, 6 H), 4,46-3,97 (m, 8 H), 3,84-3,74 (m, 1 H), 3,44-3,13 (m, 3 H), 2,53-2,32 (m, 4 H), 2,09-1,07 (m, 18 H); ^{31}P (121,4 MHz, CDCl_3): δ 45,34 (s, ^{31}P), 43,41 (s, ^{31}P). CL/EM: $\text{M} + 1 = 842$. Una solución de olefina (798 mg, 0,95 mmol) y 2-(2-isopropilamino-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinolin-4-ol (300 mg, 0,95 mmol) en NMP (10 ml) se trató con Cs_2CO_3 (310 mg, 0,95 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante una noche y después se enfrió a ta. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H_2O . La fase acuosa se llevó a un pH = 4 con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 625 mg de producto deseado con un rendimiento del 72%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,02-7,98 m, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,34-6,96 (m, 7 H), 5,69-5,60 (m, 1 H), 5,40-5,25 (m, 4 H), 4,51-4,07 (m, 3 H), 4,03-3,71 (m, 8 H), 3,54-3,36 (m, 4 H), 3,16-3,05 (m, 2 H), 2,85-2,68 (m, 2 H), 2,40-1,07 (m, 28 H); ^{31}P (121,4 MHz, CDCl_3): δ 45,15 (s, ^{31}P), 44,29 (s, ^{31}P). CL/EM: $\text{M} + 1 = 919$.

A una solución del producto obtenido anteriormente (625 mg, 0,68 mmol) en CH_3CN (10 ml) a 0°C se le añadió yodotrimetilsilano (0,5 ml, 3,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 minutos. Se añadió 2,6-lutidina (0,48 ml) y se agitó durante 1 h. Se añadieron TEA (2 ml) y MeOH (3 ml) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se concentró, se co-evaporó con tolueno y CH_3CN , y se secó durante 20 minutos dando un ácido en bruto. El ácido en bruto se disolvió en CH_3CN (5 ml). Se añadió Na_2CO_3 saturado en H_2O (5 ml) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió la solución en THF del clorofornato de ciclopentilo recién preparado. La reacción se completó en 0,5 h y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se añadió HCl 1,0 N para ajustar el pH = 2. Las dos fases se separaron y la fase orgánica se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC dando 327 mg del producto 145 con un

rendimiento del 53%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,89 (s, 1 H), 7,34 (d, $J = 9,5$ Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,76-7,73 (m, 2 H), 7,39-7,02 (m, 5 H), 5,84 (s a, 1 H), 5,77 (dt, $J = 8,9$ Hz, 9,1 Hz, 1 H), 5,29 (t, $J = 9,5$ Hz, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,72 (t, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 4,38 (s, 1 H), 4,22-4,03 (m, 6 H), 3,57-3,43 (m, 1 H), 3,32-3,17 (m, 1 H), 2,85-2,78 (m, 2 H), 2,66-2,58 (m, 1 H), 2,31-2,23 (m, 1 H), 1,94-1,82 (m, 3 H), 1,58-1,33 (m, 24H); ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD): δ 41,98 (s, ^{31}P). CL/EM: $M+1 = 903$.

5

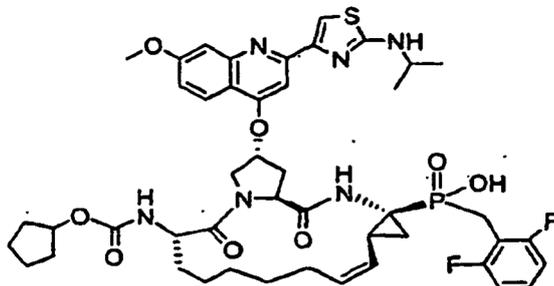
Ejemplo 7: Preparación del Compuesto 146.



A una solución de 145 (30 mg, 0,033 mmol) en DME (1 ml) / H_2O (0,1 ml) se le añadió p-tosilhidrazida (31 mg, 0,17 mmol) y NaOAc (19 mg, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante 2 h y se enfrió a ta. Se añadieron unas pocas gotas de HCl 3 N para ajustar el pH = 2. El producto en bruto se purificó por HPLC dando 4 mg de ácido 146. RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,31 (d, $J = 9,4$ Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,75 (s, 2 H), 7,39-7,04 (m, 5 H), 5,84 (s a, 1 H), 4,81-4,68 (m, 3 H), 4,44 (s, 1 H), 4,25-4,04 (m, 7 H), 3,47-3,23 (m, 2 H), 2,84-2,77 (m, 2 H), 2,55-2,52 (m, 2 H), 1,95-1,33 (m, 30 H); ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD): δ 43,74 s, ^{31}P). CL/EM: $M+1 = 905$.

10

Ejemplo 8: Preparación del Compuesto 147.

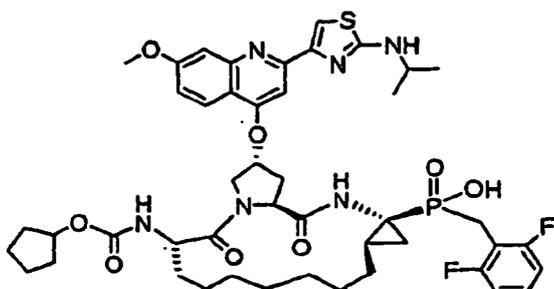


15

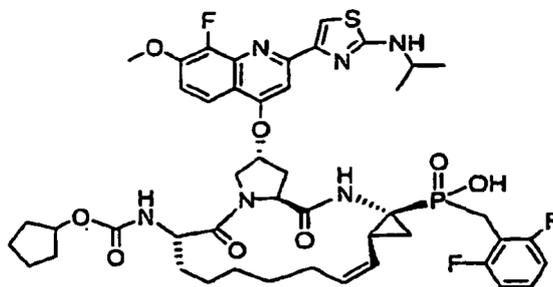
El Compuesto 147 se preparó como se describe para el ejemplo 6 con el fosfinato en el ejemplo de referencia 3. RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (d, 1H, $J = 10$ Hz), 8,19 (s, 1 H), 7,81-7,72 (m, 2 H), 7,35-7,20 (m, 2 H), 6,94 (t, 2 H, $J = 8$ Hz), 5,85 (s a, 1 H), 5,74 (c ap, 1H, $J = 8$ Hz), 5,32 (t, 1H, $J = 10$ Hz), 4,74 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 4,40 (s a, 1 H), 4,23-4,05 (m, 3 H), 4,04 (s, 3 H), 3,58 (t, 1H, $J = 14$ Hz), 3,36-3,22 (m, 1 H), 2,90-2,77 (m, 1 H), 2,70-2,5 (m, 1 H), 2,37-2,24 (m, 1 H), 1,93-1,76 (m, 2 H), 1,69-1,37 (m, 17 H), 1,34 (d, 6 H, $J = 7$ Hz); RMN de ^{19}F (282,6 MHz, CD_3OD) δ -114,6; ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD) δ 40,7; IE EM (m/z) 920,6 [MH^+].

20

Ejemplo 9: Preparación del Compuesto 148.



El Compuesto se preparó como se ha descrito para 146. CL/EM: 923 (M +1).

Ejemplo 10: Preparación del Compuesto 149.

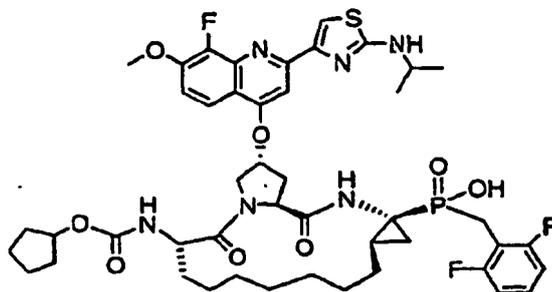
El brosilato del ejemplo 8 (1,49 g, 1,73 mmol) y la fluoroquinolina (síntesis descrita más adelante) (0,58 g, 1,73 mmol) se recogieron en NMP (18 ml) con carbonato de cesio (0,57 g, 1,73 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 15 h, se enfrió, y se recogió en acetato de etilo. La mezcla se lavó con solución de bicarbonato y agua, se secó, se concentró y purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando la Boc-amina deseada (0,942 g, 57%).

Esta Boc-amina (0,942 g, 0,098 mmol) se recogió en DCM (10 ml) y se añadió HCl 4 N en dioxano (2,5 ml). La mezcla se agitó a temp. ambiente durante 1 h, después se concentró. El residuo se recogió en acetonitrilo (10 ml) y agua (10 ml). Se añadieron cloroformiato de ciclopentilo (5 equivalentes) y carbonato sódico (0,125 g, 1,17 mmol) y la reacción se agitó a temp. ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se repartió con H₂O y acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. Este residuo se recogió en acetonitrilo (10 ml) y se sometió a TMSI (0,70 ml, 4,93 mmol) durante 15 minutos, momento en el cual se añadió la 2,6-lutidina (10 equiv.). La reacción se interrumpió con metanol, se concentró y se purificó por HPLC proporcionando el compuesto de fosfinato 149 deseado (533 mg, 58% 3 etapas) RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,62 (s, 1 H), 8,18 (m, 2 H), 7,74 (s, 1 H), 7,61 (m, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 6,93 (m, 2 H), 5,79 (m, 2 H), 5,36 (m, 1 H), 4,76 (m, 2 H), 4,38 (m, 1 H), 4,16 (m, 1 H), 4,12 (s, 3 H), 4,05 (m, 1 H), 2,81 (m, 2 H), 2,65 (m, 1 H), 2,32 (m, 1 H), 1,86 (m, 1 H), 1,60 (m, 22 H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 6 H). RMN de ³¹P (75MHz, CD₃OD) δ 40,807, CLEM: 940 (M-1).

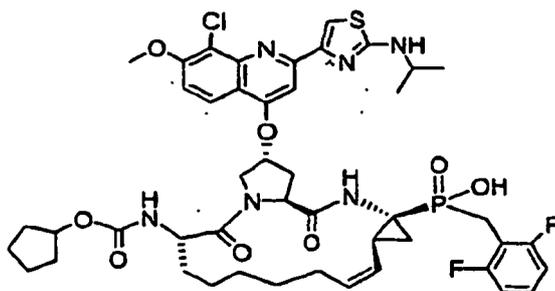
La quinolina se preparó de la siguiente manera: ácido 2-fluoro-3-metoxibenzoico (10 g, 58,8 mmol) y base de Hunig (12,3 ml, 70,5 mmol) se recogieron en tolueno (50 ml) y terc-butanol (50 ml) y se agitó sobre tamices moleculares de 4 angstrom activados durante 1 h. Se añadió difenilfosforilazida (15,2 ml, 70,5 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió, se filtró y se concentró. El residuo se recogió después en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró proporcionando 15,6 g de material bruto. Esta Boc-anilina se sometió después a HCl 4 N en dioxano (260 ml) durante 1 h a temp. ambiente. La reacción se concentró, después se recogió en acetato de etilo, se lavó con solución de bicarbonato sódico seguido de salmuera, se secó, y se concentró proporcionando la anilina (10 g). Esta anilina bruta (10 g, 71 mmol) se recogió en metanol (200 ml) y se añadió dicarboxilato de dimetilacetileno (10,4 ml, 85 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, después se concentró y purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexanos) proporcionando el producto deseado (11,64 g, 58%). Esta olefina (11,6 g) se recogió en éter difenílico (80 ml). Se preparó un baño de arena y se calentó a 350 °C. La reacción se puso en este baño de arena caliente y se controló la temperatura interna. Cuando la temperatura interna alcanzó los 240 °C, se inició un temporizador de 5 minutos. Después de este tiempo, la reacción se retiró del baño de arena y se dejó enfriar. Precipitó un sólido pardo y éste se filtró y se lavó exhaustivamente con éter dietílico proporcionando ácido 8-fluoro-4-hidroxi-7-metoxi-quinolin-2-carboxílico (5,5 g).

Este éster metílico (3,95 g, 15,7 mmol) se recogió en THF (50 ml), agua (50 ml), y metanol (50 ml) y se añadió LiOH (3,3 g, 79 mmol). La reacción se agitó a temp. ambiente durante 1 h, después se acidificó usando HCl. El producto precipitó en la solución y después se filtró y se secó por liofilización proporcionando el ácido (3,57 g, 96%).

Este ácido (3,57 g, 15 mmol) se recogió en THF (150 ml) a cero 0 °C. Se añadieron trietilamina (4,6 ml, 33,1 mmol) y cloroformiato de isobutilo (4,3 ml, 33,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. En este momento, se añadió diazometano (2,2 equivalentes) en solución de éter (preparado a partir de MNNG). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se calentó a temp. ambiente durante 2 h. Después, la mezcla se concentró proporcionando la diazocetona quinolina con carbonato de isobutilo protegiendo el hidroxilo. Esta diazocetona (15 mmol) se recogió en THF (100 ml) y HBr conc. (8,5 ml, 75,3 mmol) se añadió a 0 °C. La reacción se agitó durante 1 h, después se recogió en acetato de etilo, se lavó con solución de bicarbonato, se secó, y se concentró. El residuo se recogió en isopropanol y se añadió isopropiltiourea (3,5 g, 30 mmol). La reacción se calentó a 75 °C durante 1 h, después se enfrió durante una noche. El sólido naranja se filtró y se secó proporcionando la aminotiazolquinolina (1,7 g, 33%). RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,62 (s, 1 H), 8,18 (m, 2 H), 7,74 (s, 1 H), 7,61 (m, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 6,93 (m, 2 H), 5,79 (m, 2 H), 5,36 (m, 1 H), 4,76 (m, 2 H), 4,38 (m, 1 H), 4,16 (m, 1 H), 4,12 (s, 3 H), 4,05 (m, 1 H), 2,81 (m, 2 H), 2,65 (m, 1 H), 2,32 (m, 1 H), 1,86 (m, 1 H), 1,60 (m, 22 H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 6 H). RMN de ³¹P (75MHz, CD₃OD) δ 40,807, CL/EM: 940 (M-1).

Ejemplo 11: Preparación del Compuesto 150.

El Compuesto **149** (528 mg, 0,56 mmol) se recogió en DME (5 ml) y agua (0,5 ml). Se añadieron acetato sódico (0,69 g, 8,43 mmol) y tosil hidrazida (0,785 g, 4,21 mmol) y la reacción calentó a 95 °C. La reacción se controló por CLEM y determinó que se completaría después de 5 h, momento en el cual se enfrió a 0 °C y se añadió HCl (1,4 ml de solución 6 N) y la reacción se concentró. El residuo se purificó por HPLC proporcionando el producto saturado compuesto **150** deseado (390 mg, 74%). RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (m, 2 H), 7,72 (s, 1 H), 7,64 (m, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 6,95 (m, 2 H), 5,81 (s, 1 H), 4,75 (m, 2 H), 4,47 (m, 1 H), 4,28 (m, 1 H), 4,12 (s, m, 4 H), 4,04 (m, 1 H), 2,80 (m, 1 H), 2,59 (m, 1 H), 1,98 (m, 1 H), 1,82 (m, 2 H), 1,37 (m, 31 H). RMN de ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD) δ 42,381, CLEM: 942 (M+1).

10 Ejemplo 12: Preparación del Compuesto 151.

Etapa 1. A una mezcla del intermedio VIII (22,03 g, 60,12 mmol) y éster etílico del ácido (1-amino-2-vinil-ciclopropil)-(2,6-difluoro-bencil)-fosfínico (descrito en el Ejemplo de Referencia 3, 12,97 g, 40,48 mmol) en tolueno (160 ml) se le añadió 2-etilhexanoato sódico (10,01 g, 60,26 mmol) y H_2O (240 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (400 ml), y se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N (400 ml), NaHCO_3 (300 ml) y salmuera (400 ml), se secaron con Na_2SO_4 , y se concentraron al vacío. El producto de acoplamiento (23,25 g) se obtuvo como un producto en bruto. CLEM (M + 1): 667,97

Etapa 2. El producto obtenido anteriormente (23,25 g, 34,82 mmol) y DABCO (6,26 g, 55,79 mmol) se disolvieron en tolueno (55 ml). Se añadió una solución en tolueno (15 ml) de cloruro de 4-bromobenzenosulfonilo (12,48 g, 48,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una noche, tras lo cual se añadieron cloruro de 4-bromo-benzenosulfonilo (7,14 g, 39,12 mmol) y DABCO (3,13 g, 27,9 mmol) adicionales. La reacción se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (350 ml) y se añadió HCl 0,5 N (400 ml). Las dos fases se separaron. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (400 ml), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc-hexanos) dando 20,38 g de brosilato. CLEM (M + 1): 887,75

Etapa 3. El brosilato (11,96 g, 13,49 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (1,33 l) y la solución se desgasificó durante 30 min. La solución se calentó a 40 °C y se añadió catalizador G1 de Grubb (2,78 g, 3,38 mmol). La reacción se calentó a 45 °C y se agitó durante una noche. Se añadió catalizador G1 de Grubb adicional (567 mg) y se agitó durante 7 h a 45 °C. Se añadieron trishidroximetilfosfina (25,24 g, 0,17 mol), TEA (57 ml, 0,34 mol), y H_2O (200 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche, tras lo cual se enfrió a ta y las dos fases se separaron. La fase orgánica se lavó con H_2O (2 x 200 ml) y salmuera (400 ml), se secó con Na_2SO_4 , y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc-hexanos) dando 5,79 g de macroolefina cíclica con un rendimiento del 50%. CLEM (M + 1): 857,88

Etapa 4. La macroolefina cíclica (5,78 g, 6,74 mmol) y éster metílico del ácido 8-cloro-4-hidroxi-7-metoxi-quinolin-2-carboxílico (2,17 g, 8,10 mmol) se disolvieron en NMP (68 ml) y se añadió Cs_2CO_3 (2,21 g, 6,77 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 6 h. Se añadió Cs_2CO_3

adicional (219 mg, 0,68 mmol) y se agitó a 70 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se agitó durante una noche. La mezcla se vertió en H₂O / salmuera (900 ml / 100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). La fase orgánica se lavó con LiCl al 2% (300 ml), NaHCO₃ (300 ml) y salmuera (300 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc-hexanos) dando 4,11 g de éster con un rendimiento del 69%. CLEM (M + 1): 889,14

Etapa 5. A una solución del éster obtenido anteriormente (4,11 g, 4,62 mmol) en CH₂Cl₂ (23 ml) se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (23 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1,5 h y se concentró al vacío. La sal HCl en bruto se disolvió en CH₃CN (46 ml)/Na₂CO₃ saturado (46 ml) y se añadió una solución de cloroformiato de ciclopentilo en THF (46 ml). La reacción se completó en 20 min. La fase orgánica se decantó del sólido que precipitó y se concentró al vacío después de lavar el sólido con CH₃CN y CH₂Cl₂. El sólido que precipitó se disolvió en H₂O (250 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 125 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc-hexanos) dando 4,00 g de carbamato de ciclopentilo. CLEM (M + 1): 901,13

Etapa 6. El carbamato de ciclopentilo (4,39 g, 4,87 mmol) se disolvió en THF (48 ml)/H₂O (48 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió NaOH (200 mg, 5,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 40 min y se añadió NaOH adicional (200 mg, 5,0 mmol). La reacción se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (200 ml), se acidificó a pH = 2 con HCl 1 N, y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron, y se secaron al vacío dando 4,26 g de ácido con un rendimiento del 98%.

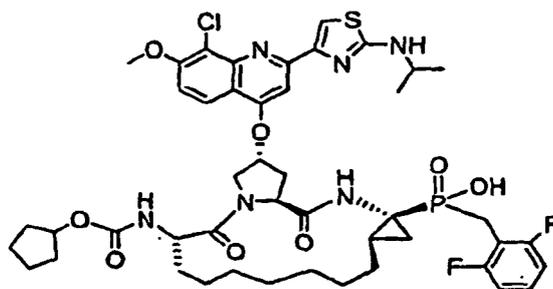
Etapa 7. A una solución de ácido (2,20 g, 2,48 mmol) en THF (25 ml) a 0 °C se le añadió TEA (0,38 ml, 2,73 mmol) y se agitó durante 5 min. Se añadió cloroformiato de isobutilo (0,36 ml, 2,75 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 40 min a 0 °C. Se añadió una solución en éter de diazometano (5 ml, 5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (400 ml). La fase de EtOAc se lavó con NaHCO₃ saturado (150 ml), H₂O (150 ml) y salmuera (150 ml), se secó con Na₂SO₄, y se concentró dando 2,22 g de producto de diazocetona bruto. CLEM (M + 1): 911,33

Etapa 8. La diazocetona (2,22 g, 2,44 mmol) se disolvió en THF (25 ml) y se enfrió a 0 °C, tras lo cual se añadió HBr acuoso (1,38 ml, 48%, 12,2 mmol) gota a gota y la reacción se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (400 ml) y se lavó con NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron, y se secaron al vacío dando 2,36 g de α-bromocetona. CLEM (M + 1): 965,01

Etapa 9. Una mezcla de α-bromocetona (2,36 g, 2,44 mmol) e isopropiltiourea (580 mg, 4,91 mol) en 2-propanol (25 ml) se calentó a 75 °C y se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (300 ml) y se lavó con NaHCO₃ (350 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron con Na₂SO₄, y se concentraron dando 2,64 g del producto éster. CLEM (M + 1): 983,31

Etapa 10. El éster (2,64 g, 2,68 mmol) se disolvió en CH₃CN (18 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió yodotrimetilsilano (1,95 ml, 13,7 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 35 min. Se añadieron 2,6-lutidina (4 ml) y MeOH (4 ml) y la mezcla de reacción se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC dando 1,78 g del Compuesto 151. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,60 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 7,32-7,19 (m, 1 H), 6,99-6,87 (m, 2 H), 5,84 (s a, 1 H), 5,73 (c a, J = 8,9 Hz, 1 H), 5,32 (dd, J = 9,9, 9,9 Hz, 1 H), 4,96-4,82 (m, 1 H), 4,80-4,71 (m, 1 H), 4,27 (s a, 1 H), 4,20-3,78 (m, 3 H), 4,16 (s, 3 H), 3,66-3,52 (m, 1 H), 3,36-3,22 (m, 1 H), 2,92-2,73 (m, 2 H), 2,73-2,59 (m, 1 H), 2,35-2,22 (m, 1 H), 1,93-1,71 (m, 2 H), 1,71-1,20 (m, 17 H), 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). RMN de ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD) δ 40,5; CLEM (M+1): 955,43.

Ejemplo 13: Preparación del Compuesto 152.



Etapa 1. El intermedio XI (17,42 g, 28,30 mmol) se disolvió en THF (136 ml) y se enfrió a 0 °C. A la solución se le añadió N-metilmorfolina (4,7 ml, 42,7 mmol). Después de 10 min a 0 °C, se añadió cloroformiato de i-butilo (4,05 ml, 30,96 mmol) gota a gota. Después de una 1 h adicional, se añadió lentamente éster etílico del ácido (1-amino-2-vinil-ciclopropil)-(2,6-difluoro-bencil)-fosfínico (descrito en el Ejemplo de Referencia 3, 8,94 g, 29,70

mmol) como una solución en THF (20 ml). La suspensión se calentó a *t_a* y después de 2 h se repartió entre H₂O (400 ml) y acetato de etilo (200 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl (1N, 225 ml) y H₂O (200 ml). El lavado ácido y el lavado acuoso se combinaron y se volvieron a extraer con acetato de etilo (175 ml x 2, 100 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron al vacío proporcionando 25,06 g de producto dieno en bruto con un rendimiento del 98,5%. CLEM (M + 1): 898,06

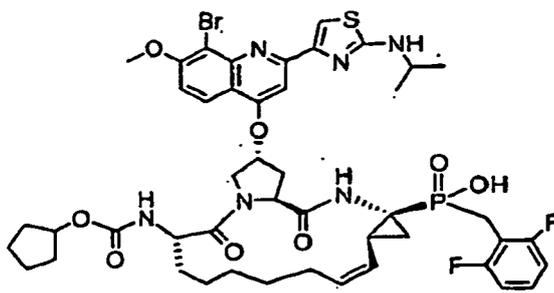
Etapa 2. El producto dieno en bruto (12,91 g, 14,36 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (1440 ml) y la solución se desgasificó durante 30 min. La solución se calentó a 40 °C y se añadió catalizador G1 de Grubb (2,95 g, 3,59 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 17 h tras lo cual se añadieron tris-hidroximetilfosfina (22,3 g, 18,0 mmol), TEA (50 ml, 35,9 mmol), y H₂O (400 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h adicionales. La mezcla de reacción se enfrió a *t_a* y las dos fases se separaron. La fase orgánica se lavó con H₂O (400 ml) y salmuera (300 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice proporcionando 8,30 g de producto macroolefina cíclica con un rendimiento del 66%. CLEM (M + 1): 870,09.

Etapa 3. La macroolefina cíclica (7,34 g, 8,42 mmol) se disolvió en acetato de etilo (105 ml) y se añadió rodio sobre alúmina (5% en peso, 2,945 g, 0,40% en peso). El sistema se evacuó y se lavó abundantemente con H₂ (1 atm, 3x). Al sistema, después de 3 h, se le añadió más rodio sobre alúmina (5% en peso, 842 mg, 0,10% en peso) y se evacuó y se lavó abundantemente con H₂ (1 atm, 3x). Después de 1 h adicional la suspensión se filtró y se concentró al vacío proporcionando 6,49 g de macrociclo reducido en bruto con un rendimiento del 88%. CLEM (M + 1): 872,04.

Etapa 4. El brosilato macrociclo (6,49 g, 7,67 mmol) se disolvió en *N*-metilpirrolidinona (25,0 ml) y se añadieron 8-cloro-2-(2-isopropilamino-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinolin-4-ol (2,564 g, 7,33 mmol) seguido de Cs₂CO₃ (4,40 g, 13,50 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C durante 6 h, después se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con LiCl (5%, 250 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre Na₂SO₄/MgSO₄, y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo-metanol) dando 4,39 g de producto aminotiazol con un rendimiento del 58%. CLEM (M + 1): 985,28.

Etapa 5. Se disolvió éster fosfinato (23,7 g, 24,05 mmol) en CH₃CN (240 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió yodotrimetilsilano (17,4 ml, 122,3 mmol) a un ritmo gota a gota rápido seguido de, después de 10 min, 2,6-lutidina (17,0 ml, 146,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a *t_a* y se agitó durante 1 h después se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadieron 2,6-lutidina (11,1 ml, 95,6 mmol) seguido de MeOH (24 ml). La solución se concentró al vacío y el residuo en bruto se purificó por HPLC proporcionando 12,68 g del **Compuesto 152** con un rendimiento del 55%. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,64 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,35-7,22 (m, 1 H), 7,02-6,89 (m, 2 H), 5,85 (s a, 1 H), 4,82-4,71 (m, 2 H), 4,33 (s a, 1 H), 4,28-3,99 (m, 3 H), 4,16 (s, 3 H), 3,57-3,28 (m, 2 H), 2,90-2,78m, 1 H), 2,63-2,50 (m, 1 H), 2,08-1,91 (m, 1 H), 1,91-1,70 (m, 2 H), 1,70-1,13 (m, 22 H), 1,37 (d, J = 6,9 Hz, 6 H); RMN de ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD) δ 42,4; CLEM (M+1): 957,35.

Ejemplo 14: Preparación del Compuesto 153.



El brosilato del ejemplo 8 (603,2 mg, 0,70 mmol) y éster metílico del ácido 8-bromo-4-hidroxi-7-metoxi-quinolin-2-carboxílico (263,4 mg, 0,84 mmol) se disolvieron en NMP (7,0 ml) y se añadió Cs₂CO₃ (251,5 mg, 0,77 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a *t_a* y se vertió en H₂O (175 ml) / salmuera (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con LiCl al 2% (125 ml), NaHCO₃ (150 ml) y salmuera (100 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró dando 655 mg del producto en bruto. CLEM (M+1): 934,94.

A una solución del producto obtenido anteriormente (655 mg, 0,70 mmol) en CH₂Cl₂ (3,6 ml) se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (3,4 ml). La mezcla de reacción se agitó a *t_a* durante 1 h y se concentró al vacío. La sal HCl bruta se disolvió en CH₃CN (7 ml) / Na₂CO₃ saturado (7 ml) y se añadió una solución de cloroforniato de ciclopentilo en THF. La reacción se completó en 20 min. La fase orgánica se decantó del Na₂CO₃ que precipitó y se concentró al vacío después de lavar el sólido con CH₃CN y CH₂Cl₂. El Na₂CO₃ sólido se disolvió en H₂O (75 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (75 ml), se secaron con Na₂SO₄, y se

concentraron. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 473 mg de carbamato de ciclopentilo con un rendimiento del 71%. CLEM (M+1): 945,10.

El éster metílico obtenido anteriormente (473 mg, 0,5 mmol) se disolvió en THF (1,6 ml) / H₂O (1,7 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió LiOH (60,4 mg, 2,52 mmol) en H₂O (1,7 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 40 min y se añadió NaOH adicional (200 mg, 5,0 mmol). La reacción se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (20 ml), se acidificó a pH = 1 con HCl 1 N, y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron, y se secaron al vacío dando ácido.

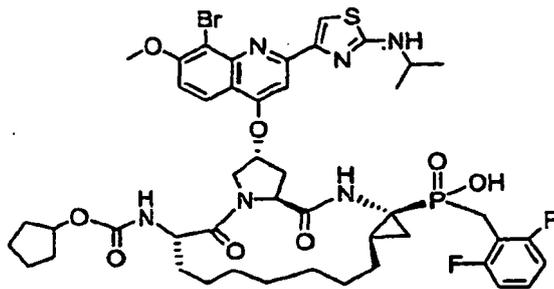
A una solución de ácido (466 mg, 0,50 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C se le añadió TEA (77 µl, 0,55 mmol) y se agitó durante 5 min. Se añadió cloroformiato de isobutilo (72 µl, 0,55 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. Una solución en éter de diazometano (2,70 ml, 1,08 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (75 ml). La fase de EtOAc se lavó con NaHCO₃ saturado (60 ml), H₂O (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó con Na₂SO₄, y se concentró dando el producto en bruto.

La diazocetona bruta (478 mg, 0,5 mmol) se disolvió en THF (5 ml) y se enfrió a 0 °C, se añadió HBr (0,29 ml, 2,52 mmol) gota a gota y la reacción se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con NaHCO₃ (75 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron, y se secaron al vacío dando 403,4 mg de bromocetona. CLEM (M+1): 1008,91.

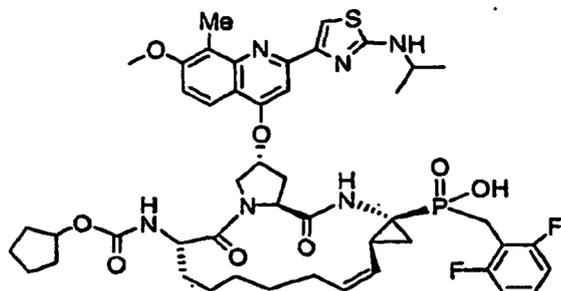
Una mezcla de bromocetona (403,4 mg, 0,4 mmol) e isopropil-tiourea (94,4 mg, 0,8 mol) en 2-propanol (25 ml) se calentó a 75 °C y se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (150 ml) y se lavó con NaHCO₃ (30 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con Na₂SO₄, y se concentraron dando 424,1 mg del producto deseado. CLEM (M+1): 1029,17.

El éster obtenido anteriormente (424,1 mg, 0,41 mmol) se disolvió en CH₃CN (4,1 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió yodotrimetilsilano (0,3 ml, 2,07 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 20 min y se enfrió a 0 °C. Se añadieron 2,6-lutidina (0,5 ml) y MeOH (0,5 ml) y la mezcla de reacción se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC dando 232,1 mg del compuesto 153 con un rendimiento del 46%. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,43 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,60 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 7,35-7,21 (m, 1 H), 6,95 (dd, J = 7,8, 7,5 Hz, 2 H), 5,88 (s, 1 H), 5,84-5,71 (m, 1 H), 5,34 (dd, J = 9,3, 9,0 Hz, 1 H), 4,77 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 1 H), 4,24,4,01 (m, 7 H), 3,60 (t, J = 15,3 Hz, 1 H), 3,32 (t, J = 15,3 Hz, 1 H), 2,95-2,75 (m, 2 H), 2,75-2,58 (m, 1 H), 2,37-2,23 (m, 1 H), 1,96-1,61 (m, 2 H), 1,61-1,15 (m, 17 H), 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 6 H); ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD) δ 40,9; CLEM (M+): 1001,20.

Ejemplo 15: Preparación del Compuesto 154.



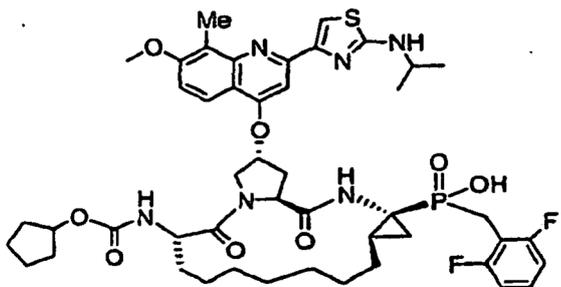
Una mezcla de **153** (221,3 mg, 0,22 mmol), acetato sódico (274,1 mg, 3,34 mmol), y p-tosilhidrazina (310,7 mg, 1,67 mmol) en DME (2 ml) y H₂O (0,2 ml) se calentó a 95 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se trató con HCl 4 N (0,8 ml). El producto en bruto se purificó por HPLC dando 101 mg de **154** con un rendimiento del 47%. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,63 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,33-7,21 (m, 1 H), 6,96 (t; J = 7,8 Hz, 2 H), 5,86 (s a, 1 H), 4,83-4,70 (m, 1 H), 4,31-4,00 (m, 5 H), 4,17 (s, 3 H), 3,57-3,47 (m, 1 H), 3,47-3,33 (m, 1 H), 2,90-2,78 (m, 1 H), 2,64-2,52 (m, 1 H), 2,06-1,92 (m, 1 H), 1,90-1,69 (m, 2 H), 1,69-1,12 (m, 22 H), 1,37 (d, J = 6,6 Hz, 6 H); ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD) δ 42,2.

Ejemplo 16: Preparación del Compuesto 155.

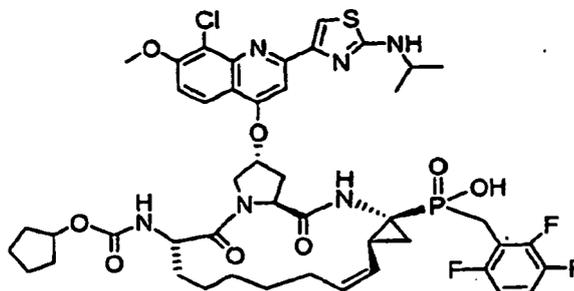
Una solución de fosfinato macrocíclico (ejemplo 8) (212,6 mg, 0,25 mmol) y 2-(2-isopropilamino-tiazol-4-il)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-ol (82,0 mg, 0,25 mmol) en NMP (3 ml) se trató con Cs_2CO_3 (81,3 mg, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante una noche y después se enfrió a ta. La reacción se diluyó con LiCl al 5% (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , y se concentraron. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 166,1 mg del producto deseado con un rendimiento del 70%.

A una solución del compuesto obtenido anteriormente (1,383 g, 1,45 mmol) en CH_2Cl_2 (7,5 ml) se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (7,5 ml, 30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h, se concentró, se secó al vacío durante 20 minutos, y después se disolvió en CH_3CN (15 ml). Se añadió NaHCO_3 saturado en H_2O (15 ml) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió clorofornato de ciclopentilo recién preparado (7,7 mmol) en THF (15 ml). La reacción se completó en 1 h. El disolvente se retiró en un rotavapor y el residuo se diluyó con EtOAc. La mezcla se llevó a un pH = 2 con HCl 1 N y las dos fases se separaron. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron. El carbamato de ciclopentanilo (1,21 g) se obtuvo como un producto en bruto.

A una solución de carbamato de ciclopentanilo (194,9 mg, 0,20 mmol) en CH_3CN (2 ml) a 0 °C se le añadieron 5 equivalentes de yodotrimetilsilano. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 35 minutos. Se añadió 2,6-lutidina (0,4 ml) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió MeOH (0,4 ml) y se agitó durante 20 minutos. La mezcla se concentró y el ácido en bruto se purificó por HPLC dando 97,4 mg de ácido 155 con un rendimiento del 51%. CL/EM = 935,40 ($\text{M}^+ + 1$)

Ejemplo 17: Preparación del Compuesto 156.

A una solución de 155 (46,8 mg, 0,05 mmol) en DME (0,5 ml) / H_2O (0,05 ml) se le añadió p-tosilhidrazida (69,7 mg, 0,80 mmol) y NaOAc (61,8 mg, 0,75 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 2,5 h y se enfrió a ta. Se añadieron unas pocas gotas de HCl 3 N para ajustar el pH = 2. El producto en bruto se purificó por HPLC dando 20,6 mg del ácido 156 con un rendimiento del 44%. CL/EM = 937,33 ($\text{M}^+ + 1$)

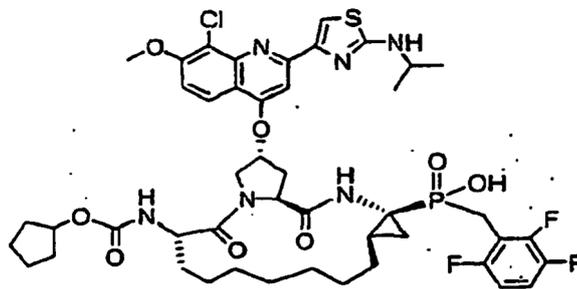
Ejemplo 18: Preparación del Compuesto 157.

El ácido **XI** (3,09 g, 5,03 mmol) y NMM (0,78 ml, 7,06 mmol) se disolvieron en THF (40 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió cloroformiato de isobutilo (0,69 ml, 5,3 mmol) gota a gota y se agitó a 0 °C durante 1 h. se añadió lentamente éster etílico del ácido (1-amino-2-vinil-ciclopropil)-(2,3,6-trifluoro-bencil)-fosfínico (preparado como se ha descrito en el ejemplo de referencia 5 con DMS) (1,75 g, 5,48 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1,5 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ saturado / salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 2,7 g del compuesto dieno con un rendimiento del 59%.

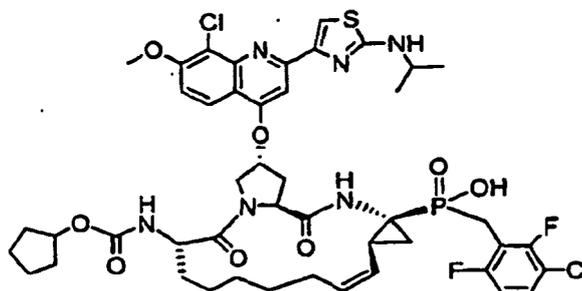
El compuesto dieno (2,7 g, 2,94 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (300 ml) y se desgasificó con N₂ durante 20 minutos. Se añadió G1 de Grubb (970 mg, 1,18 mmol) y se desgasificó durante 20 minutos adicionales. La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante una noche y se enfrió a ta. Se añadió tris(hidroximetil)fosfina (9 g) seguido de la adición de TEA (20 ml) y H₂O (40 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante una noche. Las dos fases se separaron. La fase orgánica se lavó con HCl 0,5 N y salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 2,01 g de compuesto macrocíclico con un rendimiento del 77%.

Una solución de compuesto macrocíclico (2,0 g, 2,25 mmol) y 8-cloro-2-(2-isopropilamino-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinolin-4-ol (786 mg, 2,25 mmol) en NMP (11 ml) se trató con Cs₂CO₃ (880 mg, 2,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 h. Se añadió Cs₂CO₃ adicional (1,13 g, 3,47 mmol) y se agitó a 60 °C durante 1,5 h. La temperatura se bajó a 40 °C durante una noche y después se enfrió a ta. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con LiCl al 5% (3 x) y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa reacción.

El residuo (2,07 g, 2,07 mmol) se disolvió en CH₃CN (20 ml) a 0 °C. A esta mezcla se le añadió yodotrimetilsilano (1,48 ml, 10,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 minutos. Se añadió 2,6-lutidina (1,44 ml, 12,46 mmol) y se agitó durante 1,5 h. Se añadió MeOH y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se concentró y re-disolvió en el MeOH mínimo y se dividió en dos porciones. Una porción se purificó por HPLC dando 404 mg de 157. CL/EM = 973 (M⁺+1)

Ejemplo 19: Preparación del Compuesto 157X.

Compuesto 157 se redujo dando 157X como se ha descrito para el ejemplo 18. CL/EM = 975 (M⁺+1)

Ejemplo 20: Preparación del Compuesto 158.

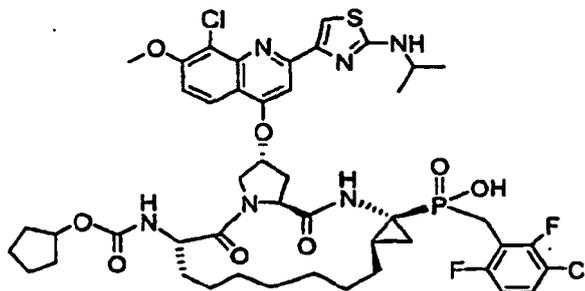
A una solución de éster del ácido (1-benciloxycarbonilamino-2-vinil-ciclopropil-(3-cloro-2,6-difluoro-bencil)-fosfínico (ejemplo de referencia 4) (8 g, 17,1 mmol) en TFA (46 ml, 614 mmol) a 0 °C se le añadió DMS (12,1 ml, 164,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en HCl 4 N enfriado con hielo (500 ml) y se extrajo con iPrOH / heptano 1 / 1 (500 ml). Las fases orgánicas se lavaron con HCl 4 N (5 x 500 ml). Las fases acuosas combinadas se llevaron a pH = 10 en un baño frío. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 x 500 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, y se concentraron dando 4,1 g de amina con un rendimiento del 66%.

El ácido del intermedio X (8,4 g, 13,86 mmol) y la amina obtenida anteriormente (3,9 g, 11,55 mmol) se disolvieron en DMF (100 ml). Se añadieron HATU (10,97 g, 28,88 mmol) y NMM (5,9 g, 57,75 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con LiCl al 20% (2 x 500 ml). La fase orgánica se lavó con NH₄Cl acuoso (500 ml), se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 8,2 g de tripéptido. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,74 (m, 4 H); 7,24 (m, 1 H), 6,83 (m, 1 H), 6,07 (m, 1 H), 5,78 (m, 2 H), 5,25 (m, 1 H), 5,17 (m, 1 H), 4,98 (m, 1 H), 4,67 (d, 1 H), 4,38 (m, 2 H), 4,18 (m, 2 H), 4,12 (m, 2 H), 3,83 (m, 2 H), 3,65 (m, 2 H), 3,32 (m, 3 H), 2,24 (m, 3 H), 2,04 (m, 4 H), 1,80 (m, 2 H), 1,63 (m, 1 H), 1,51 (m, 2 H), 1,42 (m, 9 H), 1,25 (m, 3 H). ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃): δ 45,110, 44,254 diastereómeros.

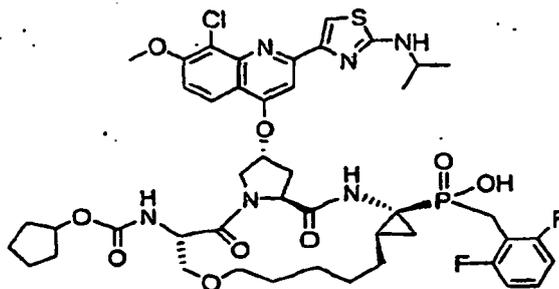
El tripéptido (5,0 g, 5,43 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (600 ml) y se desgasificó con N₂ durante 30 minutos. Se añadió G1 de Grubb (1,34 g, 1,63 mmol) y se desgasificó durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante una noche y se enfrió a ta. Se añadió tris(hidroximetil)fosfina (9,9 g, 80,1 mmol) y se agitó durante 20 minutos. Se añadió TEA (16,5 g, 162,9 mmol) y se agitó durante 20 minutos seguido de la adición de H₂O (60 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 4 h y después a t.a. durante una noche. Las dos fases se separaron. La fase orgánica se lavó con HCl 0,5 N y salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 2,1 g de compuesto ciclado. RMN de ¹H (300 MHz, CDOD₃): δ 7,87 (m, 4 H), 7,40 (m, 1 H), 7,03 (m, 1 H), 6,75 (m, 1 H), 5,78 (m, 1 H), 5,60 (m, 1 H), 5,40 (m, 1 H), 5,11 (m, 1 H), 4,90 (m, 1 H), 4,37 (m, 3 H), 3,83 (m, 2 H), 3,75 (m, 2 H), 3,51 (m, 1 H) 3,22 (m, 2 H), 2,24 (m, 3 H), 2,04 (m, 4 H), 1,80 (m, 2 H), 1,63 (m, 1 H), 1,51 (m, 2 H), 1,42 (m, 9 H), 1,25 (m, 3 H). ³¹P (121,4 MHz, CDOD₃): δ 45,978, 45,613 diastereómeros.

Una solución de fosfinato cíclico (2,1 g, 2,35 mmol) y 8-cloro-2-(2-isopropilamino-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinolin-4-ol (820 mg, 2,35 mmol) en NMP (50 ml) se trató con Cs₂CO₃ (1,53 g, 4,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 6 h y después se enfrió a ta. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O. La fase acuosa se llevó a un pH = 4 con HCl 1 N y se extrajo con MeOH al 10% / EtOAc (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron. El material en bruto se disolvió en CH₂Cl₂ (1 l), se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se secó al vacío y se llevó a la siguiente etapa reacción.

A una solución del producto en bruto obtenido anteriormente (1,5 g, 1,5 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (5 ml, 20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 0,5 h, se concentró, se secó al vacío durante 20 minutos, y después se disolvió en CH₃CN (20 ml). Se añadió Na₂CO₃ (1,5 g, 18 mmol) en H₂O (30 ml) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió una solución en THF del clorofornato de ciclopentilo recién preparado (1,11 g, 7,5 mmol). La reacción se completó en 1 h. El disolvente se retiró en un rotavapor y el residuo se diluyó con EtOAc. La reacción se llevó a un pH = 2 con HCl 1 N y las dos fases se separaron. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El producto en bruto se secó al vacío durante una noche y se disolvió en CH₃CN (3 ml) / CH₂Cl₂ (1 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió yodotrimetilsilano (1,1 ml, 7,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 30 minutos y se enfrió a 0 °C. Se añadieron 2, 6-lutidina (1 ml) y MeOH (1 ml) y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC dando 560 mg del producto 158. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,91 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 7,8 (s, 1 H), 7,65(d, J = 9,6 Hz, 2 H), 7,39 (m, 1 H), 7,00 (t, J = 9,0 Hz, 1 H), 5,85 (s, 1 H), 5,77 (m, 1 H), 5,33 (m, 1 H), 4,78 (m, 1 H), 4,3 8 (m, 1 H), 4,22 (m, 2 H), 4,07 (s, 3 H), 3,75 (m, 1 H), 3,38 (m, 2 H), 2,85 (m, 1 H), 2,57 (m, 1 H) 1,98-1,37 (m, 21H), 1,33 3 (m, 6 H). RMN de ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 40,231; CL/EM = 989 (M⁺+1)

Ejemplo 21: Preparación del Compuesto 159.

A una solución de 158 (771 mg, 0,79 mmol) en DME (5 ml) / H₂O (0,4 ml) se le añadió p-tosilhidrazida (737 mg, 3,96 mmol) y NaOAc (650 mg, 7,93 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 1,5 h y se enfrió a ta. Se añadieron unas pocas gotas de HCl 3 N para ajustar el pH = 2. El producto en bruto se purificó por HPLC dando 587 mg del ácido 159 con un rendimiento del 76%. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,89 (s, 1 H), 8,39 (d, J = 9,5 Hz, 2 H), 8,25 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,60(d, J = 9,5 Hz, 2 H), 7,40 (m, 1 H), 7,01 (m, 1 H), 5,84 (s, 1 H), 4,75 (m, 1 H), 4,38 (m, 1 H), 4,22 (m, 2 H), 4,07 (s, 3 H), 3,75 (m, 1 H), 3,38 (m, 2 H), 2,83 (m, 1 H), 2,58 (m, 1 H), 2,31 (m, 1 H) 1,82 (m, 1 H), 1,58 (m, 23 H), 1,35 (m, 6 H). ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 41,136; CL/EM = 991 (M⁺+1)

10 Ejemplo 22: Preparación del Compuesto 160.

Etapla 1. Una solución de *N*-Boc-L-serina (10,26 g, 50 mmol) en DMSO (200 ml) se trató con NaH (4 g, 100 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h y se añadió 5-bromo-1-penteno (6 ml, 50 mmol). Se añadió NaH adicional (4 g, 100 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se interrumpió lentamente con H₂O. Se añadió EtOAc (200 ml) y se añadió HCl 1 N para ajustar pH = 2. Las dos fases se separaron. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se trató con NaOH 0,1 N (200 ml) y se extrajo con hexano (2 x 200 ml). La fase acuosa se llevó a un pH = 2 con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró dando 8 g de ácido. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 5,7 (m 1H), 5,36 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,11 (s, 1 H), 4,92 (m, 2 H), 4,41 (c, J = 5,7 Hz, 1 H), 3,82 (dd, J = 9,9, 21,6 Hz, 1 H), 3,52 (m, 2 H), 3,34 (m, 3 H), 2,21 (m, 1 H), 1,95 (m, 3 H), 1,52 (dt, J = 7,8, 14,4 Hz, 2 H), 1,34 (s, 9 H). CL/EM = 369,9 (M⁺+1), 392,0 (M⁺+Na)

Etapla 2. El intermedio IX (6,0 g, 12,9 mmol) se trató con HCl 4 N/1, 4-dioxano (32 ml) y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se secó al vacío durante 20 minutos. The sal HCl de amina bruta se disolvió en DMF (70 ml) y se añadió ácido (7,1 g, 25,8 mmol). Se añadieron HATU (12 g, 32,25 mmol) y NMM (6,6 g, 64,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc (300 ml), se lavó con HCl 1 N (200 ml), NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 7,5 g de dipéptido. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,76 (m, 4 H), 5,81 (m, 2 H), 5,35 (m, 1 H), 5,19 (m, 1 H), 5,01 (m, 2 H), 4,73 (m, 1 H), 4,48 (m, 1 H), 4,03 (m, 1 H), 3,79 (m, 1 H), 3,68 (m, 3 H), 3,63 (m, 1 H), 3,43 (m, 3 H), 2,41 (m, 1 H), 2,11 (m, 2 H), 1,67 (m, 2 H), 1,48 (m, 9 H).

A una solución de dipéptido (7,1 g, 11,5 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (29 ml, 115 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h y se concentró al vacío durante 20 minutos. Se disolvió ciclopentanol (4,9 g, 57,5 mmol) en THF (70 ml) y se añadió fosgeno (9,7 g, 97,8 mmol) en tolueno. La reacción se agitó durante 1,5 h y se concentró hasta la mitad de su volumen para retirar el fosgeno. La sal HCl de amina bruta se disolvió en EtOAc (200 ml). Se añadió Na₂CO₃ (17,1 g, 138 mmol) en H₂O (100 ml) y se agitó durante 5 minutos. La solución en THF del cloroformiato de ciclopentilo recién preparado se añadió. La reacción se completó en 1,5 h. Las dos fases se separaron. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 3,9 g de producto. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,76 (m, 4 H), 5,81 (m, 2 H), 5,35 (m, 1 H), 5,19 (m, 1 H), 5,01 (m, 2 H), 4,73 (m, 1 H), 4,48 (m, 1 H), 4,03 (m, 1 H), 3,79 (m, 1 H), 3,68 (m, 3 H), 3,63 (m, 1 H), 3,43 (m, 3 H), 2,41 (m, 1 H), 2,11 (m, 2 H), 1,67-1,31 (m, 10 H).

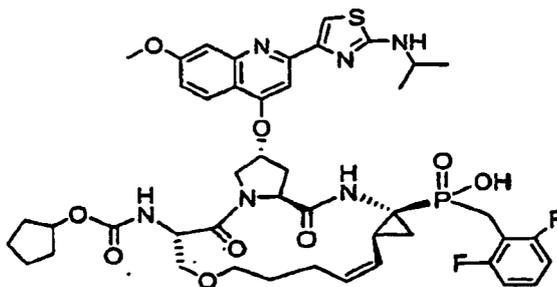
El éster obtenido anteriormente (3,9 g, 6,2 mmol) se disolvió en THF (30 ml), H₂O (30 ml), y MeOH (10 ml) y se añadió LiOH (1,3 g, 31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h y se diluyó con EtOAc. La mezcla de reacción se acidificó a pH = 2 con HCl 1 N y se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se concentraron y se secaron al vacío dando ácido.

5 El ácido en bruto y la amina (Ejemplo 8, etapa 1) (2,1 g, 6,8 mmol) se disolvieron en DMF (50 ml). Se añadieron HATU (5,9 g, 15,5 mmol) y NMM (3,1 g, 31 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ saturado / salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por comi-flash dando 3,7 g de deseado dieno compuesto. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,76 (m, 4 H), 7,19 (m, 1 H), 6,82 (m, 1 H), 5,95-5,62 (m, 3 H), 5,49-5,20 (m, 3 H), 5,19 (m, 1 H), 5,01 (m, 2 H), 4,73 (m, 1 H), 4,48 (m, 1 H), 4,19-3,82 (m, 3 H), 3,79-3,21 (m, 7 H), 2,41 (m, 1 H), 2,23 (m, 1 H), 2,11 (m, 2 H), 1,83-1,31 (m, 12 H), 1,09 (m, 3 H). RMN de ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃): δ 45,168, 43,313 diastereómeros.

El dieno (3,7 g, 4,3 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (400 ml) y se desgasificó con N₂ durante 30 minutos. Se añadió G1 de Grubb (1,1 g, 1,3 mmol) y se desgasificó durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 3 h y se enfrió a ta. Se añadió tris(hidroximetil)fosfina (8,0 g, 64,5 mmol) seguido de la adición de TEA (13,1 g, 129 mmol) y H₂O (30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se separaron dos fases. La fase orgánica se lavó con HCl 0,5 N y salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 1,7 g de compuesto ciclado. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,76 (m, 4 H), 7,19 (m, 1 H), 6,82 (m, 1 H), 5,81 (m, 1 H), 5,58 (m, 1 H), 5,19 (m, 1 H), 5,01 (m, 2 H), 4,73 (m, 1 H), 4,48 (m, 1 H), 4,19-3,82 (m, 3 H), 3,79-3,21 (m, 7 H), 2,41 (m, 1 H), 2,23 (m, 1 H), 2,11 (m, 2 H), 1,83-1,31 (m, 12 H), 1,09 (m, 3 H). RMN de ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃): δ 45,768, 41,813 diastereómeros.

Una solución del compuesto ciclado (1,7 g, 1,9 mmol) y 8-cloro-2-(2-isopropilamino-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinolin-4-ol (0,62 g, 1,8 mmol) en NMP (40 ml) se trató con Cs₂CO₃ (1,3 g, 3,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 6 h y después se enfrió a ta. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O. La fase acuosa se llevó a un pH = 4 y se extrajo con MeOH al 5% / EtOAc (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por combi-flash dando 1,6 g de producto. El éster obtenido anteriormente (1,6 g, 1,6 mmol) se disolvió en CH₃CN (3 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió yodotrimetilsilano (1,6 g, 8,1 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 0,5 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió 2,6-lutidina (1 ml). Se añadió MeOH (1 ml) y la mezcla de reacción se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC dando 600 mg de ácido, que se redujo con p-tosil hidrazida (758 mg, 4,1 mmol) y NaOAc (672 mg, 8,2 mmol) dando **160** (390 mg). RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,32 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 6,92 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 5,86 (s, 1 H), 4,75 (m, 1 H), 4,65 (m, 1 H), 4,48 (m, 2 H), 4,21 (m, 1 H), 4,18 (s, 3 H), 4,07 (m, 1 H), 3,75 (m, 6 H), 3,53 (m, 2 H), 2,83 (m, 1 H), 2,58 (m, 1 H), 1,87 (m, 3 H), 1,68-1,36 (m, 17 H), 1,36 (m, 6 H). RMN de ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 42,637. CL/EM = 959 (M⁺+1)

Ejemplo 23: Preparación del Compuesto 161.



Etapa 1. La sal HCl de amina 2-Oxa-5-aza-biciclo[2,2,1]heptan-3-ona (1,0 g, 6,7 mmol) y ácido (Ejemplo 22, etapa 1) (2,73 g, 10 mmol) se disolvieron en CH₂Cl₂ (60 ml) / DMF (7 ml). Se añadieron HATU (7,64 g, 20,1 mmol) y NMM (2,94 ml, 26,80 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con LiCl al 5% (2 x). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El producto en bruto se purificó por combi-flash seguido de HPLC dando 725 mg del compuesto con un rendimiento del 29%.

Etapa 2. A una solución amarilla del producto de la etapa 1 (725 mg, 1,97 mmol) y la amina del ejemplo de referencia 3 (1,0 g, 3,30 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadió una solución de hexanoato sódico (327 mg, 1,97 mmol) en H₂O (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 60 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NH₄Cl saturado (2 x), NaHCO₃ saturado (2 x) y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se concentró, y se secó al vacío dando 520 mg de alcohol como un producto en bruto. El alcohol (520 mg, 0,78 mmol) y DABCO (279 mg, 2,48 mmol) se disolvieron en tolueno (4 ml). Una solución en tolueno (4 ml) de cloruro de brosilato (635 mg, 2,48 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se interrumpió con NaHCO₃ saturado. Las dos fases se separaron y la fase orgánica se lavó con HCl 0,5 N y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 621 mg de brosilato con un rendimiento del 90%. RMN de ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃) δ 47,0, 44,5, 42,8, 41,6.

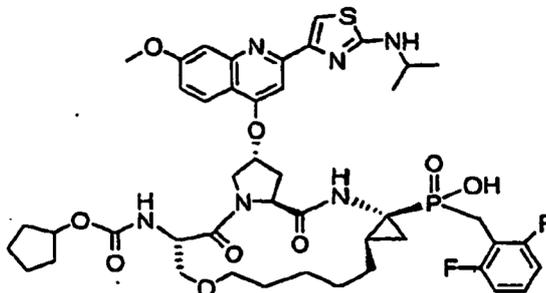
CL/EM = 890,4 (M^{+1})

5 Etapa 3. El brosilato (620 mg, 0,70 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (70 ml) y se desgasificó con N_2 durante 20 minutos. Se añadió G1 de Grubb (144 mg, 0,18 mmol) y se desgasificó durante 20 minutos adicionales. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 5,5 h y se enfrió a ta. Se añadió tris(hidroximetil)fosfina (1,09 g) seguido de la adición de TEA (2,44 ml) y H_2O (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 6 h y después a t.a. durante una noche. Las dos fases se separaron. La fase orgánica se lavó con HCl 0,5 N y salmuera, se secó con Na_2SO_4 , y se concentró. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 504 mg de olefina con un rendimiento del 84%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ ^{31}P (121,4 MHz, CDCl_3): δ

10 Etapa 4. Una solución del compuesto de olefina (504 mg, 0,59 mmol) y 2-(2-isopropilamino-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinolin-4-ol (185 mg, 0,59 mmol) en NMP (5,9 ml) se trató con Cs_2CO_3 (191 mg, 0,59 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 63 °C durante 7 h y después se enfrió a ta durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO_3 . La fase orgánica se lavó con LiCl al 5% y salmuera, se secó con Na_2SO_4 , y se concentró. El producto en bruto (551 mg) se usó directamente para la siguiente etapa reacción.

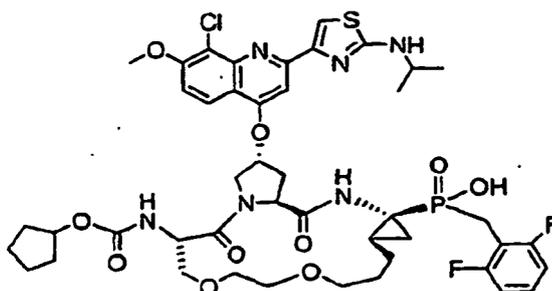
15 A una solución del producto en bruto obtenido anteriormente (551 mg, 0,59 mmol) en CH_3CN (5,9 ml) a 0 °C se le añadió yodotrimetilsilano (0,42 ml, 2,94 mmol). La mezcla de reacción se calentó a t.a., se agitó durante 30 minutos, y se enfrió a 0 °C. Se añadió 2,6-lutidina (0,69 ml, 5,87 mmol) seguido de la adición de MeOH (3 ml) y se calentó a ta. La mezcla se concentró, se secó al vacío, y después se disolvió en CH_3CN (3 ml). Se añadió Na_2CO_3 saturado en H_2O (3 ml) y se agitó durante 5 minutos. Una solución en THF del cloroformiato de ciclopentilo recién preparado (4,11 mmol) se añadió. La reacción se completó en 1 h. El disolvente se retiró en un rotavapor. El residuo se trató y se purificó por HPLC dando 180 mg de **161**. RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 8,2 (s, 1 H), 7,76 (m, 2 H), 7,32 (dd, J = 2,4, 9,3 Hz, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 6,94 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 5,84 (s, 1 H), 5,67 (dd, J = 8,4, 9,9 Hz, 1 H), 5,45 (t, J = 9,9 Hz, 1 H), 4,77 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,69 (d, J = 12 Hz, 1 H), 4,54 (m, 2 H), 4,17 (m, 3 H), 4,03 (s, 3 H), 3,26-3,73 (m a, 7 H), 2,81 (dd, J = 7,8, 14,1 Hz, 1 H), 2,5-2,7 (m a, 2 H), 2,38 (m; 1H), 2,2 (m, 1 H), 1,4-1,7 (m a, 10 H), 1,36 (d, J = 15,6 Hz). RMN de ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD) δ 40,9, CLEM = 925,5 (M^{+1})

25 **Ejemplo 24: Preparación del Compuesto 162.**



30 A una solución de **161** (103 mg, 0,11 mmol) en DME (18 ml) / H_2O (1,8 ml) se le añadió p-tosilhidrazida (156 mg, 0,84 mmol) y NaOAc (138 mg, 1,68 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 3 h y se enfrió a ta. La mezcla se concentró, se disolvió en CH_2Cl_2 , y se lavó con H_2O . La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC dando 74 mg del ácido **162** con un rendimiento del 71%. RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,74 (d, J = 3,6 Hz, 2 H), 7,34 (dd, J = 2,1, 9,3 Hz, 1 H), 7,26 (cd, J = 2,1, 8,7 Hz, 1 H), 6,95 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 5,84 (s, 1 H), 4,7 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,61 (s a, 2 H), 4,52 (dd, J = 3,0, 3,6 Hz, 1 H), 4,17 (m, 2 H), 4,03 (s, 3 H), 3,67 (m, 3 H), 3,45 (m, 1 H), 3,33 (m, 2 H), 2,82 (dd, J = 7,8, 14,4 Hz, 1 H), 2,53 (ddd, J = 3,9, 8,7, 13,5 Hz, 1 H), 1,4-2,0 (m a, 19 H), 1,34 (d, J = 6,3 Hz). RMN de ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD) δ 42,9 CL/EM = 927,6 (M^{+1}).

35 **Ejemplos 25: Preparación del Compuesto 163.**



Una solución de 2-aliloxi-etanol (20 g, 196 mmol) en piridina (3,48 ml, 43 mmol) se añadió a PBr_3 (7,45 ml, 78,4

mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta. El precipitado blanco se filtró. La fase orgánica se diluyó con éter, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 6,3 g de 3-(2-bromo-etoxi)-propeno con un rendimiento del 85%. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 5,85(m, 1 H), 5,19-5,38 (m, 2 H), 4,15 (d, 2 H), 3,78 (dd, 2 H), 3,48 (dd, 2 H). CL/EM = 165 (M⁺+1), 187 (M⁺+Na)

Una solución de *N*-Boc-L-serina (7 g, 34 mmol) en DMSO (100 ml) se trató con 60% de NaH (1,36 g, 34 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h y se añadió el compuesto 3-(2-bromo-etoxi)-propeno (5,6 g, 34 mmol). Se añadió NaH adicional (1,36 g, 34 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La reacción se enfrió a 0 °C, se diluyó con EtOAc, y se interrumpió lentamente con HCl 1 N a pH = 4. Las dos fases se separaron. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se trató con NaOH 0,3 N y se extrajo con hexano dos veces. La fase acuosa se llevó a un pH = 4 con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró dando 3,75 g de ácido. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 5,9-0 (m, 1 H), 5,19-5,38 (m, 2 H), 4,42 (m, 1 H), 4,15 (dd, 2 H), 3,98 (dd, 2 H), 3,60 (d, 2 H), 3,70 (d, 2 H). CL/EM = 289,9 (M⁺+1)

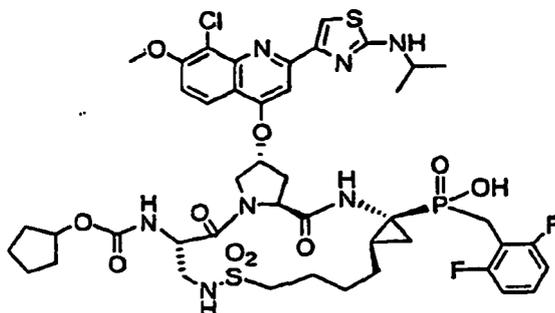
A una solución del intermedio XI (4 g, 5,45 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (32 ml, 129 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 0,5 h, se concentró, se secó al vacío durante 20 minutos dando sal HCl de amina. La sal HCl de amina resultante y el ácido obtenido anteriormente (2,4 g, 8,42 mmol) se disolvieron en DMF (30 ml). Se añadieron HATU (5 g, 13,1 mmol) y NMM (2,8 ml, 26 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante una noche. El producto en bruto se purificó por combiflash dando 3,65 g de tripéptido con un rendimiento del 75%. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,80 (m, 4 H), 7,18 (m, 1 H), 6,89 (m, 2 H), 5,98 (m, 2 H), 5,42-5,02 (m, 5 H), 4,78 (m, 1 H), 4,58 (m, 1 H), 4,20-3,31 (m, 12 H), 2,82 (s, 2 H), 2,58-2,21 (m, 2 H), 1,80 (m, 1 H), 1,42 (s, 9 H), 1,38-1,08 (m, 5 H). ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃): δ 44,89, 44,82. CL/EM = 905,80 (M⁺+1), 928,13 (M⁺+Na)

A una solución de tripéptido (3,65 g, 4 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadió HCl 4 N en 1,4- dioxano (20 ml, 80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 0,5 h, se concentró, se secó al vacío durante 20 minutos, y después se disolvió en EtOAc (50 ml). Se añadió Na₂CO₃ (5,9 g, 48 mmol) en H₂O (25 ml) y se agitó durante 5 minutos. Una solución en THF del cloroformiato de ciclopentilo recién preparado (2,93 g, 19,73 mmol) se añadió. La reacción se completó en 1,5 h. El disolvente se retiró en un rotavapor y el residuo se diluyó con EtOAc. La mezcla se llevó a un pH = 2 con HCl 1 N y las dos fases se separaron. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. Se obtuvo carbamato de ciclopentilo (3,5 g). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,78 (m, 4 H), 7,18 (m 1H). 6,90 (m, 2 H), 6,18-5,85 (m, 2 H), 5,58-4,90 (m, 5 H), 4,78 (m, 1 H), 4,60 (m, 1 H), 4,20-3,25 (m, 13H), 2,81 (s, 2 H), 2,60-2,20 (m, 2 H), 1,9-1,3 (m, 9 H), 1,30-1,05 (m, 5 H) ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃): δ 44,70, 42,66. CL/EM = 917,93 (M⁺+1), 940,98 (M⁺+Na)

El carbamato de ciclopentilo (3,26 g, 3,56 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (450 ml) y se desgasificó con N₂ durante 30 minutos. Se añadió G1 de Grubb (880 mg, 1,07 mmol) y se desgasificó durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante una noche y se enfrió a ta. Se añadió tris(hidroximetil)fosfina (6,7 g, 53,4 mmol) seguido de la adición de TEA (15 ml, 107 mmol) y H₂O (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. Las dos fases se separaron. La fase orgánica se lavó con HCl 0,5 N y salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 2,73 g de tripéptido cíclico.

Una solución de tripéptido cíclico (1,75 g, 1,97 mmol) y el intermedio X (622 mg, 1,78 mmol) en NMP (35 ml) se trató con Cs₂CO₃ (1,24 g, 3,82 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 6 h y después se mantuvo a ta durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O. La fase acuosa se llevó a un pH = 4 con HCl 1 N y se extrajo con MeOH al 5% / EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 2,0 g del intermedio de olefina.

A una solución del intermedio de olefina (487 mg, 0,49 mmol) en CH₃CN (2,5 ml) a 0 °C se le añadió yodotrimetilsilano (0,34 ml, 2,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 30 minutos y después se enfrió a 0 °C. Se añadieron 2,6-lutidina (0,34 ml) y MeOH (2,5 ml) y se agitó durante 10 minutos. El disolvente se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC dando 246 mg del ácido **163**. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,32 (d, J = 11,4 Hz, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 7,67(d, J = 9,3 Hz, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 6,96 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 2 H), 5,85 (s, 1 H), 4,67 (m, 1 H), 4,56 (m, 2 H), 4,47 (s a, 1 H), 4,24 (m, 1 H), 4,17 (s, 3 H), 4,03 (m, 1 H), 3,99-3,46 (m, 10 H), 3,32 (m, 3 H), 2,87 (m, 1 H), 2,61 (m, 1 H), 2,04-1,25 (m, 18 H). ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 42,463. CL/EM = 975,30 (M⁺+1)

Ejemplo 26: Preparación del Compuesto 164.

Una solución de 2,17 g (9,36 mmol) de 2-t-butoxicarbonilamino-3-aminopropanoato de metilo y 1,56 ml (11,19 mmol) de trietilamina en CH₂Cl₂ (20 ml) se agitó a 0 °C a medida que una solución de cloruro de 3-buterioesulfonilo en CH₂Cl₂ (3 ml) se añadía mediante una cánula. Después de 30 min, la mezcla se agitó a ta durante 14 h y se concentró. El residuo viscoso se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con HCl ac. 0,3 M. La fracción acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Las fracciones orgánicas se lavaron con agua (x 1) y salmuera (x 1), se secaron (MgSO₄), y se concentraron. El residuo se purificó por combiflash (120 g columna) usando hexanos y acetato de etilo obteniendo 1,54 g (49%) de la sulfonamida en forma de sólidos de color amarillo claro.

El 3-(3-butenilsulfonamido)-2-t-butoxicarbonilamino-propanoato de metilo (1,54 g, 4,58 mmol) se disolvió en HCl 4 N en dioxano y la solución se agitó a ta durante 1 h y se concentró. Después de secar el residuo a alto vacío durante 20 min, el residuo y trietilamina (1,92 ml, 13,78 mmol) se disolvieron en H₂O (23 ml) y THF (23 ml) y se añadió ciclopentiloxicarboniloxisuccinamida (1,10 g, 4,83 mmol) a la solución. La solución se agitó a ta durante 3,5 h y se concentró hasta la mitad de su volumen antes de la dilución con H₂O (30 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2) y los extractos se lavaron con H₂O (50 ml x 1) y NH₄Cl ac. saturado (50 ml x 1), se secaron (MgSO₄), y se concentraron proporcionando 1,52 g (95%). El éster metílico (1,52 g, 4,36 mmol) y LiOH (522,5 mg, 21,82 mmol) se disolvieron en H₂O (20 ml), metanol (20 ml), y THF (20 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a ta durante 9 h. La solución se concentró para retirar el THF y el metanol, la solución concentrada resultante se diluyó con H₂O (30 ml) y se lavó con acetato de etilo (30 ml x 1). Después de que la fracción acuosa se acidificara con HCl 6 N (5 ml), el producto se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3). Los extractos se lavaron con salmuera (40 ml x 1), se secaron (MgSO₄), y se concentraron obteniendo 1,30 g (89%) del ácido.

El dipéptido **XII** (3,20 g, 4,36 mmol) se disolvió en 16,5 ml de HCl 4 N en dioxano y se agitó a ta durante 1 h. La solución resultante se concentró y se secó al vacío. Una solución del residuo resultante en DMF (7 ml) se añadió a una solución del ácido (1,30 g, 3,89 mmol), HATU (2,22 g, 5,83 mmol), y *N*-metilmorfolina (1,5 ml, 13,64 mmol) en DMF (8 ml) a ta. Después de 2 h, la solución se agitó con solución al 5% de LiCl ac. (60 ml) durante 20 min y la mezcla se diluyó adicionalmente con H₂O (50 ml) antes de la extracción con acetato de etilo (100 ml x 2). Los extractos orgánicos se lavaron con HCl 1 N (100 ml x 1), NaHCO₃ ac. saturado (100 ml x 1), y salmuera (100 ml x 1), se secaron (MgSO₄), y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía combiflash (columna de 120 g) obteniendo 1,31 g (35,5%) del tripéptido.

Una solución del tripéptido (1,30 g, 1,37 mmol) en CH₂Cl₂ (260 ml) se desgasificó durante 30 min y se añadió G1 de Grubb (283 mg, 0,344 mmol) a la solución. La solución se calentó a reflujo durante 5 h en un baño a 45 °C y se añadió catalizador adicional (112 mg, 0,137 mmol) antes de calentar durante 4 h adicionales. A la solución se le añadieron tris(hidroximetil) fosfina (2,98 g, 24 mmol), trietilamina (6,7 ml, 48,07 mmol), y H₂O (55 ml). La mezcla resultante se agitó en un baño a 50 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con H₂O (200 ml) y NH₄Cl ac. saturado (200 ml) y las dos fases se separaron. La fracción acuosa se extrajo adicionalmente con CH₂Cl₂ (100 ml x 2). Las fracciones orgánicas se lavaron con H₂O (250 ml x 1), se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía combiflash obteniendo 456 mg (36%) del producto principal.

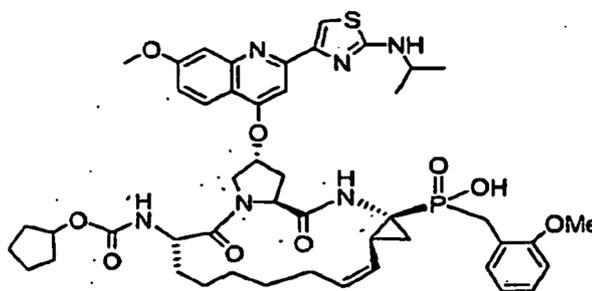
El producto obtenido (456 mg, 0,495 mmol) se disolvió en NMP (5 ml) y se añadieron 8-cloro-2-(2-isopropilamino-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinolin-4-ol (173 mg, 0,495 mmol) y Cs₂CO₃ (323 mg, 0,991 mmol) a la solución. La mezcla resultante se agitó en un baño a 70 °C durante 16 h y se diluyó con acetato de etilo (25 ml) antes de agitarla con solución al 5% de LiCl ac. (20 ml) durante 30 min. Después de que las dos fases se separaran, la fracción acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 1). Las fracciones orgánicas se lavaron con E₂O (xl), se secaron (MgSO₄), y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía combiflash usando CH₂Cl₂ y metanol obteniendo 259 mg del producto con algunas impurezas.

Una mezcla del producto impuro (286 mg, .250 mmol), tosilhidrazida (350 mg, 1,88 mmol), y acetato sódico (308 mg, 3,75 mmol) en DME (2,5 ml) y H₂O (0,25 ml) se calentó a reflujo en un baño a 95 °C durante 3 h. Se añadieron tosilhidrazida (350 mg, 1,88 mmol), y acetato sódico (308 mg, 3,75 mmol) adicionales a la mezcla y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con H₂O (50 ml) y NaHCO₃ ac. saturado (50 ml), y se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 2). Los extractos se lavaron con H₂O (x 1), se secaron (MgSO₄), y se concentraron. El

residuo se purificó por cromatografía combiflash en fase inversa (columna de 43 g) usando H₂O y acetonitrilo con TFA al 0,05%. Las fracciones combinadas se concentraron para retirar el acetonitrilo, y el producto se extrajo con acetato de etilo (x 2) de la solución ac. resultante diluida con NaHCO₃ ac. saturado obteniendo 135 mg del producto con algunas impurezas.

5 Una solución del producto impuro (135 mg, 0,130 mmol) y 2,6-lutidina (0,19 ml, 1,63 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se agitó a 0 °C a medida que se añadía TMSI (0,18 ml, 1,27 mmol). Después de que la mezcla se agitara a ta durante 2 h, se añadió metanol (2 ml) y la solución se agitó durante 1 h a ta. La solución se concentró y el residuo se purificó por HPLC en fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron y se liofilizaron obteniendo 74,6 mg (51%) en forma de sal TFA. RMN de ¹H(300 MHz, CD₃OD): δ 8,26 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 8,24 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,24 (quint ap., 1H, J = 7,2 Hz), 6,92 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 5,83 (a, 1 H), 4,67-4,79 (m, 2 H), 4,74 (dd, 1 H), 4,40 (a, 1 H), 4,21 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 4,15 (s, 3 H), 3,99 (sept., 1H, J = 6,3 Hz), 3,07-3,54 (m, 6 H), 2,89 (dd, 1H, J = 12,9 y 6,9 Hz), 2,44-2,59 (m, 1 H), 1,92-2,26 (m, 3 H), 1,15-1,81 (m, 16H), 1,38 (d, 6 H, J = 6,3 Hz). ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 40,177, ¹⁹F (282 MHz, CD₃OD): δ -77,³¹1 (sal CF₃COOH), -114,754. CL/EM = 1008 (M⁺+1)

15 Ejemplo 27: Preparación del Compuesto 165.



Etapa 1. A una solución amarilla de VIII (477 mg, 1,30 mmol) y éster etílico del ácido (1-amino-2-yinil-ciclopropil)-(2-metoxi-bencil)-fosfínico (Ejemplo de Referencia 1) (274 mg, 0,93 mmol) en tolueno (4,5 ml) se le añadió una solución de 2-etil-hexanoato sódico (77 mg, 0,46 mmol) en H₂O (4,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 22 h. Se añadió 2-etil-hexanoato adicional (100 mg), se agitó durante 22 h a 70 °C y se enfrió a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NH₄Cl saturado (2 x), NaHCO₃ saturado (2 x) y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna dando 468 mg de alcohol. CL/EM = 661,9 (M⁺+1), 683,9 (M⁺+Na)

Etapa 2. El alcohol (468 mg, 0,71 mmol) y DABCO (255 mg, 2,27 mmol) se disolvieron en tolueno (3,5 ml). Una solución en tolueno (3,5 ml) de cloruro de brosilato (580 mg, 2,27 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se interrumpió con NaHCO₃ saturado. Las dos fases se separaron y la fase orgánica se lavó con HCl 0,5 N y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 402 mg de brosilato con un rendimiento del 49%. RMN de ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃) δ 46,5, 44,1. CL/EM = 881,4 (M⁺+1), 903,8 (M⁺+Na)

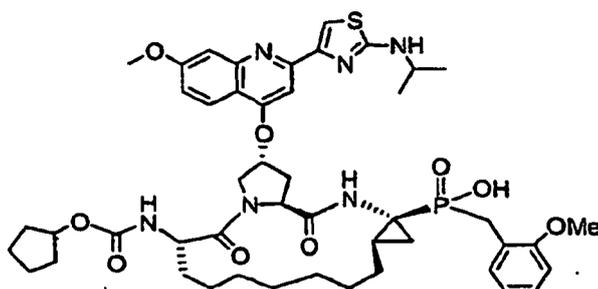
Etapa 3. A una solución de brosilato (402 mg, 0,46 mmol) en CH₂Cl₂ (3,4 ml) se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (3,4 ml, 17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h, se concentró, se secó al vacío durante una noche, y después se disolvió en THF (3,4 ml). El cloroforniato de ciclopentilo recién preparado (2,33 mmol) en THF (4,6 ml) se añadió. TEA (0,32 ml, 2,28 mmol) se añadió a la mezcla de reacción. La reacción se completó en 1 h. La reacción se interrumpió añadiendo NH₄Cl saturado y se diluyó con EtOAc. Las dos fases se separaron. Las fases orgánicas se lavaron con NH₄Cl saturado y salmuera, se secaron con Na₂SO₄, y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna dando 349 mg de carbamato de ciclopentilo con un rendimiento del 86%. RMN de ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃) δ 46,4, 44,1. CL/EM = 893,8 (M⁺+1), 915,6 (M⁺+Na)

Etapa 4. El carbamato de ciclopentilo (349 mg, 0,39 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (28 ml) y se desgasificó con N₂ durante 20 minutos. Se añadió G1 de Grubb (80 mg, 0,10 mmol) y se desgasificó durante 20 minutos adicionales. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 6,5 h. Se añadió G1 de Grubb adicional (40 mg) y se calentó a 60 °C durante 8 h. Se añadió más G1 de Grubb (40 mg), se agitó a 50 °C durante 5 h, y se enfrió a ta. Se añadió tris(hidroximetil)fosfina (1,21 g) seguido de la adición de TEA (2,7 ml) y H₂O (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 6 h y después a t.a. durante una noche. Las dos fases se separaron. La fase orgánica se lavó con HCl 0,5 N y salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 210 mg del compuesto de olefina con un rendimiento del 62%. CL/EM = 865,5 (M⁺+1), 887,5 (M⁺+Na)

Etapa 5. Una solución del compuesto de olefina (210 mg, 0,24 mmol) y 2-(2-isopropilamino-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinolin-4-ol (77 mg, 0,24 mmol) en NMP (2,4 ml) se trató con Cs₂CO₃ (79 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 6 h y después se enfrió a ta durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con LiCl al 5% y salmuera, se secó

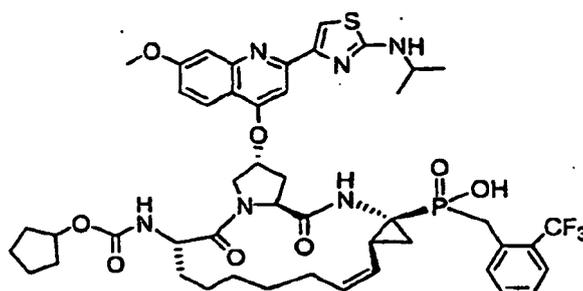
con Na₂SO₄, y se concentró. El producto en bruto (229 mg, 0,24 mmol) se disolvió en CH₃CN (3 ml), se añadió 2,6-lutidina a 0 °C, seguido de yodotrimetilsilano (0,52 ml, 3,65 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ta, se agitó durante 3 h, y se enfrió a 0 °C. Se añadió 2,6-lutidina (0,2 ml) seguido de la adición de MeOH (2,5 ml) y se calentó a ta. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC dando 98 mg del producto **165** con un rendimiento del 44%. RMN de ¹H. (300 MHz, CD₃OD) δ 8,13 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,55 (s, 2 H), 7,09 (m, 2 H), 7,00 (m, 1 H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,67 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 5,63 (s, 1 H), 5,45 (c, J = 9 Hz, 1 H), 5,08 (t, J = 9,9 Hz, 1 H), 4,7 (d, J = 12 Hz, 1 H), 4,55 (t, J = 9,3 Hz, 1 H), 4,24 (s, 1 H), 3,99 (m, 2 H), 3,89 (dd, J = 2,4, 11,7 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,62 (s, 3 H), 3,29 (t, J = 15 Hz, 1 H), 3,10 (t, J = 15 Hz 1H), 2,6 (dd, J = 7,5, 14,1 Hz, 1 H), 2,6 (m, 1 H), 2,42 (ddd, J = 3,6, 9,6, 13,5 Hz, 1 H), 2,05 (m, 1 H), 1,64 (m, 2 H), 1,22-1,46 (m a, 17 H), 1,16 (d, J = 6,5 Hz, 6 H).
 10 RMN de ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD) δ 43,4
 CL/EM = 914,6 (M⁺+1)

Ejemplo 28: Preparación del Compuesto 166.

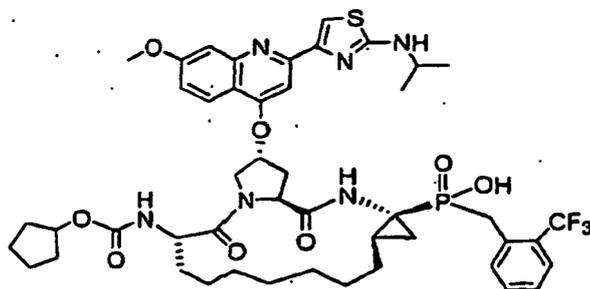


A una solución de 165 (887 mg, 0,97 mmol) en DME (87 ml) / H₂O (8,7 ml) se le añadió p-tosil hidrazida (1,45 g, 7,28 mmol) y NaOAc (1,19 g, 14,57 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 4 h y se enfrió a ta. La mezcla se concentró, se disolvió en CH₂Cl₂, y se lavó con H₂O. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se concentró, y se secó al vacío durante 30 minutos. El residuo se disolvió en DME (60 ml) y H₂O (6 ml). Se añadieron NaOAc (1,19 g, 14,57 mmol) y p-tosilhidrazida (1,45 g, 7,28 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 6 h y se enfrió a ta. La reacción se trató y se purificó por HPLC dando 318 mg del ácido 166 con un rendimiento del 36%. RMN de ¹H(300 MHz, CD₃OD) δ 8,23 (d, J = 9,6 Hz, 1H, 8,18 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,31 (dt, J = 1,8, 7,2 Hz, 1 H), 7,25 (dd, J = 2,1, 9,3 Hz, 1 H), 7,18 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,87 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 5,79 (s, 1 H), 4,8 (d, J = 11,7 Hz, 1 H), 4,69 (t, J = 8,7 Hz, 1 H). 4,47 (s, 1 H), 4,23 (dd, J = 2,7, 10,2 Hz, 1 H), 4,15 (t, J = 6,3 Hz, 1 H), 4,1 (d, J = 11,1 Hz, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,43 (t, J = 15 Hz, 1 H), 3,32 (t, J = 15 Hz, 1 H), 2,76 (dd, J = 8,1, 14,4 Hz, 1 H), 2,49 (ddd, J = 3,6, 9, 13,2 Hz, 1 H), 1,98 (m, 1 H), 1,79 (m, 2 H), 1,34 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 1,2-1,7 (m, 22 H). RMN de ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD) δ 45,5. CL/EM = 915,3 (M⁺+1).

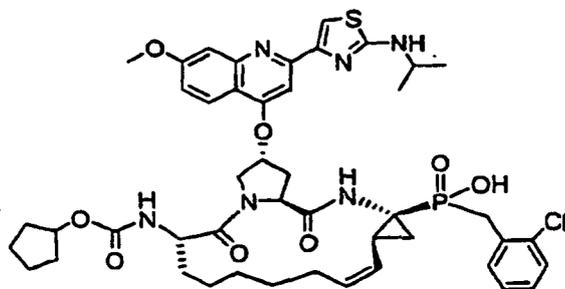
Ejemplo 29: Preparación del Compuesto 167.



El producto (Ejemplo 29) se obtuvo en forma de un sólido amarillo. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,32 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,71 (m, 2 H), 7,67 (m, 2 H), 7,53 (m, 1 H), 7,37 (m, 2 H), 5,86 (s, 1 H), 5,75 (m, 1 H), 5,34 (m, 1 H), 4,73 (m, 1 H), 4,11(m, 3 H), 4,04 (s, 3 H) 3,72 (m, 1 H), 3,38(m, 1 H), 2,80 (m, 3 H), 2,64 (m, 1 H), 2,31 (m, 1 H) 1,80(m, 1 H), 1,65-1,2 (m, 24H); RMN de ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 39,599, CL (ensayo de 6 minutos, t.a.= 3,67 min) EM (954,6, M+1)

Ejemplo 30: Preparación del Compuesto 168.

El producto (Ejemplo 30) se obtuvo en forma de un sólido amarillo. RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,29 (d, $J=9,5$ Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,69 (m, 4 H), 7,56 (m, 1 H), 7,37 (m, 2 H), 5,86 (s, 1 H), 4,80 (m, 1 H), 4,74 (m, 1 H), 4,38 (s, 1 H), 4,11 (m, 3 H), 4,04 (s, 3 H), 3,30-3,62 (m, 3 H), 2,80 (m, 1 H), 2,59 (m, 1 H), 2,01 (m, 1 H), 1,78 (m, 1 H), 1,65-1,2 (m, 26 H). RMN de ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD): δ 41,418 CL (ensayo de 6 minutos, t.a. = 3,65 min) EM (956,5, M+1).

Ejemplo 31: Preparación del Compuesto 169.

A una solución de fosfinato (descrito en el Ejemplo de Referencia 2) (5,0 g, 11,55 mmol) en TFA (31 ml, 416 mmol) a t.a. se le añadió DMS (8,2 ml, 111 mmol) y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en HCl 4 N enfriado con hielo (350 ml) y se extrajo con iPrOH / heptano 1 / 1 (420 ml). Las fases orgánicas se lavaron con HCl 4 N (5 x 500 ml). Las fases acuosas combinadas se llevaron a pH = 10 en un baño frío. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 x 500 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , y se concentraron dando 2,9 g de amina con un rendimiento del 84%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 7,58 (m, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 7,18 (m, 2 H), 5,96 (m, 1 H), 5,60 (m, 1 H), 5,19 (m, 2 H), 5,09 (m, 1 H), 4,03 (m, 2 H), 3,44 (m, 2 H), 1,83 (m, 1 H), 1,32 (m, 3 H), 1,19 (m, 2 H). ^{31}P RMN (121,4 MHz, CDCl_3): δ 49,684, 47,512

A una solución amarilla de VIII (3,5 g, 9,56 mmol) y amina (2,2 g, 7,36 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadió una solución de hexanoato sódico (1,83 g, 11,04 mmol) en H_2O (60 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 40 h y se enfrió a t.a. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO_3 saturado, HCl 0,5 N y salmuera, se secó con Na_2SO_4 , y se concentró. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 4,4 g de alcohol con un rendimiento del 69%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,48 (m, 1 H), 7,36 (m, 1 H), 7,18 (m, 2 H), 6,07 (m, 1 H), 5,78 (m, 2 H), 5,50 (m, 1 H), 5,30 (m, 1 H), 5,17 (m, 1 H), 4,67 (d, 1 H), 4,48 (m, 2 H), 4,33 (m, 2 H), 4,12 (m, 2 H), 3,83 (m, 2 H), 3,65 (m, 2 H), 3,32 (m, 3 H), 2,24 (m, 3 H), 2,04 (m, 4 H), 1,80 (m, 2 H), 1,63 (m, 1 H), 1,51 (m, 2 H), 1,42 (m, 9 H), 1,25 (m, 3 H). RMN de ^{31}P (121,4 MHz, CDCl_3): δ 45,191, 43,161 diastereómeros.

El alcohol (1,4 g, 2,1 mmol) y DABCO (750 mg, 6,7 mmol) se disolvieron en tolueno (20 ml). Una solución en tolueno de cloruro de brosilato (1,7 g, 6,7 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se interrumpió con NaHCO_3 saturado. Las dos fases se separaron y la fase orgánica se lavó con HCl 0,5 N y salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 1,3 g de brosilato con un rendimiento del 70%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,74 (m, 4 H), 7,48 (m, 1 H), 7,36 (m, 1 H), 7,18 (m, 2 H), 6,07 (m, 1 H), 5,78 (m, 2 H), 5,25 (m, 1 H), 5,17 (m, 1 H), 4,98 (m, 1 H), 4,57 (d, 1 H), 4,48 (m, 2 H), 4,33 (m, 2 H), 4,12 (m, 2 H), 3,83 (m, 2 H), 3,65 (m, 2 H), 3,32 (m, 3 H), 2,24 (m, 3 H), 2,04 (m, 4 H), 1,80 (m, 2 H), 1,63 (m, 1 H), 1,51 (m, 2 H), 1,42 (m, 9 H), 1,25 (m, 3 H). RMN de ^{31}P (121,4 MHz, CDCl_3): δ 46,216, 43,654 diastereómeros.

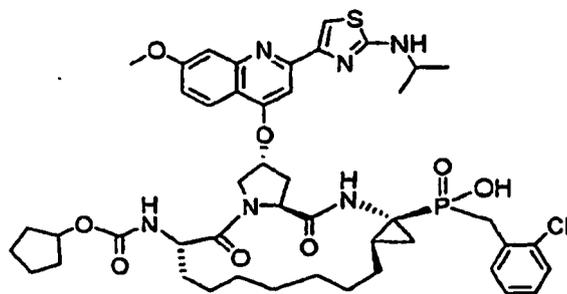
El brosilato (1,48 g, 1,61 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (200 ml) y se desgasificó con N_2 durante 20 minutos. Se añadió G1 de Grubb (413 mg, 0,5 mmol) y se desgasificó durante 20 minutos adicionales. La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante una noche y se enfrió a t.a. Se añadió tris(hidroximetil)fosfina (3,4 g, 27,4 mmol) seguido de la adición de TEA (8 ml, 50 mmol) y H_2O (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 4 h y después a t.a. durante una noche. Las dos fases se separaron. La fase orgánica se lavó con HCl 0,5 N y salmuera, se secó con

Na₂SO₄, y se concentró. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 907 mg de fosfinato cíclico. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,76 (m, 4 H), 7,40 (m, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 7,12 (m, 2 H), 5,78 (m, 1 H), 5,60 (m, 1 H), 5,40 (m, 1 H), 5,07 (m, 1 H), 4,90 (m, 1 H), 4,37 (m, 3 H), 3,83 (m, 2 H), 3,75 (m, 2 H), 3,51 (m, 1 H) 3,22 (m, 2 H), 2,24 (m, 3 H), 2,04 (m, 4 H), 1,80 (m, 2 H), 1,63 (m, 2 H), 1,51 (m, 2 H), 1,42 (m, 9 H), 1,25 (m, 3 H). RMN de ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃): δ 45,216, 44,153 diastereómeros.

Una solución de fosfinato cíclico (857 mg, 1,0 mmol) y fenol (316 mg, 1,0 mmol) en NMP (10 ml) se trató con Cs₂CO₃ (651,6 mg, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante una noche y después se enfrió a ta. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O. La fase acuosa se llevó a un pH = 4 con HCl 1 N y se extrajo con MeOH al 5% / EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 670 mg de producto deseado. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,37 (m, 2 H), 7,15 (m, 2 H), 7,02 (m, 2 H), 5,69 (m, 1 H), 5,40 (m, 1 H), 5,35 (m, 1 H), 5,28 (m, 1 H), 4,82 (m, 1 H), 4,69 (m, 2 H), 4,39 (m, 1 H), 4,18 (m, 4 H), 3,98 (s, 3 H), 3,90 (m, 2 H), 3,80 (m, 2 H), 3,42 (m, 1 H), 3,23 (m, 1 H), 2,71 (m, 1 H), 2,40 (m, 3 H) 2,02 (m, 2 H), 1,76 (m, 2 H), 1,36 (m, 9 H), 1,30 (m, 6 H), 1,15 (m, 3 H). RMN de ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃): δ 45,152, 44,291 diastereómeros.

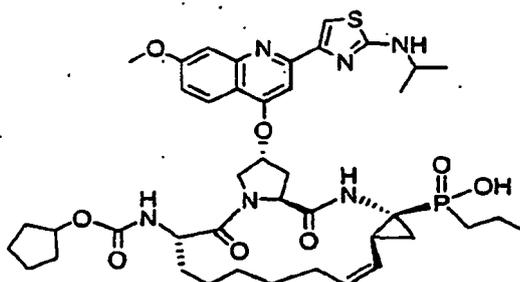
A una solución del producto obtenido anteriormente (670 mg, 0,72 mmol) en CH₃CN (2 ml) a 0 °C se le añadió yodotrimetilsilano (717 mg, 3,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min. Se añadieron 2,6-lutidina (1 ml) y MeOH (1 ml), se agitó durante 20 min, se concentró al vacío, y se secó durante 20 minutos dando un ácido en bruto. El ciclopentanol (308 mg, 3,58 mmol) se disolvió en THF (7,8 ml) y se añadió fosgeno (3,2 ml, 6,09 mmol) en tolueno. La reacción se agitó durante 1 h y se concentró hasta la mitad de su volumen para retirar el fosgeno. El ácido en bruto se disolvió en CH₃CN (20 ml). Se añadió Na₂CO₃ (1,1 g, 8,64 mmol) en H₂O (10 ml) y se agitó durante 5 minutos. La solución en THF del clorofornato de ciclopentilo recién preparado se añadió. La reacción se completó en 1 h y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se añadió HCl 1,0 N para ajustar el pH = 2. Las dos fases se separaron y la fase orgánica se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC dando el producto 169. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,89 (s, 1 H), 8,34 (d, J = 9,5 Hz, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 7,76 (m, 2 H), 7,39 (m, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 7,21 (m, 2 H), 5,83 (s, 1 H), 5,70 (m, 1 H), 5,31 (m, 1 H), 4,73 (m, 1 H), 4,40 (m, 1 H), 4,16 (m, 2 H), 4,02 (m, 4 H), 3,72 (m, 1 H), 3,38 (m, 2 H), 2,81 (m, 1 H), 2,62 (m, 1 H), 2,29 (m, 1 H) 1,95-1,37 (m, 21H), 1,34 (m, 6 H). RMN de ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 41,998 CL/EM = 919 (M⁺+1)

Ejemplo 32: Preparación del Compuesto 170.



A una solución de 169 (50 mg, 0,05 mmol) en DME (1 ml) / H₂O (0,1 ml) se le añadió p-tosil hidrazida (76 mg, 0,41 mmol) y NaOAc (66 mg, 0,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 1,5 h y se enfrió a ta. Se añadieron unas pocas gotas de HCl 3 N para ajustar el pH = 2. El producto en bruto se purificó por HPLC dando 25 mg del ácido 170. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,89 (s, 1 H), 8,30 (d, J = 9,4 Hz, 2 H), 8,16 (s, 2 H), 7,75 (m, 3 H), 7,41 (m, 4 H), 7,22 (m, 3 H), 5,84 (s, 1 H), 4,74 (m, 2 H), 4,42 (m, 1 H), 4,18 (m, 2 H), 4,07 (m, 4 H), 3,52 (m, 1 H), 3,31 (m, 2 H), 2,77 (m, 1 H), 2,52 (m, 1 H), 2,00 (m, 1 H), 1,81 (m, 1 H), 1,58 (m, 21 H), 1,35 (m, 6 H). RMN de ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 44,041 CL/EM = 921 (M⁺+ 1)

Ejemplo 33: Preparación del Compuesto 171.



Etapa 1. Una solución del éster 1-terc-butílico del ácido 4-hidroxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (460 mg, 1,99 mmol) y

- Et₃N (417 μ l, 2,99 mmol) en THF (13 ml) se agitó a -43 °C a medida que se añadía cloroformiato de etilo (209 μ l, 2,19 mmol). La mezcla se agitó entre -40 °C y -25 °C durante 30 minutos. A esta mezcla se le añadió gota a gota una solución de éster dietílico del ácido (1-amino-2-vinil-ciclopropil)-fosfónico (480 mg, 2,19 mmol) en THF (13 ml) mientras la temperatura interna se mantenía por debajo de -35 °C. La solución se dejó calentar a ta y se interrumpió con H₂O. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Los lavados orgánico combinados se extrajeron después con salmuera, HCl 1 N (2 x) y después con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄. El producto en bruto (760 mg, 88%) se usó sin purificación adicional. CL/EM = 433 (M⁺+1), 454,9 (M⁺+Na)
- 5
- Etapa 2. A una solución del éster (760 mg, 1,75 mmol) en CH₂Cl₂ (4,40 ml) se le añadió HCl 4 N/Dioxano (4,40 ml, 17,5 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h. La reacción se concentró y el residuo se secó al vacío durante 2 h. La amina bruta se usó sin purificación adicional. CL/EM = 333,3 (M⁺ base libre +1), 454,9 (M⁺ base libre +Na)
- 10
- Etapa 3. A una solución de la amina (644 mg, 1,75 mmol), ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-non-8-enoico y HATU (665 mg, 1,75 mmol) en CH₂Cl₂ (13,125 ml) y DMF (4,375 ml) se le añadió N-metil-morfolina (524 μ l, 4,77 mmol). La reacción se agitó a ta durante 30 min. La reacción se interrumpió con LiCl al 5% (20 ml), y la mezcla se agitó hasta que las dos fases se separaron. Después de que la mezcla se extrajera con EtOAc (75 ml) la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, y después se secaron sobre MgSO₄. El filtrado se concentró y el residuo se purificó usando cromatografía en columna obteniendo tripéptido (440 mg, 43%). RMN de ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃): δ 22,3. CL/EM = 586,0 (M⁺+1), 607,9 (M⁺+Na).
- 15
- Etapa 4. Una solución de tripéptido (2,4 g, 4,10 mmol) en CH₂Cl₂, que se había desgasificado burbujeando N₂ a través de la misma durante 20 min, y catalizador G1 de Grubb (844 mg, 1,025 mmol) se calentó a 40 °C. Después de que la reacción se hubiera agitado a 40 °C durante 4 h, se añadió catalizador G1 de Grubb adicional (150 mg, 0,18 mmol) y la solución continuó agitándose a 40 °C durante una noche. Se añadió catalizador G1 de Grubb adicional (132 mg, 0,16 mmol) y la solución se calentó a reflujo en un baño de aceite a 50 °C. Después de 4 h, se añadió tris-(hidroximetil)fosfina (8,48 g, 68,34 mmol) y la solución se agitó durante 10 minutos antes de añadir Et₃N (19 ml, 136 mmol), seguido de H₂O (20 ml). Después de que la mezcla se agitara en atmósfera de N₂ a 50 °C durante 2 h, se añadió otra porción de H₂O (10 ml) y la mezcla se calentó 4 h adicionales a 50 °C y después se agitó durante una noche a ta. La fase acuosa se retiró y la fase orgánica se lavó con H₂O, HCl 0,5 N, y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se secó después sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna para producir olefina (1,85 g, 81%). RMN de ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃): δ 22,160. CL/EM = 558,0 (M⁺+1), 579,8 (M⁺+Na).
- 20
- 25
- 30
- Etapa 5. Una solución de olefina (1,85 g, 3,32 mmol) y yoduro sódico (4,98 g, 33,2 mmol) en piridina (33,2 ml) se calentó a 105 °C durante 10 h. La reacción estuvo entonces a ta durante 2 días. Se añadió yoduro sódico adicional (1,50 g, 10,0 mmol) y la solución se calentó a 105 °C durante 2 h. Después, la reacción se enfrió a ta.
- 35
- A esta solución se le añadió 4-di(metilamino)piridina (41 mg, 0,33 mmol) y anhídrido acético (4,10 ml, 43,16 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h, y después se congeló durante una noche. La solución se descongeló y se añadió EtOAc. Se añadió NaHCO₃ saturado para ajustar el pH a 7-8, y después las fases se separaron. La fase orgánica se extrajo con H₂O y las fases acuosas combinadas se acidificaron a pH 1-2 con HCl 1 N. Las fases acuosas se extrajeron con 200 ml de acetato de etilo (4x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron. El residuo se purificó usando HPLC de fase inversa dando monoácido (1,15 g, 61%) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃): δ 21,3, 20,9. CL/EM = 571,8 (M⁺+1).
- 40
- Etapa 6. A una solución de cloruro de oxalilo (589 μ l, 6,75 mmol) en tolueno (16,9 ml), se le añadió gota a gota dimetilformamida (26 μ l, 0,34 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 10 minutos. El monoácido (965 mg, 1,69 mmol) en tolueno (8 ml) se añadió gota a gota a la solución previa y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a ta. La mezcla se concentró y se puso a alto vacío durante 20 minutos. El residuo se disolvió en THF (16,9 ml) y se enfrió a -35 °C. Se añadió gota a gota cloruro de n-propilmagnesio (845 μ l, 1,69 mmol) y la reacción se agitó a -30 °C durante 30 minutos. Se añadió cloruro de n-propilmagnesio adicional (845 μ l, 1,69 mmol) y la reacción se calentó a -25 °C y se agitó durante 20 minutos. Se añadió cloruro de n-propilmagnesio adicional (845 μ l, 1,69 mmol) y la reacción se agitó a -25 °C durante 20 minutos. Se añadió más cloruro de n-propilmagnesio (845 μ l, 1,69 mmol) y se agitó 15 minutos adicionales a -25 °C. Se realizó una adición final de cloruro de n-propilmagnesio (845 μ l, 1,69 mmol) y la solución se agitó a -30 °C. Se usó NH₄Cl saturado para interrumpir la reacción a -30 °C. La reacción se calentó a ta y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NH₄Cl saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto deseado (468 mg, 46%) se aisló del residuo por cromatografía en columna, en forma de una espuma blanca. CL/EM = 598,0 (M⁺+1), 619,9 (M⁺+Na).
- 45
- 50
- 55
- Etapa 7. A una solución del producto obtenido anteriormente en CH₂Cl₂ (9,8 ml) se le añadió HCl 4 N/Dioxano (4,90 ml, 19,58 mmol) y se agitó durante 1,5 h a ta. La solución se concentró y se secó a alto vacío. El sólido de color blanco se usó sin purificación adicional. CL/EM = 497,8 (M⁺ base libre +1), 519,9 (M⁺ base libre +Na).
- Etapa 8. Una solución de amina en CH₃CN (7,83 ml), H₂O (783 μ l) y Et₃N (273 ml, 1,96 mmol) se agitó durante 5

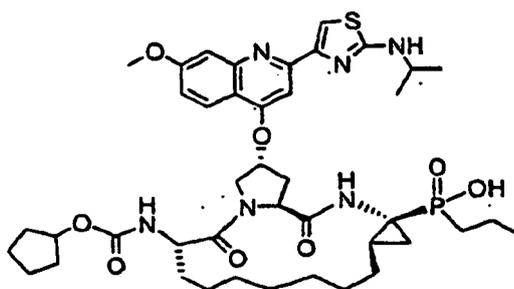
minutos antes de añadir cloroformiato de ciclopentilo (173 μ l, 1,17 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a ta durante 35 minutos y se concentró y se recogió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con NH_4Cl saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El carbamato de ciclopentilo se purificó a partir del residuo por cromatografía en columna (388 mg, 86% en 2 etapas). RMN de ^{31}P (121,4 MHz, CDCl_3): δ 50,2, 49,6, 48,8, 47,9. CL/EM = 609,8 ($\text{M}^+ + 1$), 631,0 ($\text{M}^+ + \text{Na}$).

Etapa 9. Una solución de carbamato de ciclopentilo (388 mg, 0,64 mmol) en THF (9,54 ml) y MeOH (6,36 ml) se agitó a 0 $^\circ\text{C}$ a medida que una solución de LiOH (27 mg, 0,64 mmol) en H_2O (3,16 ml) se añadía gota a gota. Después, la reacción se agitó durante 45 minutos. La reacción se interrumpió con NH_4Cl saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El alcohol resultante se puso a alto vacío y se usó sin purificación adicional.

Etapa 10. A una solución del alcohol (361 mg, 0,64 mmol) y DABCO (200 mg, 1,78 mmol) en tolueno (1,27 ml) se le añadió cloruro de 4-bromobenzenosulfonilo (455 mg, 1,78 mmol) en tolueno (1,27 ml). La reacción se agitó a ta durante 2 h. La reacción se diluyó con tolueno y se interrumpió con Na_2CO_3 1 M. La fase orgánica se extrajo después con Na_2CO_3 1 M, se diluyó con un pequeño volumen de THF y se lavó con HCl 0,5 M. La fase orgánica se lavó después con H_2O , se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El brosilato se purificó a partir del residuo por cromatografía en columna (323 mg, 65%) en forma de una espuma blanca/sólido semicristalino. CL/EM = 685,5 ($\text{M}^+ + 1$).

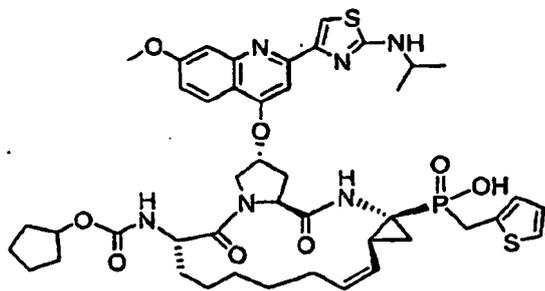
Etapa 11. Una solución de brosilato (100 mg, 0,13 mmol), 2-(2-isopropilamino-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinolin-4-ol (40 mg, 0,13 mmol) y Cs_2CO_3 (42 mg, 0,13 mmol) en 1-metil-2-pirrolidiona (2 ml) se agitó a 60 $^\circ\text{C}$ durante 10 h, y después durante una noche a ta. La reacción se re-calentó después a 60 $^\circ\text{C}$ y se agitó durante otras 5 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución 1:1 de H_2O y NaHCO_3 saturado y después con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se puso a alto vacío durante una noche. El producto en bruto (110 mg, 0,03 mmol) y 2,6-lutidina (148 μ l, 1,27 mmol) en CH_3CN (2 ml) se agitó a 0 $^\circ\text{C}$ mientras yodotrimetilsilano (181 μ l, 1,27 mmol) se añadía gota a gota. La reacción se agitó a ta durante 3,5 h. Después, la reacción se enfrió a 0 $^\circ\text{C}$ y se añadió 2,6-lutidina (74 μ l, 0,64 mmol) y yodotrimetilsilano (91 μ l, 0,64 mmol) adicionales. La reacción se calentó a ta durante 1 h. La reacción se enfrió a 0 $^\circ\text{C}$ y después se añadió Et_3N (200 μ l) y MeOH (2,5 ml). La reacción se concentró y 171 (47,6 mg, 45%) se aisló a partir del residuo por HPLC en forma de un sólido amarillo. RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,30 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,72 (s, 2 H), 7,27 (dd, J = 2,4, 9,3 Hz, 1 H), 5,79 (s, 1 H), 5,60 (dd, J = 8,1, 17,7 Hz, 1 H), 5,21 (t, J = 9,6 Hz, 1 H), 4,58 (s, 1 H), 4,69 (t, J = 9,3 Hz, 1 H), 4,39 (s, 1 H), 4,04-4,22 (m a, 3 H), 4,01 (s, 3 H), 2,8 (m, 1 H), 2,77 (dd, J = 7,2, 14,4 Hz, 1 H), 2,56 (ddd, J = 4,2, 9,9, 14,1 Hz, 1 H), 2,20 (m, 1 H), 1,2-1,9 (m a, 23 H), 1,34 (d, J = 6,3 Hz, 6 H), 1,01 (t, J = 7,5 Hz, 3 H). RMN de ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD) δ 48,2. CL/EM = 836,8 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 34: Preparación del Compuesto 172.



Un recipiente de reacción que contenía una solución de brosilato (40 mg, 0,05 mmol) y Rh al 5%/ Al_2O_3 (12 mg) en EtOAc (2 ml) se evacuó al vacío y la atmósfera se reemplazó con H_2 . Este ciclo de evacuación/re-presurización se repitió 2 veces más. Después, la reacción se agitó en atmósfera de H_2 a ta durante 16 h. La reacción se filtró a través de un lecho de Celite 541 y el filtrado se concentró. El compuesto saturado (22 mg, 55%) se aisló del residuo por cromatografía en columna en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^{31}P (121,4 MHz, CDCl_3) δ 54,2, 50,8. CL/EM = 787,5 ($\text{M}^+ + 1$).

El reemplazo y la desprotección como se ha descrito para el Ejemplo 33 dieron el compuesto 172. RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,28 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,74 (s, 2 H), 7,31 (dd, J = 2,1, 9 Hz, 1 H), 5,81 (s, 1 H), 4,81 (d, J = 12 Hz, 1 H), 4,67 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 4,42 (s, 1 H), 4,17 (m, 2 H), 4,02 (dd, J = 2,7, 12,3 Hz, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 2,80 (dd, J = 7,8, 15 Hz, 1 H), 2,49 (ddd, J = 3,9, 9,3, 13,8 Hz, 1 H), 1,25-1,9 (m a, 29 H), 1,34 (d, J = 6,3 Hz, 6 H), 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3 H). RMN de ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD) δ 50,3. CL/EM = 839,3 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 35: Preparación del Compuesto 173.

Una solución del tiofen-2-il-metanol (3,0 ml, 31,7 mmol) en 15 ml de éter se agitó a 0 °C a medida que se añadía PBr₃ durante 5 minutos. Después de 1,5 h a 0 °C, se añadió KOH ac. al 50% (15 ml) y la fase orgánica se separó, se secó sobre gránulos de KOH durante 1 h en un congelador. La solución bruta de 2-bromometil-tiofeno se usó para la siguiente reacción.

Una solución de IV (2,78 g, 8,98 mmol) y DIEA (3,75 ml, 21,53 mmol) en 30 ml de CH₂Cl₂ se agitó a t.a. a medida que se añadía TMSCl (2,55 ml, 20,09 mmol). Después de 30 min, se añadió el bromuro en bruto (16 ml) y la solución se agitó a 40 °C durante 16 h. La solución se concentró y el residuo en agua (50 ml) se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Después de que la fracción orgánica se lavara con agua (50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna combi-flash usando hexano:acetato de etilo como eluyente obteniendo fosfinato (2,191 g, 60%) en forma de una mezcla de dos diastereómeros.

Una solución del fosfinato obtenido anteriormente (2,032 g, 5,01 mmol) en 16 ml de TFA y 4 ml de Me₂S se agitó a t.a. durante 6 h. La solución se concentró a 25 °C y el residuo en acetato de etilo (60 ml) se lavó con NaOH 1 N enfriado con hielo (60 ml x 2) y salmuera (60 ml). Las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (60 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron obteniendo 1,22 g (90%) de amina. A una mezcla de VIII (845 mg, 2,31 mmol) y amina (404,8 mg, 1,49 mmol) en tolueno (2,7 ml) se le añadió 2-etilhexanoato sódico (164 mg, 0,99 mmol) y H₂O (5,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 19 h. Se añadió una cantidad adicional de VIII (150 mg) en tolueno (1 ml) y se agitó a 80 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se inactivó con HCl 1 N (50 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N (40 ml). La fase acuosa se neutralizó con NaOH 2 N (60 ml) antes de la extracción con EtOAc (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (2 x 50 ml) y salmuera (20 ml), se secaron con Na₂SO₄, y se concentraron. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 740,5 mg del alcohol tripeptídico con un rendimiento del 78%.

El alcohol (740,8 mg, 1,16 mmol) y DABCO (209,2 mg, 1,87 mmol) se disolvieron en tolueno (1,1 ml). Una solución de cloruro de brosilato (476,8 mg, 1,87 mmol) en tolueno (0,8 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. La reacción se diluyó con EtOAc (35 ml) y se lavó con Na₂CO₃ 1 N. Las fases orgánicas se lavaron con HCl 1 N (30 ml) y H₂O (2 x 30 ml), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 915,9 mg de brosilato con un rendimiento del 92%.

El brosilato (915,9 mg, 1,07 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (150 ml) y se desgasificó con N₂ durante 20 minutos. Se añadió G1 de Grubb (221,2 mg, 0,27 mmol) y se desgasificó durante 20 minutos adicionales. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante una noche y se enfrió a ta. Se añadió tris(hidroximetil)fosfina (1,67 g, 3,45 mmol) seguido de la adición de TEA (3,75 ml, 26,9 mmol) y H₂O (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. Las dos fases se separaron. La fase orgánica se lavó con H₂O, HCl 0,5 N y NaHCO₃ saturado, se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 753,4 mg de fosfinato cíclico con un rendimiento del 85%.

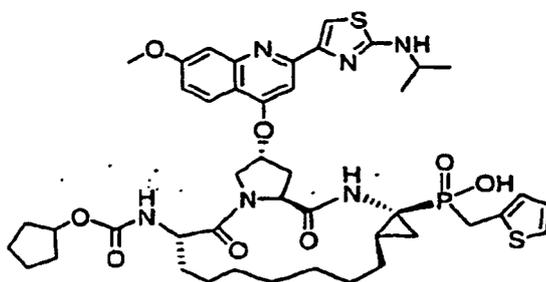
Una solución de fosfinato cíclico (753,4 mg, 0,91 mmol) y 2-(2-isopropilamino-tiazol-4-il)-7-metoxi-qui-nolin-4-ol (301,3 mg, 0,96 mmol) en NMP (10 ml) se trató con Cs₂CO₃ (364,1 mg, 1,12 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 12 h y después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y H₂O (70 ml) y se filtró a través de celite. Las dos fases se separaron. La fase orgánica se lavó con H₂O (70 ml) y NaHCO₃ saturado (2 x 70 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por combi-flash en una columna C18 dando 470,3 mg del compuesto.

A una solución del producto obtenido anteriormente (470,3 mg, 0,52 mmol) en CH₂Cl₂ (3,25 ml) se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (3,25 ml, 13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2,5 h y se concentró. El residuo se trituró con CH₃CN y se concentró. El residuo se secó al vacío durante 20 minutos dando sal HCl de amina bruta. La sal HCl de amina bruta resultante se disolvió en CH₃CN (5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió Na₂CO₃ (360 mg, 3,4 mmol) en H₂O (5 ml) y se agitó durante 5 minutos. Una solución del cloroformiato de ciclopentilo recién preparado en CH₃CN (5 ml, 2,64 mmol) se añadió. La reacción se completó en 1 h y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc

(40 ml) y se lavó con H₂O (40 ml) y salmuera (20 ml). Las fases acuosas se extrajeron con EtOAc (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC dando 286,9 mg de producto de carbarmato de ciclopentanilo con un rendimiento del 60%.

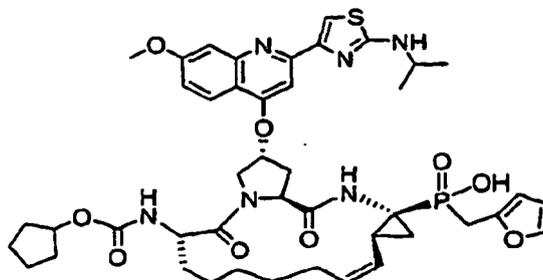
5 Una solución de carbarmato de ciclopentanilo (87,9 mg, 0,096 mmol) y 2,6-lutidina (0,07 ml, 0,6 mmol) en CH₃CN (3 ml) se agitó a 0 °C a medida que se añadía yodotrimetilsilano (0,07 ml, 0,49 mmol). La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 3,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron yodotrimetilsilano (0,01 ml) y 2,6-lutidina (0,01 ml) adicionales. La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. Se añadió MeOH (1 ml) y se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC dando 71,2 mg de 173 con un rendimiento del 74%. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,29 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 8,19 (s, 1 H), 7,70 (s, 2 H), 7,20-7,28 (m, 2 H), 6,91-6,97 (m, 2 H), 5,79 (a, 1 H), 5,65 (c ap., 1H, J = ~9 Hz), 5,23 (t, 1H, J = ~9 Hz), 4,88 (d, 1H, J = 12 Hz), 4,71 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 4,42 (a, 1 H), 4,11-4,24 (m, 2 H), 4,06 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 3,99 (s, 3 H), 3,64 (t, 1H, J = 15,6 Hz), 3,38 (t, 1H, J = 15,6 Hz), 2,72-2,90 (m, 2 H), 2,55-2,66 (m, 1 H), 2,17-2,30 (m, 1 H), 1,81 (m a, 2 H), 1,17-1,70 (m, 17 H), 1,34 (d, 6 H, J = 6,3 Hz). ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 38,644. CL/EM = 891(M⁺+1)

Ejemplo 36: Preparación del Compuesto 174.



15 Una solución de olefina del Ejemplo 35 (193,6 mg, 0,21 mmol) y p-tosil hidrazida (1,26 g, 4,22 mmol) en THF (8 ml) se calentó a 60 °C a medida que se añadió TEA (0,59 ml, 4,23 mmol) en THF (1 ml) en 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 27 h. Se añadieron hidrazida (1,26 g, 4,22 mmol) y TEA (0,59 ml, 4,23 mmol) adicionales y se agitó durante 24 h a 60 °C. La reacción se enfrió a t.a. y parte del sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por combiflash dando 100,5 mg de una mezcla que contenía el material de partida con el producto deseado. La mezcla resultante se disolvió en THF (5 ml). Se añadieron hidrazida (655,2 mg, 2,20 mmol) y TEA (0,31 ml, 2,22 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por combi-flash dando 68,1 mg de compuesto saturado que se hidrolizó con 2,6-lutidina (0,1 ml, 0,86 mmol) en CH₃CN (3 ml) y CH₂Cl₂ (1,5 ml), se agitó a 0 °C a medida que se añadía yodotrimetilsilano (0,1 ml, 0,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 1,5 h. Se añadió MeOH (1 ml) y se agitó a t.a. durante 0,5 h. La mezcla se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC dando 51,3 mg de ácido 174. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,22 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 8,19 (s, 1 H), 7,69 (s, 2 H), 7,25 (d ap., 2 H, J = 3,8 Hz), 7,01 (a, 1 H), 6,91-6,98 (m, 1H), 5,78 (a, 1 H), 4,80 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 4,67 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 4,45 (a, 1 H), 4,03-0,27 (m, 3 H), 3,98 (s, 3 H), 3,57 (t, 1H, J = 15,6 Hz), 3,44 (t, 1H, J = 15,6 Hz), 2,70-2,82 (m, 1 H), 2,42-2,54 (m, 1 H), 1,08-1,96 (m, 25H), 1,34 (d, 6 H, J = 6,3 Hz). RMN de ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 41,072. CL/EM = 893 (M⁺+1)

Ejemplo 37: Preparación del Compuesto 175.



35 Una solución de la lactona (VIII) (860 mg, 235 mmol), la amina (preparada en el Ejemplo de Referencia 6) (300 mg, 1,18 mmol) y 2-etilhexanoato sódico (60 mg, 0,35 mmol) se agitó en tolueno (10 ml) y H₂O (10 ml) a 80 °C durante 12 h y después a t.a. durante 72 h. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a la solución y se lavó con carbonato sódico saturado (20 ml), HCl 1 M (20 ml) y después con salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó y se concentró.

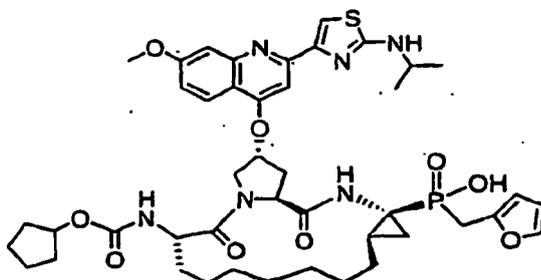
40 A una solución del alcohol diénico resultante (700 mg, 1,13 mmol) y DABCO (200 mg, 1,58 mmol) en tolueno (2 ml) se le añadió cloruro de 4-bromotoluenosulfonilo (400 mg, 1,81 mmol) en tolueno (5 ml). La solución se agitó a t.a. durante 1,5 h después de lo cual la reacción se diluyó con tolueno y se interrumpió con Na₂CO₃ 1 M. La fase

orgánica se lavó con Na₂CO₃ 1 M, se diluyó con acetato de etilo, se lavó de nuevo con HCl 0,5 M y después con H₂O, se secó y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida dando el brosilato deseado. Este dieno (290 mg, 0,35 mmol) se puso en CH₂Cl₂ desgasificado (40 ml) y se añadió catalizador G1 de Grubb (7,1 mg, 0,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 15 h. Se añadió un 5% en moles adicional de catalizador y la solución se continuó agitando a 40 °C durante 1,5 h. Se añadió G1 de Grubb adicional (5% en moles) y la solución se continuó agitando a 40 °C durante 1,5 h. Se añadieron tris(hidroximetil) fosfina (750 g, 1,12 mmol), trietilamina (1,7 ml) y H₂O (25 ml). La solución se agitó 3 h a 40 °C y después a temp. ambiente durante una noche. Después, la solución se lavó con H₂O; la fase orgánica se secó y se concentró. El material en bruto se purificó por HPLC para producir el producto de metátesis deseado (264 mg). Una solución de este brosilato macrocíclico (260 mg, 0,32 mmol), Cs₂CO₃ (104 mg, 0,32 mmol) y aminotiazolquinolina (101 mg, 0,32 mmol) en *N*-metilpirrolidona (3 ml) se calentó a 60 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se inactivó con bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se lavó con bicarbonato solución saturado y salmuera, después se secó y se concentró. El material se purificó por cromatografía en columna proporcionando el producto (128 mg, 42% en 2 etapas).

Una solución de la Boc-amina (128 mg, 0,14 mmol) se agitó en CH₂Cl₂ (1 ml) a medida que se añadía ácido trifluoroacético (500 µl). La solución se agitó a ta durante 1 h. La solución se concentró y formó un azeótropo con tolueno (2 x). El residuo se agitó en THF (1 ml), y se añadieron cloroformiato de ciclopentilo (0,72 mmol), trietilamina (240 µl, 1,73 mmol) en THF (500 µl) y se dejó a temp. ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió con H₂O y acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna dando el carbamato de ciclopentilo (68 mg, 66%).

A una solución de este fosfinato de etilo (68 mg, 0,08 mmol) en CH₃CN (1 ml) se le añadió TMSI (54 µl, 0,38 mmol). Después de 30 minutos, se añadió 2,6-lutidina (500 µl), seguido de metanol. La mezcla de reacción se concentró y formó un azeótropo. El material en bruto se purificó por HPLC dando el Compuesto 175 (15 mg, 23%). RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,31 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,75 (m, 2 H), 7,43 (m, 1 H), 7,36 (m, 1 H), 6,36 (m, 1 H), 6,28 (m, 1 H), 5,85 (m, 1 H), 5,73 (m, 1 H), 5,28 (m, 1 H), 4,73 (m, 1 H), 4,35 (m, 1 H), 4,18 (m, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 2,79 (m, 2 H), 2,60 (m, 1 H), 2,26 (m, 1 H) 1,83 (m, 4 H), 1,59 (m, 9 H), 1,35 (m, 6 H). RMN de ³¹P(121,4 MHz, CD₃OD): 40291; CLEM: 875,39 (M+1).

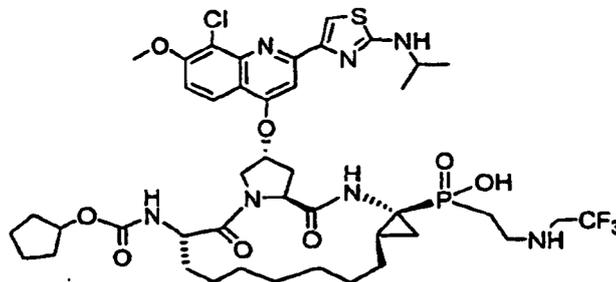
Ejemplo 38: Preparación del Compuesto 176.



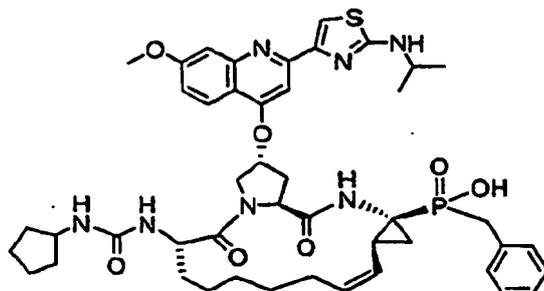
El producto de metátesis del Ejemplo 37 (1,2 g, 1,48 mmol) se recogió en acetato de etilo (15 ml) y se añadió rodio sobre alúmina tipo Degussa (0,6 g, 50% p/p). El recipiente de reacción se evacuó y se puso en una atmósfera de hidrógeno, se agitó a ta durante 5 h. Cuando la reacción se hubo completado, la solución se filtró a través de celite y se concentró proporcionando 1,08 g que se usaron directamente en la siguiente etapa.

Este brosilato (1,08 g, 1,33 mmol), se recogió en *N*-metilpirrolidinona (15 ml) y se añadieron aminotiazolquinolina (0,42 g, 1,33 mmol) y carbonato de cesio (0,43 g, 1,33 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 h, y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando el producto deseado (0,45 g, 38% en dos etapas).

Esta Boc-amina (0,45 g, 0,5 mmol) se recogió en acetonitrilo (5 ml), y se añadió TMSI (0,36 ml, 2,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos (el análisis por CLEM mostró la conversión completa). Se añadió 2,6-lutidina (0,2 ml), seguido de inactivación con metanol, concentración y formación de azeótropo con tolueno (3x20 ml). El residuo se recogió después en acetonitrilo/agua (5 ml cada). Se añadieron carbonato sódico (0,64 g, 6 mmol) y cloroformiato de ciclopentilo (5 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. CLEM mostró la conversión completa y la reacción después se concentró, se filtró, y se purificó por HPLC proporcionando el compuesto **176** (180 mg, 41%). RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,30 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 8,07 (s, 1 H), 7,75 (s, 2 H), 7,43 (m, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 6,37 (m, 1 H), 6,29 (m, 1 H), 5,83 (m, 1 H), 4,79 (m, 1 H), 4,65 (m, 1 H), 4,41 (m, 1 H), 4,18 (m, 3 H), 4,04 (s, 3 H), 2,79 (m, 1 H), 2,51 (m, 1 H), 1,89 (m, 2 H), 1,76 (m, 2 H), 1,42 (m, 24H), 1,34 (d, 6 H, J = 6,7 Hz). RMN de ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 42,676, CLEM: 877,16 (M+1).

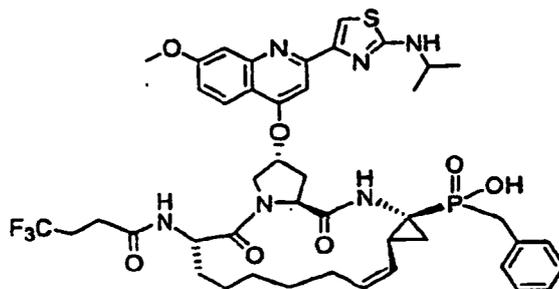
Ejemplo 39: Preparación del Compuesto 180.

5 Siguiendo procedimientos experimentales similares a los descritos para la preparación del compuesto **152**, se preparó el compuesto **180**. RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,65 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 5,84 (s a, 1 H), 4,84 (m, 1 H), 4, 67 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 4,33 (s a, 1 H), 4,17 (m, 1 H), 4,16 (s, 3 H), 4,03 (m, 2 H), 3,47 (m, 2 H), 2,83 (m, 1 H), 2,58 (m, 1 H), 2,0-2,3 (m, 2 H), 1,6-2,0 (m, 2 H), 1,2-1,6 (m, 31 H) : RMN de ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD) δ 38,831; CLEM ($M+1$): 956,2.

Ejemplo 40: Preparación del Compuesto 183.

10 Etapa 1. A una solución del fosfinato protegido con BOC (descrito en el Ejemplo 4, 2,22 g, 2,46 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se le añadió HCl 4 N en 1, 4-dioxano (50 ml, 200 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3,5 h, se concentró se co-evaporó con CH_2Cl_2 , y se secó al vacío dando la amina deseada en forma de un sólido pardo.

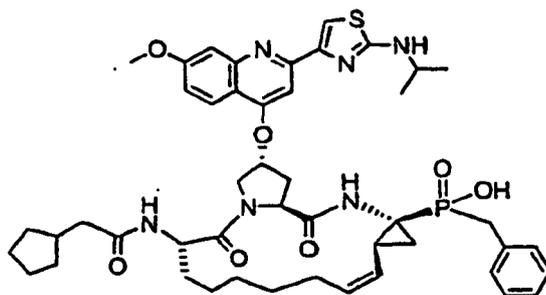
15 Etapa 2. A una solución de la amina obtenida de la etapa 1 (60 mg, 0,075 mmol) en CH_2Cl_2 (0,7 ml) a 0°C se le añadió ciclopentilisocianato 6,8 M en CH_2Cl_2 (0,2 ml, 0,062 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se mantuvo a -20°C en el congelador durante una noche, y se concentró. El residuo se purificó por combiflash dando 50,6 mg del éster intermedio. El éster resultante (50 mg) se disolvió en CH_3CN (2 ml) y se enfrió a 0°C . Se añadió yodotrimetilsilano (0,2 ml). La mezcla de reacción se calentó a ta, se agitó durante 0,5 h, y se enfrió a 0°C . Se añadió TEA (0,5 ml) seguido de la adición de MeOH (2 ml). La mezcla se concentró y se purificó por HPLC dando 11,6 mg del compuesto **183**. RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,35 (d, $J = 9,3$ Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,74(s, 2 H), 7,15-7,42 (m, 6 H), 5,82 (s a, 1 H), 5,68 (dd, $J = 8,6,183$ Hz, 1 H), 5,27 (t, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 4,83 (d, $J = 12,0$ Hz, 1 H), 4,72 (t, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 4,31 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 4,07-4,23 (m, 2 H), 4,03 (s, 3 H), 3,51 (m, 1 H), 3,38 (t, $J = 15,9$ Hz, 1 H), 3,17 (t, $J = 15,9$ Hz, 1 H), 2,79 (m, 1 H), 2,61 (m, 1 H), 2,25 (m, 1 H), 1,2-1,9 (m, 26 H); RMN de ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD): δ 42,114; CL/EM = 884 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 41: Preparación del Compuesto 184.

25 El ácido 4-trifluorobutírico (15,5 mg, 0,11 mmol) y la sal HCl de amina (Ejemplo 40, 70 mg, 0,084 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (1 ml) / DMF (0,5 ml). Se añadieron HATU (47,88 mg, 0,13 mmol) y DIPEA (0,06 ml, 0,34 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró, se re-disolvió en EtOAc, se lavó con LiCl al 5%, NaHCO_3 saturado y salmuera, y se concentró. El producto en bruto se purificó por

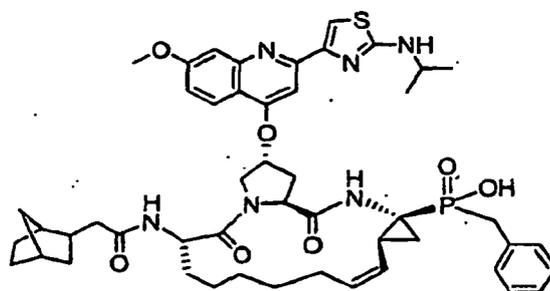
combi-flash dando 33,4 mg del éster intermedio. El éster resultante (33,4 mg, 0,036 mmol) se disolvió en CH₃CN (2 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió yodotrimetilsilano (0,2 ml). La mezcla de reacción se calentó a t.a, se agitó durante 0,5 h, y se enfrió a 0 °C. Se añadió TEA (0,5 ml) seguido de la adición de MeOH (2 ml). La mezcla se concentró y se purificó por HPLC dando 17,7 mg del compuesto 184. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,29 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,75(s, 2 H), 7,15-7,42 (m, 6 H), 5,85 (s a, 1 H), 5,73 (dd, J = 8,6, 18,3 Hz, 1 H), 5,30 (t, J = 9,6 Hz, 1 H), 4,69 (dd, J = 7,5, 9,3 Hz, 1 H), 4,30 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 4,05-4,22 (m, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 3,51 (m, 1 H), 3,39 (t, J = 15,3 Hz, 1 H), 3,18 (t, J = 15,3 Hz, 1 H), 2,81 (m, 2 H), 2,61 (m, 1 H), 2,25 (m, 3 H), 2,02 (m, 2 H), 1,50 (m, 3 H), 1,4-1,6 (m, 8 H), 1,34 (d, J = 6,3 Hz, 6 H); RMN de ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 42,563; CL/EM = 897 (M⁺+1).

Ejemplo 42: Preparación del Compuesto 185.



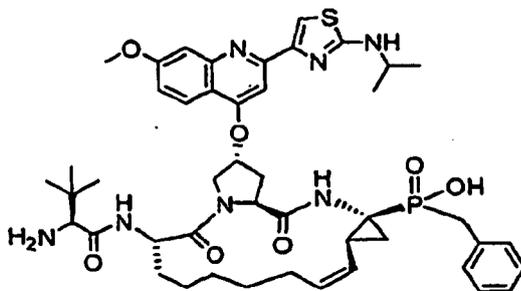
Seguindo procedimientos experimentales similares a los descritos para la preparación del compuesto 184, se preparó el compuesto 185. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,29 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,76(s, 2 H), 7,15-7,38 (m, 6 H), 5,84 (s a, 1 H), 5,73 (dd, J = 8,6, 18,3 Hz, 1 H), 5,29 (t, J = 9,6 Hz, 1 H), 4,94 (d, J = 12,0 Hz, 1 H), 4,69 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 4,36 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 4,07-4,23 (m, 2 H), 4,05 (s, 3 H), 3,38 (t, J = 15,9 Hz, 1 H), 3,18 (t, J = 15,9 Hz, 1 H), 2,82 (m, 2 H), 2,61 (m, 1 H), 2,25 (m, 1 H), 2,02 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 1,85 (m, 3 H), 1,2-1,9 (m, 23 H); RMN de ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 42,453; CL/EM = 883 (M⁺+1).

Ejemplo 43: Preparación del Compuesto 186.



Seguindo procedimientos experimentales similares a los descritos para la preparación del compuesto 184, se preparó el compuesto 186. CL/EM = 909 (M⁺+1).

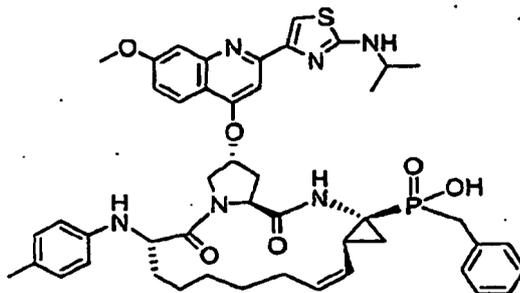
Ejemplo 44: Preparación del Compuesto 187.



A una solución de amina (Ejemplo 42) (130 mg, 0,16 mmol) y Boc-L-terc-leucina (45 mg, 0,20 mmol) se disolvieron en CH₂Cl₂ (2 ml) / DMF (0,5 ml). Se añadieron HATU (93 mg, 0,24 mmol) y DIPEA (0,13 ml, 0,45 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró, se re-disolvió en EtOAc, se lavó con LiCl al 5%, NaHCO₃ saturado y salmuera, y se concentró. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 133 mg del tetrapéptido con un rendimiento del 81%.

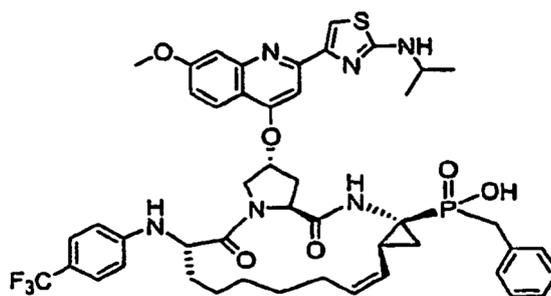
El intermedio tetrapeptídico (133 mg, 0,13 mmol) se disolvió en CH₃CN (2 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió yodotrimetilsilano (0,2 ml). La mezcla de reacción se calentó a ta, se agitó durante 0,5 h, y se enfrió a 0 °C. Se añadió TEA (0,4 ml) seguido de la adición de MeOH (2 ml). La mezcla se concentró y se purificó por HPLC dando 82,6 mg de **187** con un rendimiento del 57%. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,24 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,78(s, 2 H), 7,36 (dd, J = 2,4, 9,0 Hz, 1 H) 7,15-7,38 (m, 5 H), 5,86 (s a, 1 H), 5,78 (dd, J = 8,6, 18,3 Hz, 1 H), 5,33 (t, J = 9,6 Hz, 1 H), 4,86 (d, J = 12,0 Hz, 1 H), 4,67 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 4,54 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 4,1-4,25 (m, 2 H), 4,06 (s, 3 H), 3,47 (s, 1 H), 3,36 (t, J = 15,9 Hz, 1 H), 3,19 (t, J = 15,9 Hz, 1 H), 2,82 (m, 2 H), 2,61 (m, 1 H), 2,32 (m, 1 H), 2,02 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 1,98 (m, 2 H), 1,23-1,7 (m, 8 H), 1,34 (d, J = 6,3 Hz, 6 H), 0,83 (s, 9 H); RMN de ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 42,485; CL/EM = 886 (M⁺+1).

10 **Ejemplo 45: Preparación del Compuesto 188.**

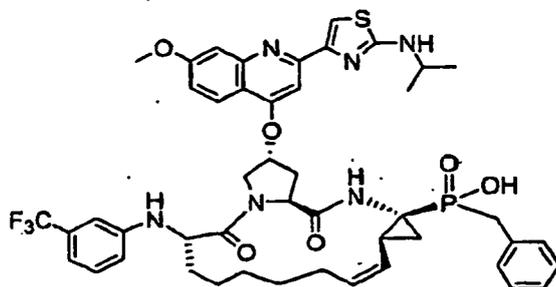


A una mezcla de la amina preparada como se muestra en el Ejemplo 42 (60 mg, 0,075 mmol) y ácido p-tolilborónico (20 mg, 0,15 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) se le añadieron tamices moleculares (150 mg), TEA (0,2 ml), y Cu(OAc)₂ secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó al aire con un tubo de secado durante 18 h, se diluyó con CH₂Cl₂, y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y se purificó por HPLC dando 100 mg del éster intermedio. El éster (100 mg, 0,075 mmol) y 2,6-lutidina (0,09 ml, 0,75 mmol) se disolvieron en CH₃CN (2 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió yodotrimetilsilano (0,05 ml, 0,38 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ta, se agitó durante 1 h, y se enfrió a 0 °C. Se añadió MeOH (0,2 ml) y se calentó a ta. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC dando 4,6 mg de **188** en forma de un sólido amarillo. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,19 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,25-7,35 (m, 6 H), 6,61 (m, 4 H), 5,84 (s a, 1 H), 5,78 (dd, J = 8,6, 18,3 Hz, 1 H), 5,36 (t, J = 9,6 Hz, 1 H), 4,64 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 4,30-4,47 (m, 2 H), 4,10-4,25 (m, 2 H), 4,08 (s, 3 H), 3,39 (t, J = 15,9 Hz, 1 H), 3,18 (t, J = 15,9 Hz, 1 H), 2,75 (m, 1 H), 2,63 (m, 1 H), 2,28 (m, 1 H), 1,98 (s, 3 H), 1,7-2,1 (m, 3 H), 1,2-1,7 (m, 14 H); RMN de ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 42,409; CL/EM = 863 (M⁺+1).

20 **Ejemplo 46: Preparación del Compuesto 189.**

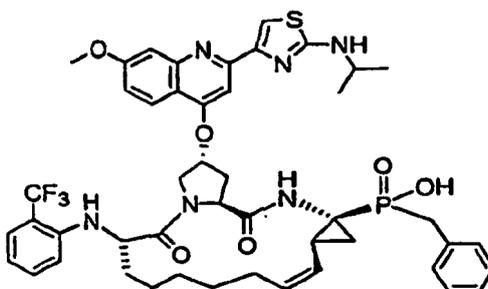


25 Siguiendo procedimientos experimentales similares a los descritos para la preparación del compuesto **184**, se preparó el compuesto **189**. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,20 (s, 1 H) 8,13 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,20-7,3 8 (m, 6 H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 6,50 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 5,94 (s a, 1 H), 5,77 (dd, J = 8,6, 18,3 Hz, 1 H), 5,36 (t, J = 9,6 Hz, 1 H), 4,74 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 4,60 (d, J = 12,3 Hz, 1 H), 4,43 (m, 1 H), 4,10-4,25 (m, 2 H), 4,07 (s, 3 H), 3,36 (t, J = 15,9 Hz, 1 H), 3,20 (t, J = 15,9 Hz, 1 H), 2,63-2,82 (m, 2 H), 2,24 (m, 1 H), 1,7-2,1 (m, 3 H), 1,2-1,7 (m, 14 H); RMN de ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 42,592; CL/EM = 917 (M⁺+1).

Ejemplo 47: Preparación del Compuesto 190.

5

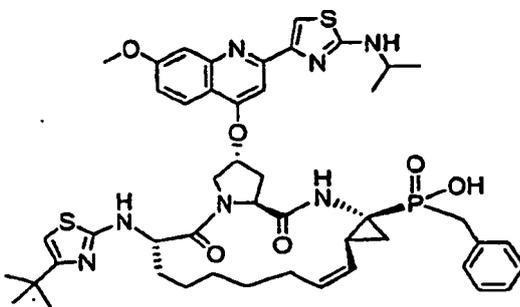
Siguiendo procedimientos experimentales similares a los descritos para la preparación del compuesto **184**, se preparó el compuesto **190**. RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,18 (s, 1 H), 7,99 (d, $J = 9,3$ Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,15-7,33 (m, 6 H), 6,90 (m, 2 H), 6,78 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 6,72 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 5,89 (s a, 1 H), 5,75 (dd, $J = 8,6, 18,3$ Hz, 1 H), 5,34 (t, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 4,72 (t, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 4,49 (s a, 1 H), 4,44 (d, $J = 12,3$ Hz, 1 H), 4,10-4,30 (m, 2 H), 4,07 (s, 3 H), 3,35 (t, $J = 15,9$ Hz, 1 H), 3,19 (t, $J = 15,9$ Hz, 1 H), 2,63-2,82 (m, 2 H), 2,24 (m, 1 H), 1,7-2,1 (m, 3 H), 1,2-1,7 (m, 14 H); RMN de ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD): δ 2,205; CL/EM = 917 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 48: Preparación del Compuesto 191.

10

Siguiendo procedimientos experimentales similares a los descritos para la preparación del compuesto **184**, se preparó el compuesto **191**. RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,16 (s, 1 H), 8,12 (d, $J = 9,3$ Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,15-7,33 (m, 6 H), 7,08 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 6,81 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 6,63 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 5,88 (s a, 1 H), 5,75 (dd, $J = 8,6, 18,3$ Hz, 1 H), 5,40 (t, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 4,78 (t, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 4,64 (m, 1 H), 4,39 (d, $J = 12,3$ Hz, 1 H), 4,10-4,30 (m, 2 H), 4,06 (s, 3 H), 3,35 (t, $J = 15,9$ Hz, 1 H), 3,21 (t, $J = 15,9$ Hz, 1 H), 2,63-2,82 (m, 2 H), 2,24 (m, 1 H), 1,7-2,1 (m, 3 H), 1,2-1,7 (m, 14 H); RMN de ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD): δ 42,896; CL/EM = 917 ($\text{M}^+ + 1$).

15

Ejemplo 49: Preparación del Compuesto 192.

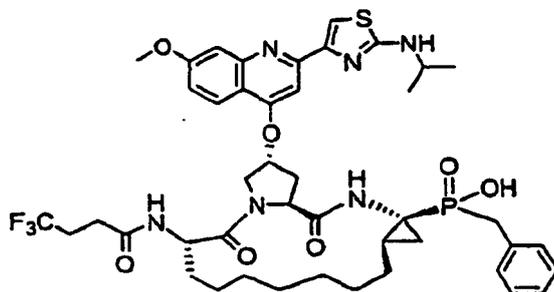
20

A una solución de la amina preparada como en la etapa 1 del Ejemplo 42 (70 mg, 0,087 mmol) en THF (2 ml) se le añadió tiocarbonil diimidazol y se agitó a t.a. durante 1 h. Se añadió amonio 2,0 M en MeOH (1 ml) y se agitó a 50 °C durante 1 h en un vial tapado y se concentró. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (2 ml), la α -bromocetona (35 μl) se añadió, se agitó a 50 °C durante 1 h, y se concentró. El producto en bruto se purificó por combi-flash dando 80 mg del fosfinato. La desprotección con yodotrimetilsilano (0,1 ml) proporcionó **192**. RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,20 (s, 1 H), 8,16 (d, $J = 9,3$ Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,18-7,38 (m, 6 H), 5,95 (s a, 1 H), 5,79 (dd, $J = 8,6, 18,3$ Hz, 1 H), 5,39 (t, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 4,82 (t, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 4,72 (s a, 1 H), 4,44 (d, $J = 12,3$ Hz, 1 H), 4,24 (dd, $J = 12,6, 3,3$ Hz, 1 H), 4,17 (m, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 3,39 (t, $J = 15,9$ Hz, 1 H), 3,18 (t, $J = 15,9$ Hz, 1 H), 2,82 (m, 1 H), 2,61 (m, 1 H), 2,24 (m, 1 H), 1,91 (m, 2 H), 1,65 (m, 1 H), 1,2-1,7 (m, 23 H); RMN de ^{31}P (121,4 MHz,

25

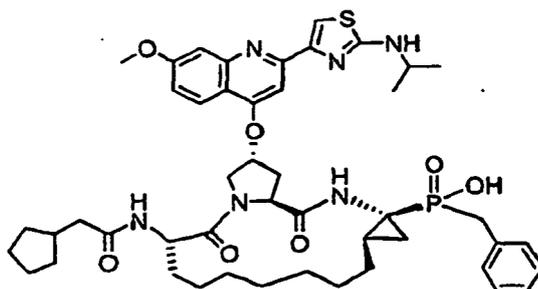
CD₃OD): 542,306.

Ejemplo 50: Preparación del Compuesto 193.



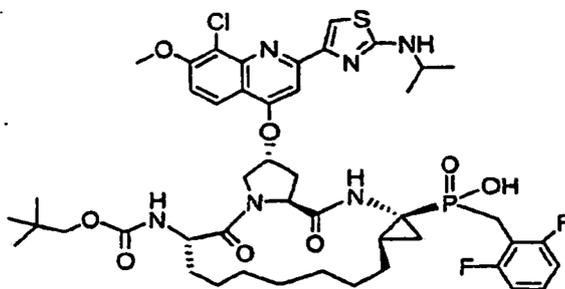
Una mezcla de compuesto **184** (308 mg, 0,305 mmol), tosil hidrazida (425 mg, 2,28 mmol) y acetato sódico (375 mg, 4,58 mmol) en un disolvente mixto de 1,2-dimetoxietano (5,5 ml) y agua (0,6 ml) se agitó a 95 °C durante 3 h. La mezcla de reacción después se concentró hasta un volumen de 3 ml y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC, dando 250 mg (81%) del compuesto **193**. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,27 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,76 (s, 2 H), 7,2-7,4 (m, 6 H), 5,84 (s a, 1 H), 4,83 (d, J = 12,3 Hz, 1 H), 4,65 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 4,39 (m, 1 H), 4,24 (s a, 1 H), 4,04-4,23 (m, 3 H), 4,15 (m, 2 H), 3,39 (t, J = 15,9 Hz, 1 H), 3,28 (t, J = 15,9 Hz, 1 H), 2,78 (m, 1 H), 2,49 (m, 1 H), 2,30 (m, 2 H), 1,7-2,1 (m, 5 H), 1,1-1,7 (m, 19 H); RMN de ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 44,910; CL/EM = 899 (M⁺+1).

Ejemplo 51: Preparación del Compuesto 194.



15 Siguiendo procedimientos experimentales similares a los descritos para la preparación del compuesto **184**, se preparó el compuesto **194**. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,26 (d, J = 9,3 Hz; 1H), 8,18 (s, 1 H), 7,75 (s, 2 H), 7,20-7,35 (m, 6 H), 5,82 (s a, 1 H), 4,84 (d, J = 12,3 Hz, 1 H), 4,64 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 4,44 (m, 1 H), 4,15 (m, 3 H), 4,05 (s, 3 H), 3,34 (t, J = 15,9 Hz, 1 H), 3,22 (t, J = 15,9 Hz, 1 H), 2,77 (m, 1 H), 2,48 (m, 1 H), 2,04 (d, 2 H), 1,7-2,0 (m, 3 H), 1,1-1,7 (m, 26 H), 1,00 (m, 2 H); RMN de ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 44,979; CL/EM = 885 (M⁺+1).

Ejemplo 52: Preparación del Compuesto 195.

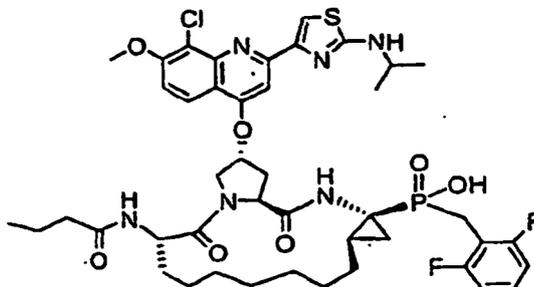


20 El fosfinato macrocíclico totalmente protegido (sintetizado como se ha descrito en el Ejemplo 13 con el grupo protector Boc) se trató con HCl para retirar el grupo protector Boc. La amina resultante se usó para preparar los compuestos 195-200.

25 A una solución de esta amina (34 mg, 0,04 mmol) en EtOAc (2 ml) se le añadió NaHCO₃ saturado (2 ml) y se agitó vigorosamente. Se añadió cloroformato de 2,2-dimetilpropilo (7 pl) y se agitó durante 15 minutos. Las dos fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo seco se disolvió en CH₃CN (1 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió yodotrimetilsilano (0,20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h a 0 °C. Se añadió

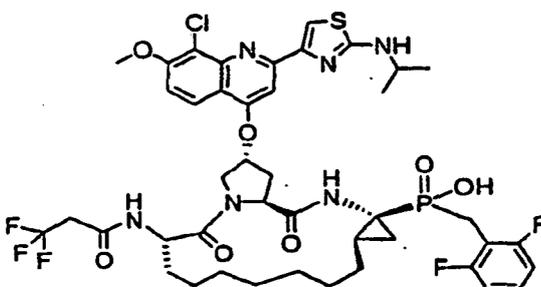
2,6-lutidina (0,6 ml) seguido de la adición de MeOH (3 ml). La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC dando 25,2 mg del compuesto **195**. CL/EM = 959,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 53: Preparación del Compuesto 196.



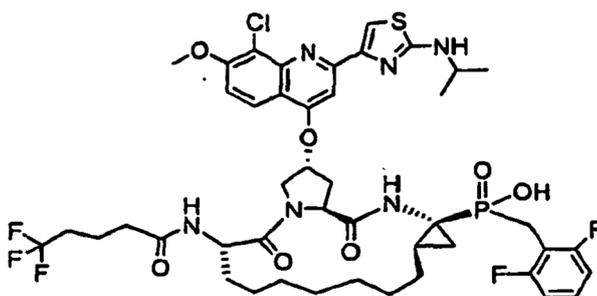
- 5 Siguiendo procedimientos experimentales similares a los descritos para la preparación del compuesto **184**, se preparó el compuesto **196**. CL/EM = 915,2 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 54: Preparación del Compuesto 197.

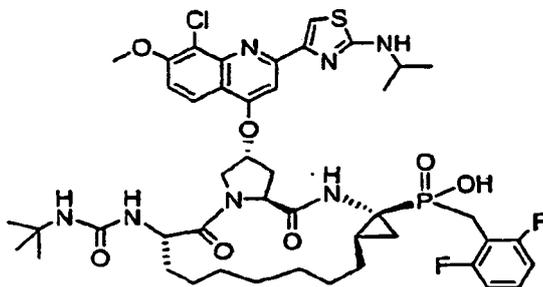


- 10 Siguiendo procedimientos experimentales similares a los descritos para la preparación del compuesto **184**, se preparó el compuesto **197**. CL/EM = 955,1 ($M^+ + 1$).

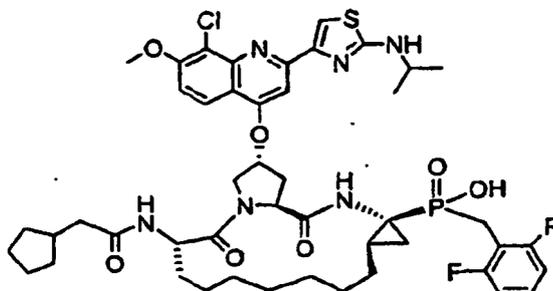
Ejemplo 55: Preparación del Compuesto 198.



Siguiendo procedimientos experimentales similares a los descritos para la preparación del compuesto **184**, se preparó el compuesto **198**. CL/EM = 983,1 ($M^+ + 1$).

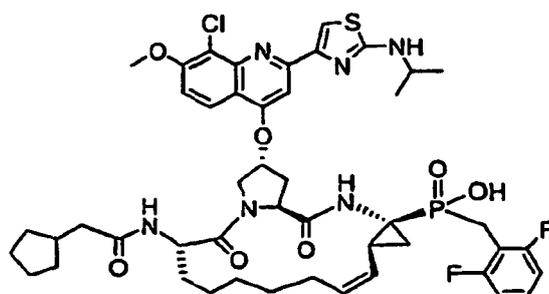
Ejemplo 56: Preparación del Compuesto 199.

Siguiendo procedimientos experimentales similares a los descritos para la preparación del compuesto **184**, se preparó el compuesto **199**. CL/EM = 944,3 (M^+ +1).

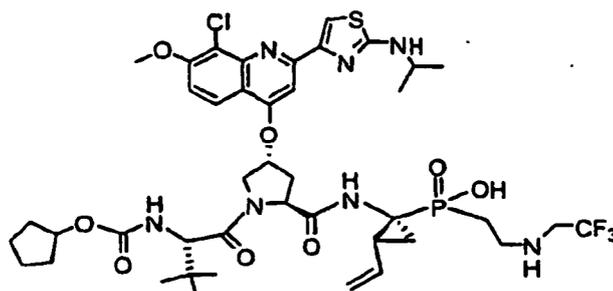
Ejemplo 57: Preparación del Compuesto 200.

5

El compuesto **200** se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto **194**. CLEM ($M+1$): 955,24.

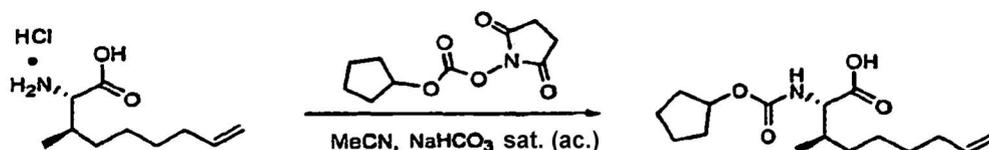
Ejemplo 58: Preparación del Compuesto 206.

10 El compuesto **206** se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto **185**. CLEM ($M+1$): 953,32

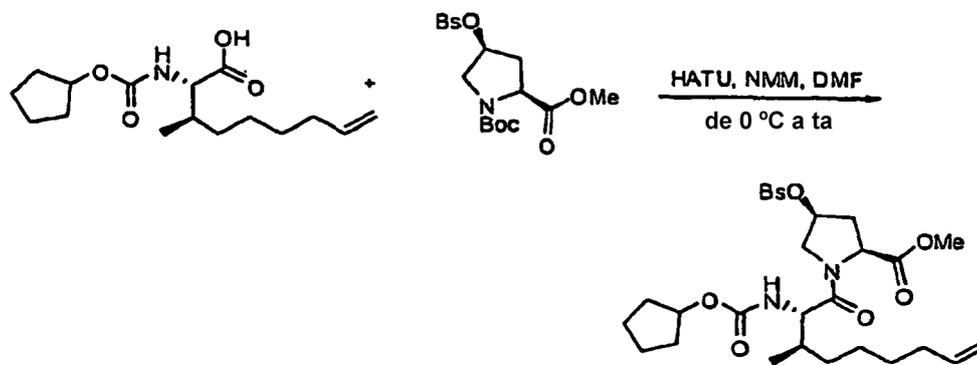
Ejemplo 59: Preparación del Compuesto 208.

El compuesto **208** se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el presente documento. CLEM

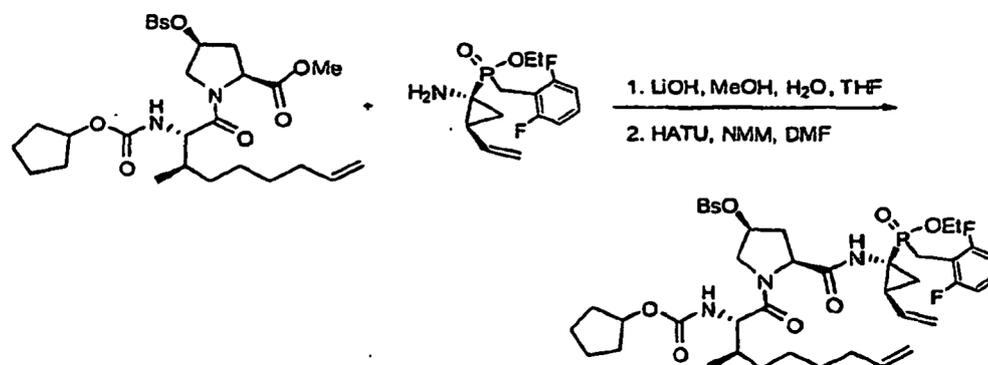
(M+1): 942.

Ejemplo 60: Preparación del Compuesto 209.

- 5 a. El aminoácido (702 mg, 3,16 mmol) se suspendió en MeCN (31 ml) y se añadió NaHCO₃ sat. (ac., 32 ml) seguido de *N*-ciclopentiloxi-(carboniloxi) succinimida (1,00 g, 4,41 mmol), en porciones. Después de 2 h a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío y se repartió entre acetato de etilo (40 ml)/H₂O (30 ml) tras lo cual se acidificó con HCl (1 N) a pH = 1. La fase acuosa se apartó y se extrajo con acetato de etilo (80 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron al vacío dando
- 10 1,32 g de producto de ácido (*R*)-3-metil-8-nonenoico contaminado con *N*-ciclopentiloxi(carboniloxi) succinimida. CLEM (M+1): 297,88.



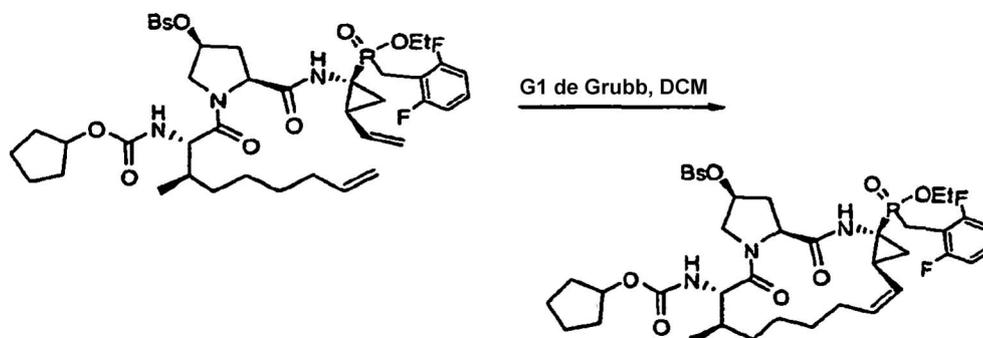
- 15 b. Éster metílico de *N*-boc-4-cis-brosilprolina (1,77 g, 3,80 mmol) se disolvió en DCM (16 ml) y HCl (4 N en dioxano, 16 ml) se añadió lentamente. Después de 1,5 horas a temperatura ambiente la solución se concentró al vacío y el sólido en bruto se disolvió en DMF (32 ml). A esta solución se le añadió ácido (*R*)-3-metil-8-nonenoico en bruto (1,32 g, 3,16 mmol), y HATU (2,40 g, 6,32 mmol). La suspensión se enfrió a 0 °C y *N*-metilmorfolina (1,75 ml, 15,92 mmol) se añadió gota a gota tras lo cual se retiró el baño de refrigeración. Después de 16 horas a temperatura ambiente, la solución se vertió en LiCl (2%, ac., 250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con LiCl (2%, ac., 25 ml), NaHCO₃ sat. (100 ml), NH₄Cl sat. (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexanos) proporcionando 1,99 g de producto de amida con un rendimiento del 98%. CLEM (M+1):
- 20 644,87.



- 25 c. A una solución de éster metílico de prolina (1,98 g, 3,07 mmol) en THF (10 ml) y MeOH (10 ml) se le añadió una solución de LiOH (379 mg, 0,915 mmol, 10 ml H₂O) gota a gota. Después de 2 horas a temperatura ambiente, la suspensión resultante se diluyó con H₂O y se acidificó a pH = 1. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 4). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (75 ml), se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron al vacío. El sólido en bruto se disolvió en DMF (30 ml) y se añadió aminofosfinato (1,13 g, 3,74 mmol) seguido de HATU (2,34 g, 6,14 mmol). La suspensión se enfrió a 0 °C y *N*-metilmorfolina (1,70 ml, 15,46 mmol) se añadió gota a gota tras lo cual el baño de refrigeración se retiró. Después de 16 horas a temperatura ambiente, la

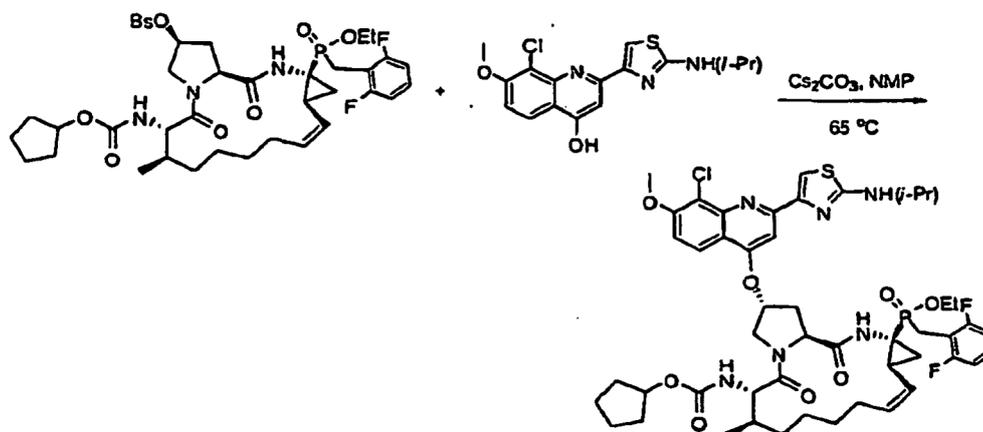
solución se vertió en LiCl (5%, ac., 200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con LiCl (5%, ac., 100 ml), HCl (0,5 N, 100 ml), NaHCO₃ sat. (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexanos) proporcionando 2,17 g del producto de amida con un rendimiento del 78%. CLEM (M+1): 912,02.

5



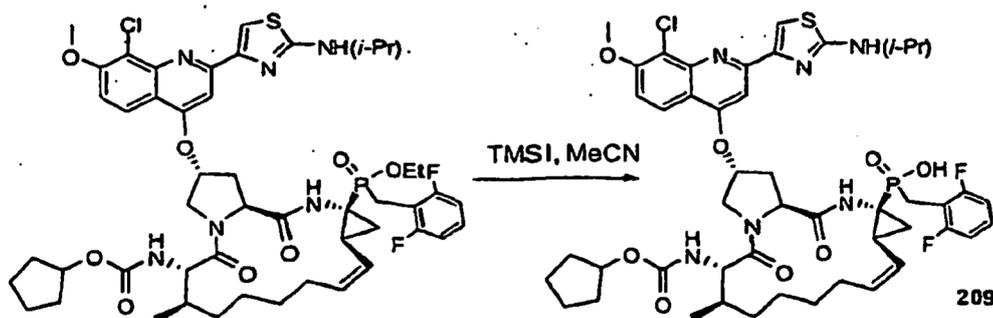
c. Se disolvió fosfinato-dieno en CH₂Cl₂ (237 ml) y la solución se desgasificó durante 30 minutos. La solución se calentó a reflujo y se añadió catalizador G1 de Grubb (492 mg, 0,598 mmol). Después de 20 horas a reflujo, se añadieron trishidroximetilfosfina (3,71 g, 29,90 mmol), TEA (8,6 ml, 59,8 mmol), y H₂O (100 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con H₂O (100 ml), NaHCO₃ 1/2 sat. (100 ml x 2), LiCl (5%, ac., 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexanos) proporcionando 1,32 g de producto con un rendimiento del 63%. CLEM (M+1): 884,01.

10



15 d. El macrociclo (1,32 g, 1,49 mmol), hidroxiquinolona (523 mg, 1,49 mmol), y Cs₂CO₃ (973 mg, 2,98 mmol) se suspendieron en NMP (5,0 ml) y se calentaron a 65 °C durante 8 horas. La mezcla se vertió en LiCl (5%, ac., 50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con LiCl (5%, ac., 35 ml x 3), NaHCO₃ sat. (40 ml), NaHCO₃ 1/2 sat. (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexanos) proporcionando 1,13 g de aminotiazol con un rendimiento del 76%. CLEM (M+1): 997,31.

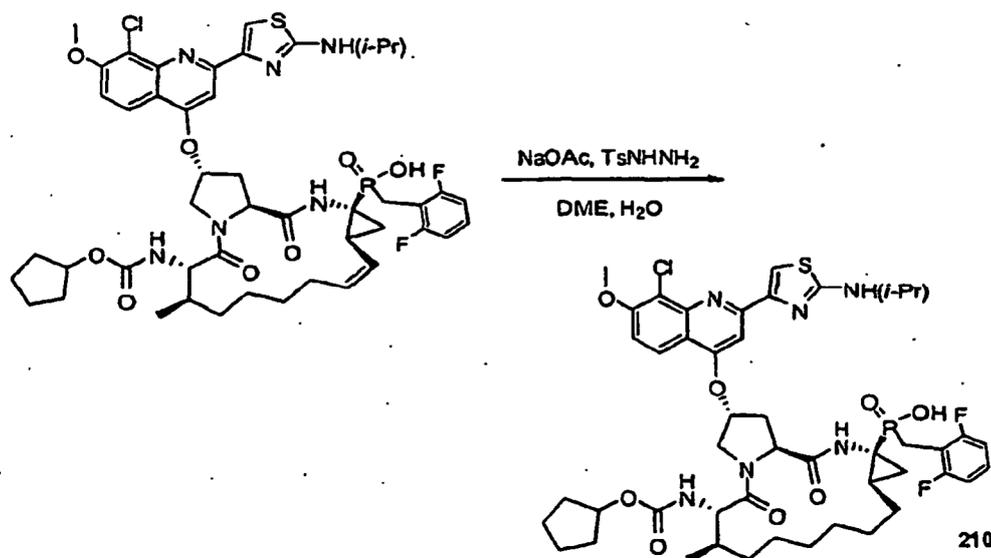
20



e. El aminotiazol (1,13 g, 1,13 mmol) se disolvió en MeCN (11,2 ml) y se enfrió a 0 °C (se observó precipitación). A la

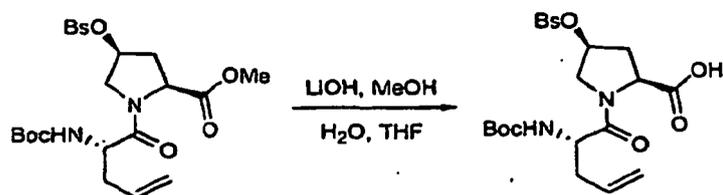
suspensión enfriada se le añadió yoduro de trimetilsililo (800 μ l, 5,62 mmol) gota a gota, tras lo cual se retiró el baño frío. Después de 35 minutos a temperatura ambiente, la solución se enfrió a 0 °C y se añadió 2,6-lutidina (1,3 ml, 11,2 mmol) seguido de MeOH (1,3 ml). La solución se concentró al vacío y se purificó por HPLC en fase inversa (MeCN-H₂O con TFA al 0,1%) dando 1,002 g de ácido fosfínico con un rendimiento del 80%. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,33 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 7,33-7,21 (m, 1 H), 6,94 (dd, J = 7,8, 7,5 Hz, 2 H), 5,85 (s, 1 H), 5,76-5,66 (m, 1 H), 5,35 (dd, J = 9,9 Hz, 1 H), 4,73 (dd, J = 9,3, 7,5 Hz, 1 H), 4,18 (s, 3 H), 4,15-4,01 (m, 3 H), 3,83-3,77 (m, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 3,62-3,55 (m, 1 H), 2,92-2,81 (m, 1 H), 2,78-2,58 (m, 2 H), 2,48-2,32 (m, 1 H), 2,07-1,91 (m, 1 H), 1,84-1,76 (m, 1 H), 1,75-1,22 (m, 23 H), 1,19-1,01 (m, 2 H), 0,97-0,90 (m, 3 H); (M+1): 969,42.

10 Ejemplo 61: Preparación del Compuesto 210.

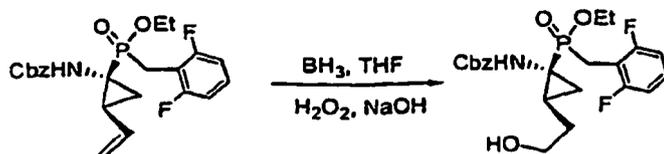


Se suspendieron ácido fosfínico (702 mg, 0,632 mmol), acetato sódico (778 mg, 9,48 mmol), y tosilhidrazida (886 mg, 4,76 mmol), en DME (5,75 ml) y H₂O (575 μ l) y se calentó a 95 °C durante 1,5 horas. Después de esto, se añadieron más acetato sódico (160 mg, 1,95 mmol) y tosilhidrazida (177 mg, 0,95 mmol) y la mezcla se calentó a 95 °C durante otras 1,2 horas. Se concentró al vacío, se disolvió en MeOH, se filtró, y purificó por HPLC en fase inversa (MeCN-H₂O con TFA al 0,1%) dando 371 mg de ácido fosfínico con un rendimiento del 53%. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,32 (t, J = 4,5 Hz, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 7,66 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 7,38-7,25 (m, 1 H), 6,98 (dd, J = 7,8 Hz, 2 H), 5,85 (s, 1 H), 4,73 (dd, J = 8,7, 8,4 Hz, 2 H), 4,17 (s, 3 H), 4,12-3,98 (m, 3 H), 3,79 (d, J = 10,5 Hz, 1 H), 3,73-3,67 (m, 1 H), 3,57-3,50 (m, 1 H), 3,43 (d, J = 10,5 Hz, 1 H), 2,94-2,85 (m, 1 H), 2,58-2,47 (m, 1 H), 2,04-1,91 (m, 1 H), 1,85-1,04 (m, 24 H), 1,37 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 3 H); CLEM (M+1): 971,28.

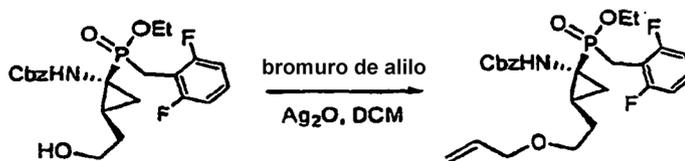
Ejemplo 62: Preparación del Compuesto 211.



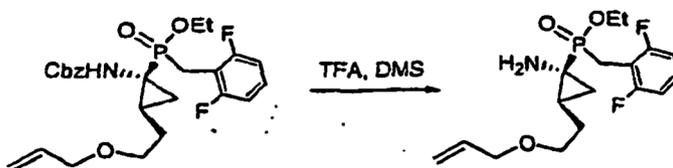
a. Se disolvió éster metílico de prolina (4,85 g, 8,67 mmol) en MeOH (30 ml) y THF (30 ml). A la solución orgánica se le añadió lentamente una solución de hidróxido de litio (3,60 g, 86,7 mmol) en H₂O (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, tras lo cual se diluyó con H₂O (20 ml), se acidificó con HCl (1 N) a pH = 2, y se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío dando 4,55 g del ácido en bruto con un rendimiento del 96%.



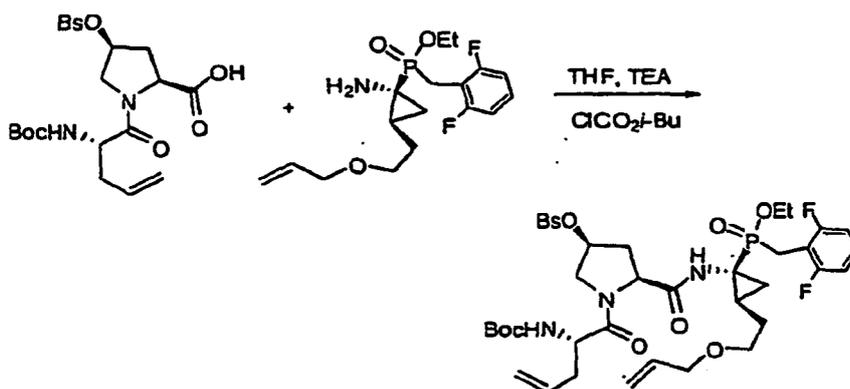
- b. Se disolvió fosfinato de vinilciclopropano (5,90 g, 13,6 mmol) en THF (100 ml) y el complejo de borano-THF (1,0 M en THF, 13,6 ml, 13,6 mmol) se añadió lentamente. Después de 2 horas a temperatura ambiente, se añadió lentamente peróxido de hidrógeno (30% en agua, 1,4 ml, 13,6 mmol) seguido de hidróxido sódico (1,0 M, 17,7 ml, 17,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora adicional a temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con H₂O (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexanos) proporcionando 4,19 g de alcohol con un rendimiento del 68%.



- c. El amino alcohol (1,57 g, 3,47 mmol), bromuro de alilo (1,50 ml, 17,3 mmol), y tamices moleculares (4 A) se agitaron en DCM (17 ml) durante 30 min. A la mezcla se le añadió óxido de plata (2,80 g, 12,14 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo-hexanos) proporcionando 465 mg del producto alilado con un rendimiento del 27%.



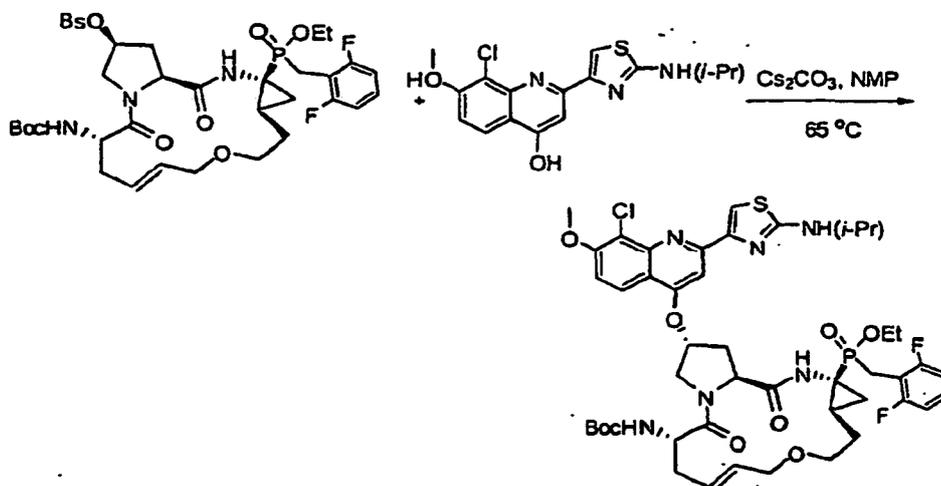
- d. El aminoéter (1,43 g, 2,89 mmol) se agitó en TFA (6 ml) y dimetilsulfuro (2 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La solución se diluyó con acetato de isopropilo (30 ml)/heptanos (30 ml) y se extrajo con HCl (1 N, 30 ml x 2). La fase orgánica se diluyó adicionalmente con heptanos (30 ml) y se extrajo con HCl (1 N, 30 ml). La dilución con heptanos y la extracción con HCl se repitió 2x. Las fases acuosas combinadas se basificaron con hidróxido sódico a pH = 12 y se extrajeron con acetato de etilo (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron al vacío proporcionando 754 mg de amina con un rendimiento del 72%. CLEM (M+1): 360,07.



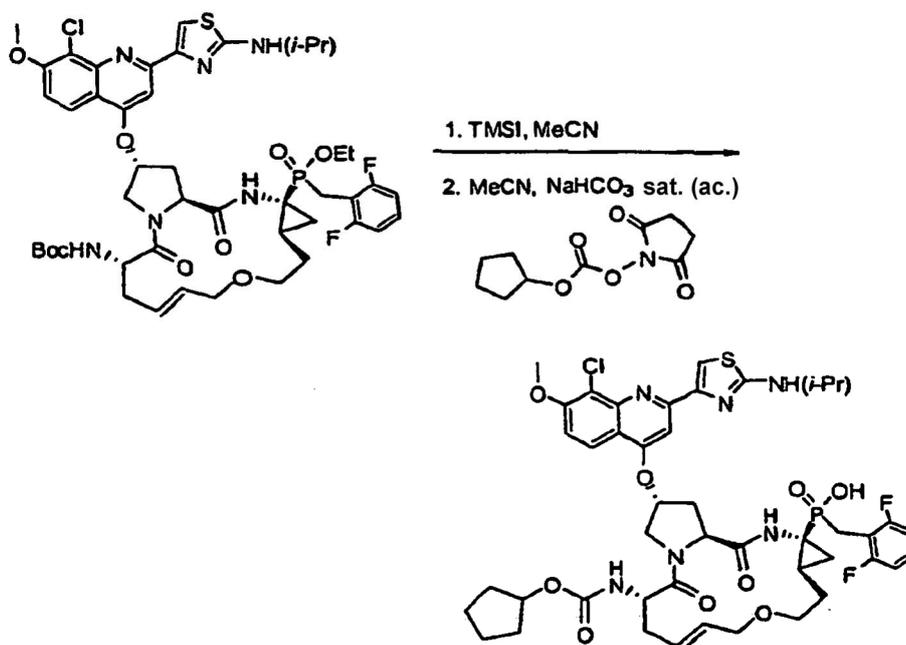
- e. Se disolvieron ácido de prolina (303 mg, 0,555 mmol) y TEA (85 µl, 0,61 mmol) en THF (4,0 ml) y se enfrió a 0 °C. A la solución se le añadió cloroformiato de isobutilo (80 µl, 0,61 mmol). Después de 40 minutos adicionales a 0 °C, la amina (200 mg, 0,555 mmol) se añadió como una solución en THF (1,5 ml) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexanos) proporcionando 306 mg del producto de amida con un rendimiento del 62%. CLEM (M+1): 889,87.



f. El fosfinato-dieno (986 mg, 1,11 mmol) se disolvió en DCM (100 ml) y la solución se desgasificó durante 30 minutos. La solución se calentó a reflujo y se añadió catalizador G1 de Grubb (250 mg, 0,31 mmol). Después de 16 horas a reflujo, se añadió más catalizador G1 de Grubb (45 mg, 0,055 mmol). Después de 3 horas adicionales a reflujo se añadieron trishidroximetilfosfina (2,3 g, 18,5 mmol), TEA (5,1 ml, 37 mmol), y H₂O (20 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con DCM (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexanos) proporcionando 440 mg del producto con un rendimiento del 46%. CLEM (M+1): 859,93.

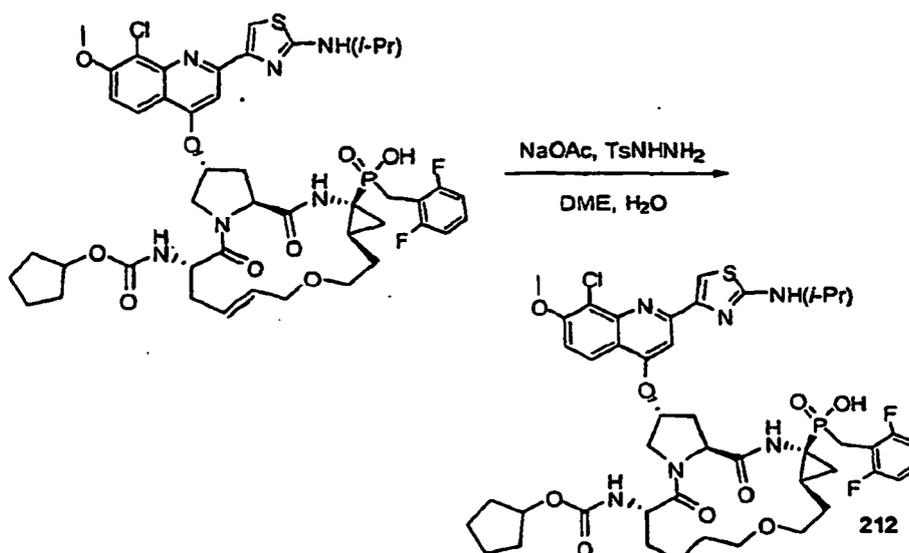


g. El macrociclo (532 mg, 0,62 mmol), hidroxiquinolona (216 mg, 0,62 mmol), y Cs₂CO₃ (404 mg, 1,24 mmol) se suspendieron en NMP (6,0 ml) y se calentó a 65 °C durante 8 horas. La mezcla se vertió en LiCl (5%, ac., 60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con LiCl (5%, ac., 35 ml x 3), NaHCO₃ sat. (40 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol-acetato de etilo) proporcionando 456 mg de aminotiazol con un rendimiento del 76%. CLEM (M+1): 973,27.



h. El macrociclo (456 mg, 0,468 mmol) se disolvió en MeCN (5,0 ml) y TMSI (0,34 ml, 2,35 mmol) se añadió gota a gota. Después de 10 minutos a temperatura ambiente, se añadió 2,6-lutidina (0,27 ml, 2,33 mmol) seguido de MeOH (0,27 ml) y la solución se concentró al vacío. El residuo en bruto se disolvió en MeCN (3,0 ml) y se añadió NaHCO₃ sat. (3,0 ml). A la bicapa se le añadió *N*-ciclopentiloxi(carboniloxi)succinimida (127 mg, 0,56 mmol). Después de 2 horas a ta las fases se separaron y la fase acuosa se acidificó a pH = 2 y se extrajo con acetato de etilo (7 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo en bruto se disolvió en DMF y se purificó directamente por HPLC en fase inversa preparativa (Columna: Phemomenex Gemini 5u, C18, 110A, 75 x 30 mm, Gradiente: acetonitrilo al 30-95%-agua con TFA al 0,1%) dando 216 mg de ácido fosfínico con un rendimiento del 48%. CLEM (M+1): 957,20.

Ejemplo 63: Preparación del Compuesto 212.



El ácido fosfínico (210 mg, 0,22 mmol), acetato sódico (270 mg, 3,29 mmol), y tosilhidrazida (310 mg, 1,65 mmol), se suspendieron en DME (5,0 ml) y H₂O (500 μl) y calentó a 95 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió HCl (6 N, 550 μl, 3,29 mmol) y se concentró al vacío, se disolvió en MeOH, se filtró, y purificó por HPLC en fase inversa (Columna: Phemomenex Gemini 5u, C18, 110A, 75 x 30 mm, Gradiente: acetonitrilo al 30-95%-agua con TFA al 0,1%) dando 170 mg de ácido fosfínico con un rendimiento del 80%. CLEM (M+1): 959,33.

Ensayos biológicos

5 Potencia Enzimática NS3: la proteasa NS3 purificada se compleja con el péptido NS4A y después se incuba con diluciones en serie de compuesto (DMSO se usa como disolvente). Las reacciones se inician mediante la adición de sustrato peptídico doblemente marcado, y se mide el aumento cinético resultante en fluorescencia. Se realiza la regresión no lineal de los datos de velocidad para calcular las CI_{50} . La actividad se ensaya inicialmente contra el genotipo 1b de proteasa. Dependiendo de la potencia obtenida contra el genotipo 1b, pueden ensayarse genotipos adicionales (1a, 2a, 3) y/o enzimas resistentes al inhibidor de proteasa (mutantes D168Y, D168V, o A156T). Se usa BILN-206 como un control durante todos los ensayos. Los compuestos representativos de la invención se evaluaron en este ensayo y típicamente se descubrió que tenían valores de CI_{50} de menos de aproximadamente 1 μ M.

10 Potencia y Citotoxicidad del Replicón: las células Huh-luc (replicación estable del genotipo 1b del replicón de Bartenschlager I389luc-ubi-neo/NS3-3'/ET) se tratan con diluciones en serie del compuesto (DMSO se usa como disolvente) durante 72 horas. El número de copias del replicón se mide por bioluminiscencia y se realiza regresión no lineal para calcular las CE_{50} . Placas paralelas tratadas con las mismas diluciones de fármaco se ensayan para citotoxicidad usando el ensayo de viabilidad celular Promega CellTiter-Glo. Dependiendo de la potencia conseguida contra el replicón 1b, los compuestos pueden ensayarse contra un replicón del genotipo 1a y/o replicones resistentes al inhibidor que codifican mutaciones D168Y o A156T. Se usa BILN-2061 como un control durante todos los ensayos. Los compuestos representativos de la invención se evaluaron en este ensayo y típicamente se encontró que tenían valores de CE_{50} de menos de aproximadamente 5 μ M.

Efecto de las proteínas del suero sobre la potencia del replicón

20 Los ensayos de replicón se realizaron en medio celular de cultivo normal (DMEM + FBS al 10%) complementado con concentraciones fisiológicas de albúmina de suero humana (40 mg/ml) o α -ácido glicoproteína (1 mg/ml). Las CE_{50} en presencia de proteínas de suero humanas se comparan con la CE_{50} en medio normal para determinar la diferencia de potencia.

Selectividad Enzimática: La inhibición de proteasas de mamífero incluyendo Elastasa Pancreática Porcina, Elastasa Leucocitaria Humana, Proteasa 3, y

25 Catepsina D se miden a K_m para los sustratos respectivos para cada enzima. La CI_{50} para cada enzima se compara con la CI_{50} obtenida con la proteasa NS3 1b para calcular la selectividad. Los compuestos representativos de la invención han mostrado actividad.

30 Citotoxicidad de las Células MT-4: Las células MT4 se tratan con diluciones en serie de compuestos durante un periodo de cinco días. La viabilidad de las células se mide al final del periodo de tratamiento usando el ensayo Promega CellTiter-Glo y se realiza regresión no lineal para calcular la CE_{50} .

35 Concentración del Compuesto Asociada con las Células a CE_{50} : Los cultivos de Huh-luc se incuban con el compuesto a concentraciones iguales a CE_{50} . En múltiples puntos temporales (0 - 72 horas), las células se lavan 2X con medio frío y se extraen con acetonitrilo al 85%; también se extraerá una muestra de los medios en cada punto temporal. Los extractos celulares y de medio se analizan por CL/EM/EM para determinar la concentración molar de los compuestos en cada fracción. Los compuestos representativos de la invención han mostrado actividad.

40 Solubilidad y Estabilidad: La solubilidad se determina tomando una alícuota de solución madre DMSO 10 mM y preparando el compuesto a una concentración final de 100 μ M en las soluciones de los medios de ensayo (PBS, pH 7,4 y HCl 0,1 N, pH 1,5) con una concentración total de DMSO del 1%. Las soluciones de los medios de ensayo se incuban a temperatura ambiente con agitación durante 1 h. Las soluciones se centrifugarán después y los sobrenadantes recuperados se ensayan por HPLC/UV. La solubilidad se calculará comparando la cantidad de compuesto detectado en la solución de ensayo definida en comparación con la cantidad detectada en DMSO a la misma concentración. Se determinará también la estabilidad de los compuestos después de 1 hora de incubación con PBS a 37 °C.

45 Estabilidad en Hepatocitos Humanos, de Perro y de Rata Crioconservados: Cada compuesto se incuba durante hasta 1 hora en suspensiones de hepatocitos (100 μ l, 80.000 células por pocillo) a 37 °C. Los hepatocitos crioconservados se reconstituyen en el medio de incubación libre de suero. La suspensión se transfiere a placas de 96 pocillos (50 μ l/pocillo). Los compuestos se diluyen a 2 μ M en medio de incubación y después se añaden a suspensiones de hepatocito para iniciar la incubación. Las muestras se toman a los 0, 10, 30 y 60 minutos después de iniciarse la incubación y la reacción se interrumpirá con una mezcla que consiste en ácido fórmico al 0,3% en 90% acetonitrilo/10% agua. La concentración del compuesto en cada muestra se analiza usando CL/EM/EM. La semi-vida de desaparición del compuesto en la suspensión de hepatocitos se determina ajustando los datos de concentración-tiempo con una ecuación exponencial monofásica. Los datos se aumentarán de escala para representar el aclaramiento hepático intrínseco y/o el aclaramiento hepático total.

55 Estabilidad en la Fracción Hepática S9 de Seres Humanos, Perros y Ratas: Cada compuesto se incuba durante hasta 1 hora en una suspensión de S9 (500 μ l, 3 mg proteína/ml) a 37 °C (n = 3). Los compuestos se añaden a la

suspensión de S9 para iniciar la incubación. Se toman muestras a los 0, 10, 30, y 60 minutos después del inicio de la incubación. La concentración del compuesto en cada muestra se analiza usando CL/EM/EM. La semi-vida de desaparición del compuesto en la suspensión de S9 se determina ajustando los datos de concentración-tiempo con una ecuación exponencial monofásica.

- 5 Permeabilidad a Caco-2: Los compuestos se ensayan mediante un contrato de servicio (Absorption Systems, Exton, PA). Los compuestos se proporcionan al contratista de una manera enmascarada. Se midió la permeabilidad tanto en un sentido (A-a-B) como en el inverso (B-a-A). Las monocapas de Caco-2 se cultivan hasta que confluyen en membranas de policarbonato, microporosas, revestidas con colágeno, en placas Costar Transwell® de 12 pocillos. Los compuestos se dosifican en el lado apical para permeabilidad hacia delante (A-a-B), y se dosifican en el lado basolateral para permeabilidad inversa (B-a-A). Las células se incuban a 37 °C con CO₂ al 5% en una incubadora humidificada. Al comienzo de la incubación y a 1 h y 2 h después de la incubación, se toma una alícuota de 200 µl de la cámara receptora y se reemplaza con tampón de ensayo nuevo. La concentración del compuesto en cada muestra se determina con CL/EM/EM. La permeabilidad aparente, *P_{app}*, se calcula.

Unión a las Proteínas del Plasma:

- 15 La unión a las proteínas del plasma se mide por diálisis en equilibrio. Cada compuesto se adiciona puntualmente en un blanco de plasma a una concentración final de 2 µM. El plasma con las adiciones puntuales y tampón fosfato se ponen en lados opuestos de las células de diálisis ensambladas, que después se harán girar lentamente en un baño de agua a 37 °C. Al final de la incubación, se determina la concentración del compuesto en plasma y tampón fosfato. El porcentaje no unido se calcula usando la siguiente ecuación:

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

- 20 en la que *C_f* y *C_b* son las concentraciones libre y unido determinadas como las concentraciones en tampón y plasma post-diálisis, respectivamente

Perfilado de CYP450:

- 25 Cada compuesto se incuba con cada una de 5 enzimas CYP450 humanas recombinantes, incluyendo CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6 y CYP2C19 en presencia y ausencia de NADPH. Se tomarán muestras en serie de la mezcla de incubación al comienzo de la incubación y a los 5, 15, 30, 45 y 60 min después del inicio de la incubación. La concentración del compuesto en la mezcla de incubación se determina por CL/EM/EM. El porcentaje del compuesto que queda después de la incubación en cada punto temporal se calcula por comparación con el muestreo al comienzo de la incubación.

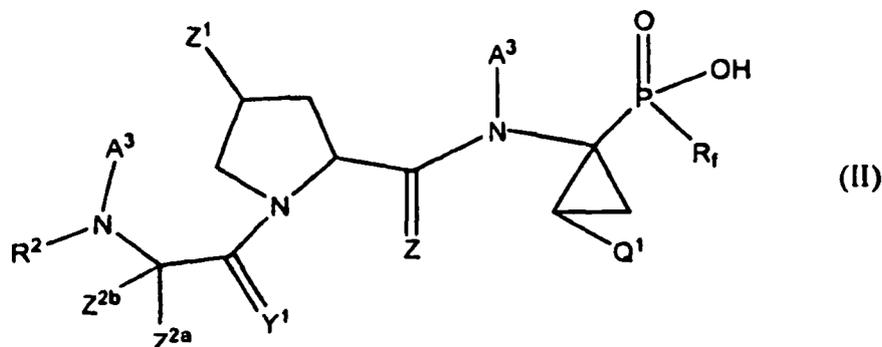
- 30 Estabilidad en Plasma de Ratas, Perros, Monos y Seres Humanos:

Los compuestos se incubarán durante hasta 2 horas en plasma (de rata, perro, mono o ser humano) a 37 °C. Los compuestos se añaden al plasma a concentraciones finales de 1 y 10 µg/ml. Se toman alícuotas a los 0, 5, 15, 30, 60, y 120 min después de añadir el compuesto. La concentración de compuestos y metabolitos principales en cada punto temporal se mide por CL/EM/EM.

35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula II:



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

5 R¹ está seleccionado independientemente entre H, alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heterociclo, halógeno, haloalquilo, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, -C(O)NHS(O)₂-, o -S(O)₂-, opcionalmente sustituido con uno o más A³;

R² está seleccionado entre,

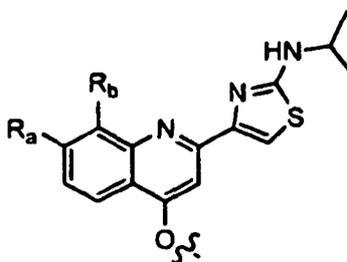
- 10 a) -C(Y¹)(A³),
- b) alquilo (C₂₋₁₀), cicloalquilo (C₃₋₇) o alquil (C₁₋₄)-cicloalquilo (C₃₋₇), en el que dicho cicloalquilo y alquil-cicloalquilo pueden estar opcionalmente mono-, di- o tri-sustituidos con alquilo (C₁₋₃), o en el que dicho alquilo, cicloalquilo y alquil-cicloalquilo pueden estar opcionalmente mono- o di-sustituidos con sustituyentes seleccionados entre hidroxilo y O-alquilo (C₁₋₄), o en el que cada uno de dichos grupos alquilo puede estar opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido con halógeno, o
- 15 en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo es de 5, 6 o 7 miembros, uno o dos grupos -CH₂- no están unidos directamente entre sí puede estar opcionalmente sustituido reemplazado por -O- de manera que el átomo de O esté unido al átomo de N al que R² está unido a través de al menos dos átomos de C,
- 20 c) fenilo, alquil (C₁₋₃)-fenilo, heteroarilo o alquil (C₁₋₃)-heteroarilo, en los que los grupos heteroarilo son de 5 o 6 miembros que tienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en los que dichos grupos fenilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente mono-, di- o trisustituidos con sustituyentes seleccionados entre halógeno, -OH, alquilo (C₁₋₄), O-alquilo (C₁₋₄), S-alquilo (C₁₋₄), -NH₂, -CF₃, -NH(alquilo (C₁₋₄)) y -N(alquilo (C₁₋₄))₂, -CONH₂ y -CONH-alquilo (C₁₋₄); y en los que dicho alquilo (C₁₋₃) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógeno; o
- 25 e) -S(O)₂(A³);

R³ es H o alquilo (C₁₋₆);

Y¹ es independientemente O, S, N(A³), N(O)(A³), N(OA³), N(O)(OA³) o N(N(A³)(A³));

Z es O, S o NR³;

Z¹ está seleccionado entre la siguiente estructura:



R_a es H o alcoxi (C₁₋₆);

R_b es H, F, Cl, Br, I, o alquilo (C₁₋₆);

Z^{2b} es H, (C₁₋₆)alquilo, alqueno (C₂₋₈), alquino (C₂₋₈);

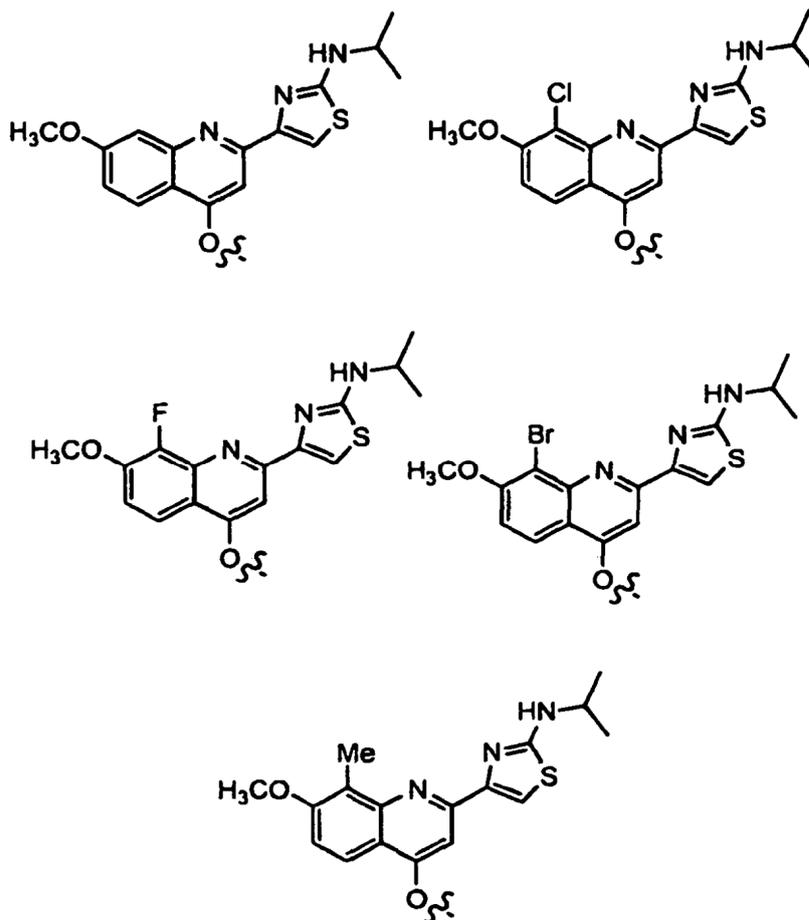
35 Q¹ y Z^{2a} tomados junto con los átomos a los que están unidos forman heterociclo, heterociclo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más oxo (=O) o A³;

A³ está seleccionado independientemente entre H, alquilo, alqueno, alquino, amido, CF₃, CH₂CF₃, cicloalquilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, heterociclo, -O(A²), -(CH₂)_m-heterociclo, -(CH₂)_mC(O)Oalquilo, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-Oalquilo, -O-(CH₂)_r-O-C(O)-(CH₂)_m-alquilo, -(CH₂)_mO-C(O)-Oalquilo,

$-(CH_2)_mO-C(O)-O-$ cicloalquilo, $-N(H)C(Me)C(O)O-$ alquilo, o alcoxi arilsulfonamida, opcionalmente cada caso independiente de A^3 y Q^1 puede tomarse junto con uno o más grupos A^3 o Q^1 para formar un anillo;

- 5 R_f es alquilo, alqueniilo, o alquinilo, estando R_f sustituido con arilo que está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo, halo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoiloxi, haloalquilo, o haloalcoxi; A^2 está seleccionado independientemente entre H, alquilo, alqueniilo, alquinilo, amino, aminoácido, alcoxi, ariloxi, ciano, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilsulfonamida, o arilsulfonamida, opcionalmente sustituido con A^3 ; y m es de 0 a 6,

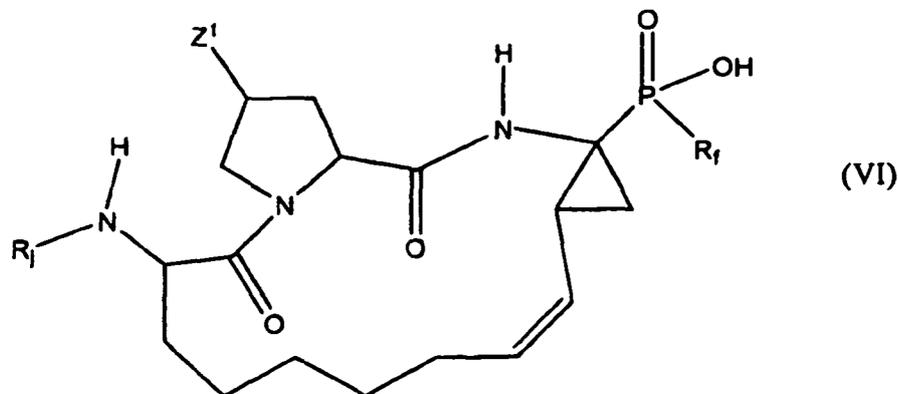
2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que Z^1 está seleccionado entre las siguientes estructuras:



- 10 3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 en el que R_f es alquilo, que está sustituido con arilo que está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo, halo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoiloxi, haloalquilo, o haloalcoxi.
- 15 4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 en el que R_f es alquilo (C_{1-6}) sustituido con un anillo de fenilo que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilo, halo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoiloxi, haloalquilo, o haloalcoxi.
5. El compuesto de la reivindicación 4 en el que R_f es bencilo o fenetilo que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilo, halo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoiloxi, haloalquilo, o haloalcoxi.
- 20 6. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 en el que R_f es metilo, etilo, propilo, butilo, 3-butenilo, 2-metilpropilo, isopropilo, vinilo, cis-1-propenilo, trans-1-propenilo, cis-1-butenilo, 2-metilpropenilo, 2-fenilvinilo, 2-feniletinilo, 3-metil-2-butenilo, fenetilo, 2-clorofenetilo, 2-fluorofenetilo, 2-metilfenetilo, 2-cloro-6-fluorofenetilo, bencilo, 4-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 2-fluorobencilo, 4-cianobencilo, 3-cianobencilo, 2-cianobencilo, 4-metoxibencilo, 3-metoxibencilo, 2-metoxibencilo, 2-bromobencilo, 2-trifluorometoxibencilo, 2-isopropoxibencilo, 2-metilbencilo, 3-metilbencilo, 4-metilbencilo, 2-etilbencilo, 4-trifluorometilbencilo, 3-trifluorometilbencilo, 2-trifluorometilbencilo,
- 25 4-clorobencilo, 3-clorobencilo, 2-clorobencilo, 2,6-difluorobencilo, 2-cloro-6-fluorobencilo, 2,6-diclorobencilo, 2-metoxi-6-fluorobencilo, 2,6-dimetilbencilo, 2,6-difluoro-3-clorobencilo, 2,6-difluoro-4-clorobencilo, 2-cloro-3,6-difluorobencilo, 2,3,6-trifluorobencilo, 3-cloro-2,4-difluorobencilo, 2-cloro-3,6-difluorobencilo, 2,3-dicloro-6-fluorobencilo, 2-nitrobencilo, o 2-aminobencilo.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que Q^1 y Z^{2a} tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 12-18 miembros, heterociclo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más oxo (=O) o A^3 .

8. El compuesto de la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula (VI):



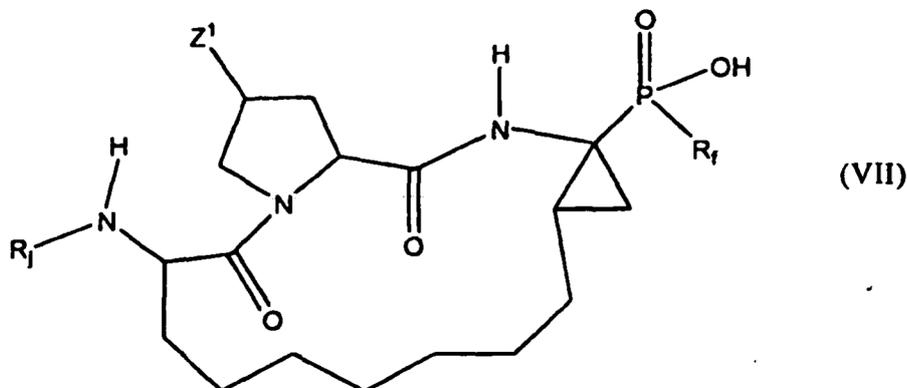
5

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

R_f es alquilo, alqueno, o alquino, estando R_f sustituido con arilo que está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo, halo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alcoxi, alcocarbonilo, alcanilo, haloalquilo, o haloalcoxi; y R_i es ciclopentiloxycarbonilo, 1-[N-(2,2,2-trifluoroetil)imino]etilo, α,α -difluorofenilo, ciclopentilacetilo, butanoilo, 4,4,4-triflorobutanoilo, 3,3,3-trifloropropilsulfonilo, 3,3-dimetilbutanoilo, ciclopentilaminocarbonilo, 2-norbornanilacetilo, 2-amino-3,3-dimetilbutanoilo, 4-metilfenilo, 4-triflorometilfenilo, 3-triflorometilfenilo, 2-triflorometilfenilo, 3,3,3-trifloropropanoilo, 5,5,5-trifloropentanoilo, terc-butilaminocarbonilo, 2,2-dimetilpropoxycarbonilo, o 4-terc-butiltiazol-2-ilo.

10

9. El compuesto de la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula (VII):



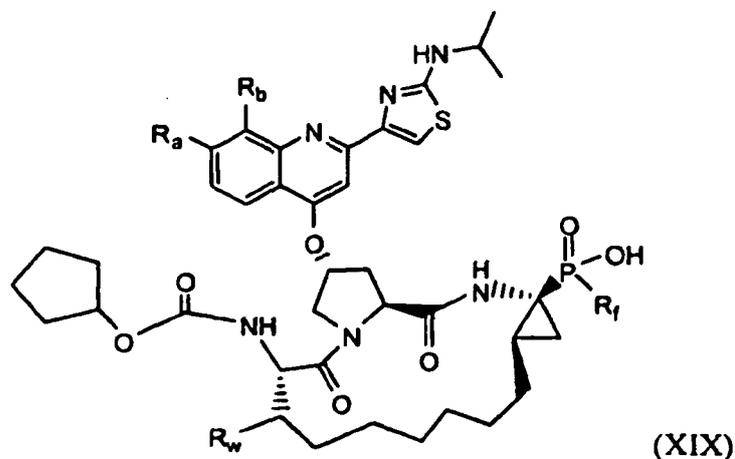
15

o una sal farmacéuticamente aceptable, en la que:

R_f es alquilo, alqueno, o alquino, estando R_f sustituido con arilo que está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo, halo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alcoxi, alcocarbonilo, alcanilo, haloalquilo, o haloalcoxi; y R_i es ciclopentiloxycarbonilo, 1-[N-(2,2,2-trifluoroetil)imino]etilo, α,α -difluorofenilo, ciclopentilacetilo, butanoilo, 4,4,4-triflorobutanoilo, 3,3,3-trifloropropilsulfonilo, 3,3-dimetilbutanoilo, ciclopentilaminocarbonilo, 2-norbornanilacetilo, 2-amino-3,3-dimetilbutanoilo, 4-metilfenilo, 4-triflorometilfenilo, 3-triflorometilfenilo, 2-triflorometilfenilo, 3,3,3-trifloropropanoilo, 5,5,5-trifloropentanoilo, terc-butilaminocarbonilo, 2,2-dimetilpropoxycarbonilo, o 4-terc-butiltiazol-2-ilo.

20

10. El compuesto de la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula (XIX):



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

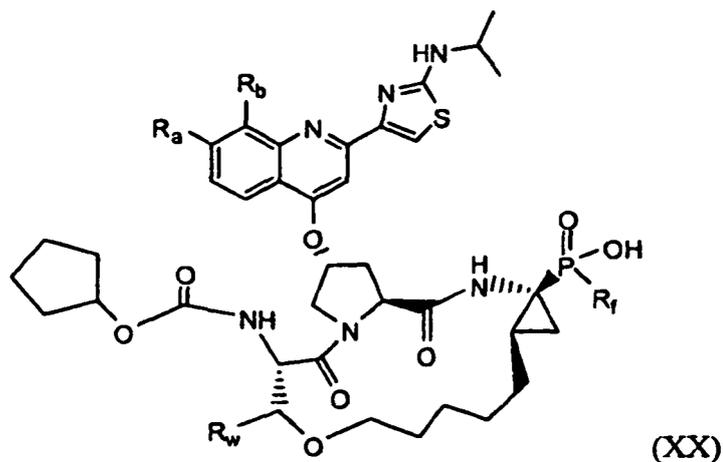
R_a es H o alcoxi (C_{1-6});

R_b es H, F, Cl, Br, I, o alquilo (C_{1-6});

5 R_f es alquilo, que está sustituido con arilo que está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo, halo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alcoxi, alcóxicarbonilo, alcanoiloxi, haloalquilo, o haloalcoxi; y

R_w es H o alquilo (C_{1-6}).

11. El compuesto de la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula (XX):



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

R_a es H o alcoxi (C_{1-6});

R_b es H, F, Cl, Br, I, o alquilo (C_{1-6});

R_f es alquilo, que está sustituido con arilo que está opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo, halo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alcoxi, alcóxicarbonilo, alcanoiloxi, haloalquilo, o haloalcoxi; y

15 R_w es H o alquilo (C_{1-6}).

12. El compuesto de la reivindicación 10 o 11 en el que R_a es alcoxi (C_{1-6}).

13. El compuesto de la reivindicación 10 o 11 en el que R_a es metoxi.

14. El compuesto de la reivindicación 10 en el que R_b es H, F, Cl, Br, I, o alquilo (C_{1-6}).

15. El compuesto de la reivindicación 10 en el que R_b es H.

20 16. El compuesto de la reivindicación 10 en el que R_b es F, Cl, Br, o I.

17. El compuesto de la reivindicación 10 en el que R_b es Cl.

18. El compuesto de la reivindicación 10 en el que R_b es alquilo (C_{1-6}).

19. El compuesto de la reivindicación 10 en el que R_f es alquilo (C_{1-6}) sustituido con un anillo de fenilo que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilo, halo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alcoxi, alcóxicarbonilo, alcanoiloxi, haloalquilo, o haloalcoxi.

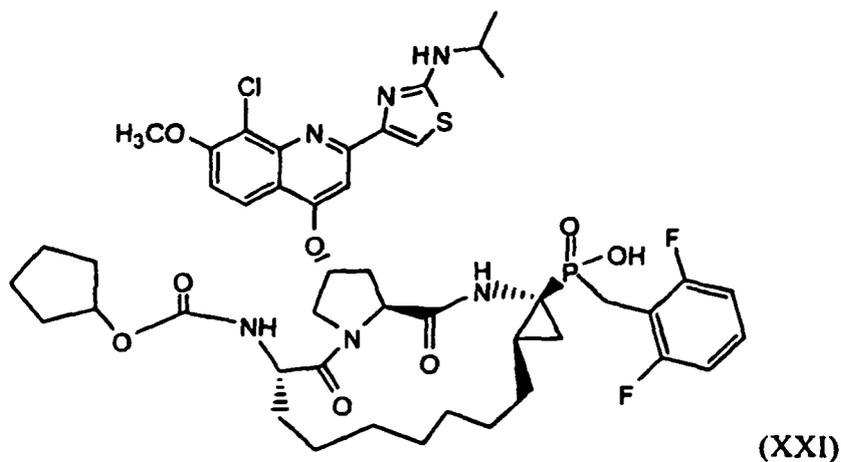
20. El compuesto de la reivindicación 10 en el que R_f es bencilo o fenetilo que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilo, halo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alcoxi, alcóxicarbonilo, alcanoiloxi, haloalquilo, o haloalcoxi.

21. El compuesto de la reivindicación 10 en el que R_f es 2,6-difluorobencilo.

22. El compuesto de la reivindicación 10 en el que R_w es metilo.

23. El compuesto de la reivindicación 10 en el que R_w es hidrógeno.

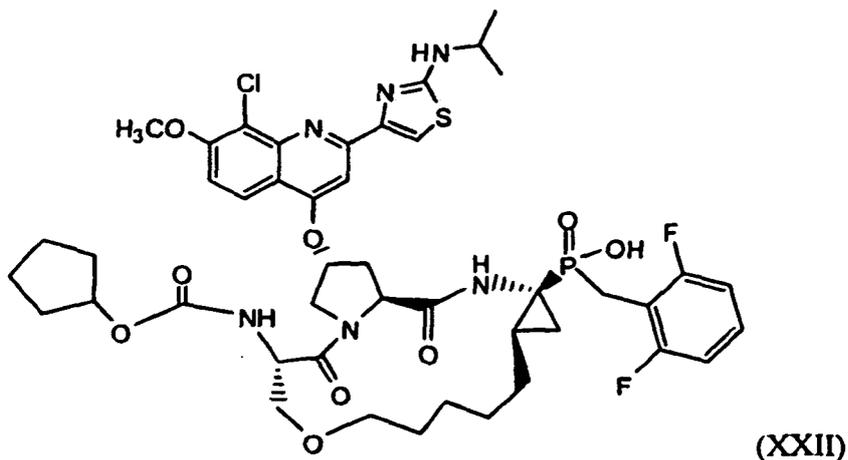
24. Un compuesto de la reivindicación 1 de fórmula (XXI):



10

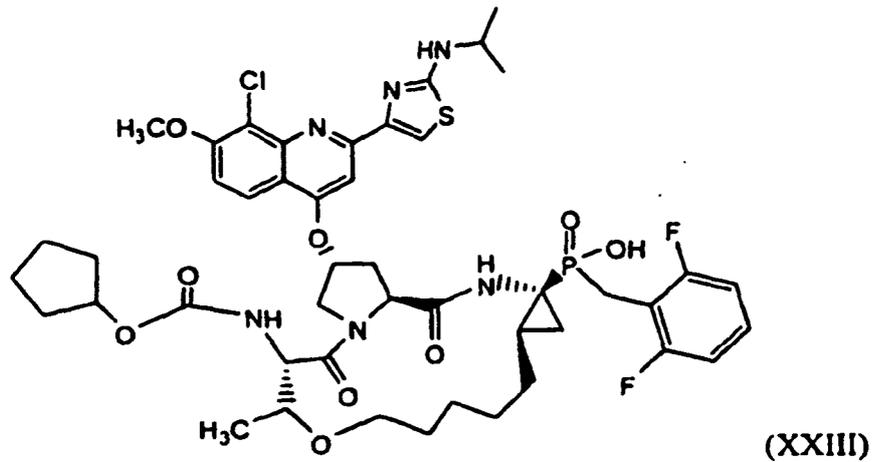
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. Un compuesto de la reivindicación 1 de fórmula (XXII):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 26. Un compuesto de la reivindicación 1 de fórmula (XXIII):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

27. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 28. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27 para su uso en el tratamiento de trastornos asociados con VHC.

29. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27 o 28, que adicionalmente comprende un análogo de nucleósido.

10 30. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29, que adicionalmente comprende un interferón o interferón pegilado.

31. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29 o 30, en la que dicho análogo de nucleósido está seleccionado entre ribavirina, viramidina, levovirina, un L-nucleósido, e isatoribina, y dicho interferón es interferón α o interferón pegilado.

15 32. Un compuesto como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para su uso en terapia médica.

33. Un compuesto como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para su uso en el tratamiento de hepatitis C o un trastorno asociado con hepatitis C.