

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 468 441**

51 Int. Cl.:

C07F 9/141 (2006.01)

A61K 31/662 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2005 E 10178084 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 2316839**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos antivirales que tienen grupos fosfonato**

30 Prioridad:

16.07.2004 US 588633 P

27.07.2004 US 591635 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

16.06.2014

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive Foster City
California 94404 , US

72 Inventor/es:

CHAUDHARY, KLEEM;
FLEURY, MELISSA;
KIM, CHOUNG U.;
MCMURTRIE, DARREN J. y
SHENG, XIAONING C.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 468 441 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos antivirales que tienen grupos fosfonato

5 **Campo de la invención**

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

10 **Antecedentes de la invención**

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

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

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

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

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

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

50 Se han descrito inhibidores de la proteasa NS3 del VHC en los documentos WO 02/060926, WO 03/064416 y WO 03/064455. En *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2003) 13: 2745-2748 se describen inhibidores dipeptídicos de fenetilamida de la proteasa NS3 del VHC.

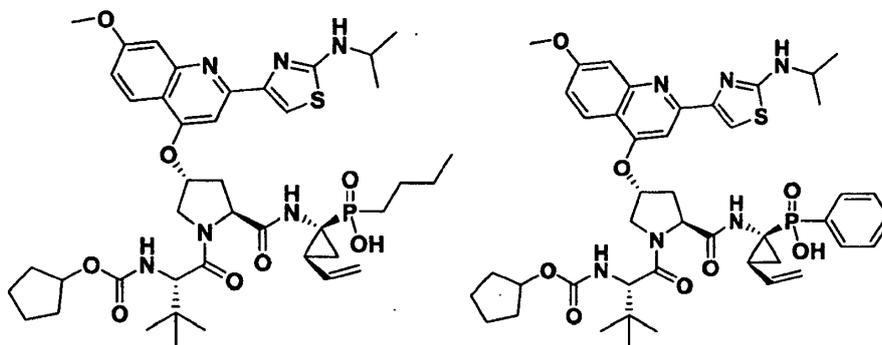
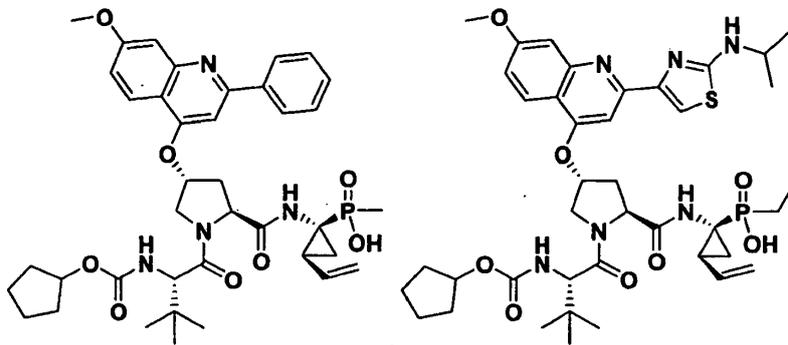
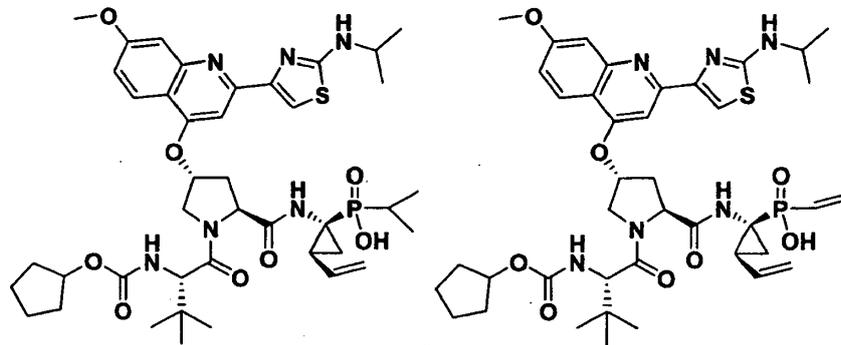
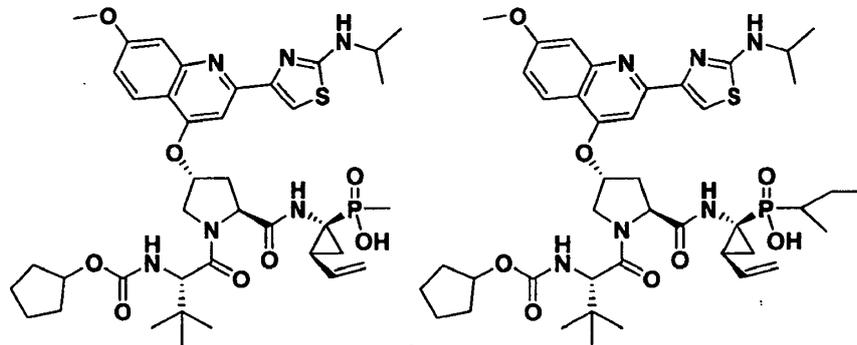
Breve descripción de la invención

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

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

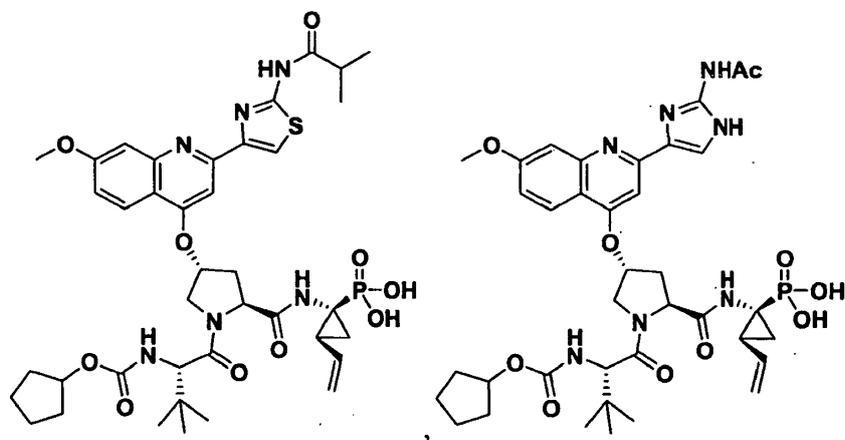
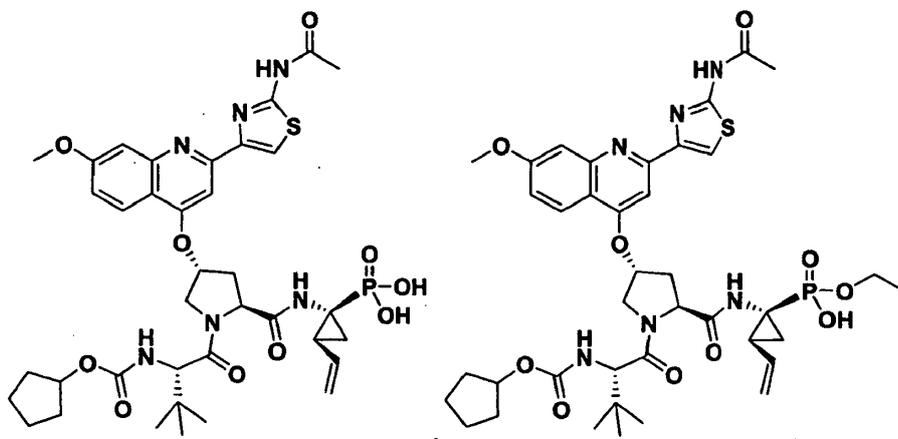
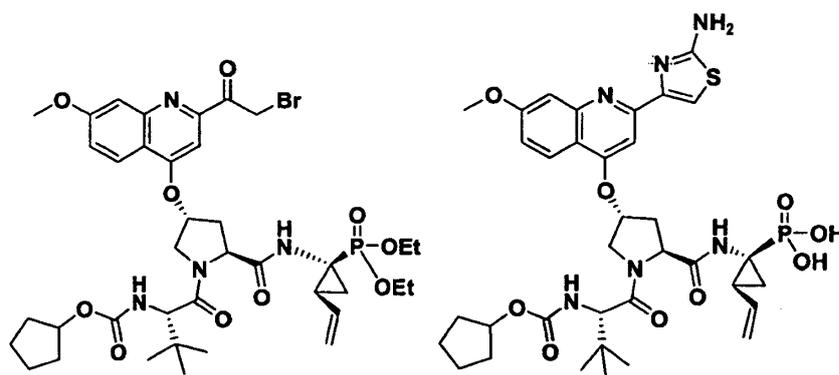
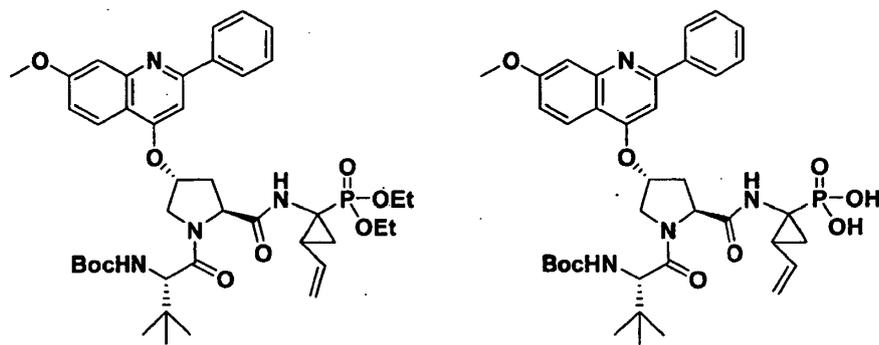
65 Las composiciones de la invención incluyen compuestos anti-virales que tienen normalmente cuando menos un grupo fosfonato. De acuerdo con lo anterior, en una modalidad, la invención proporciona un compuesto de la invención que está enlazado con uno o más grupos fosfonato.

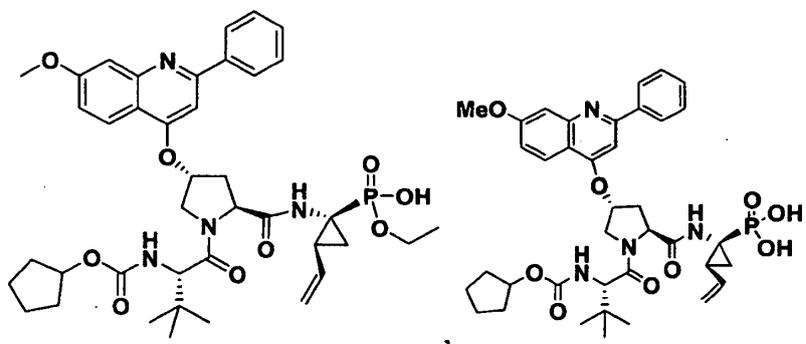
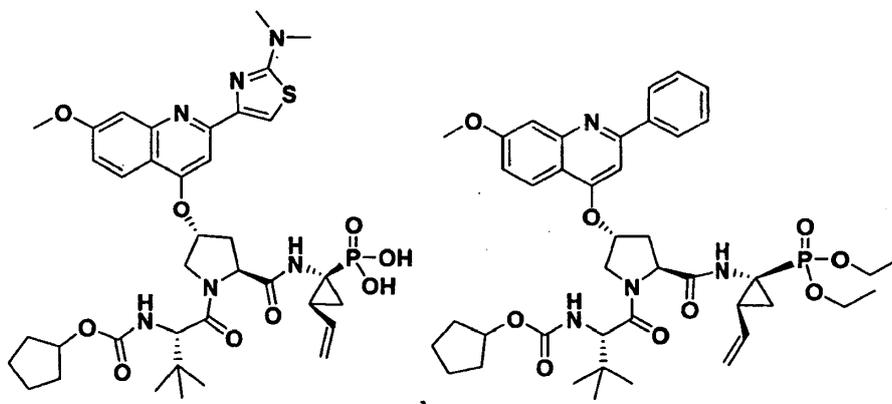
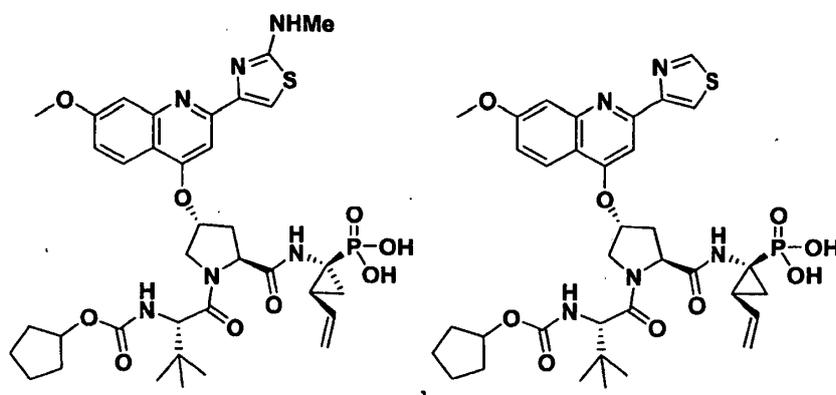
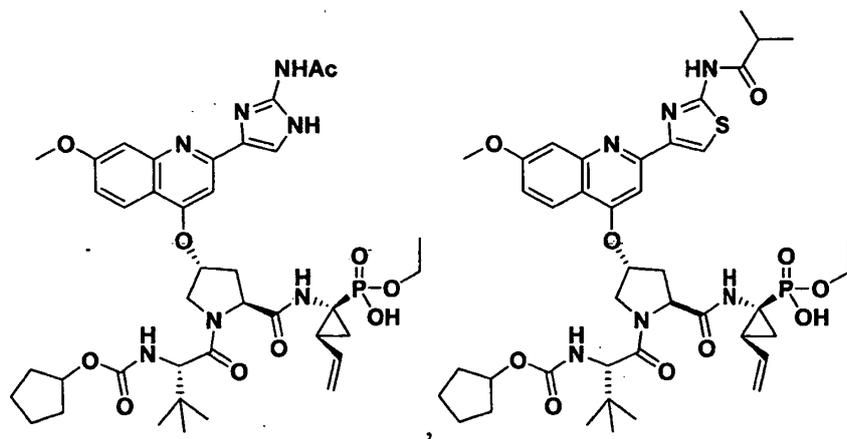
La presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



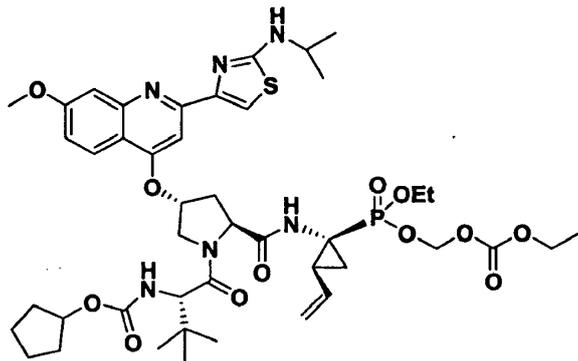
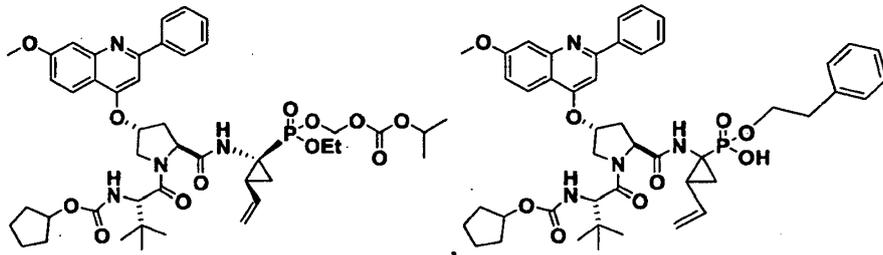
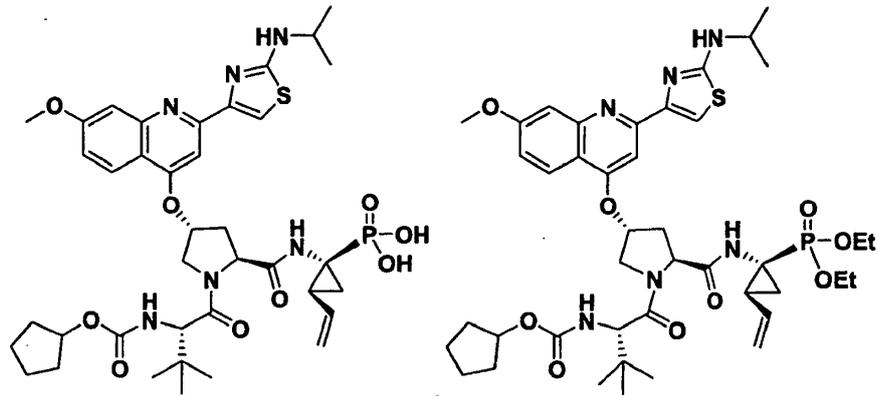
5

10

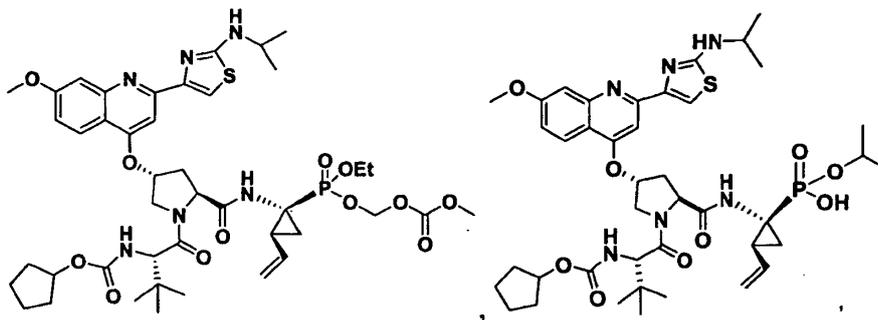


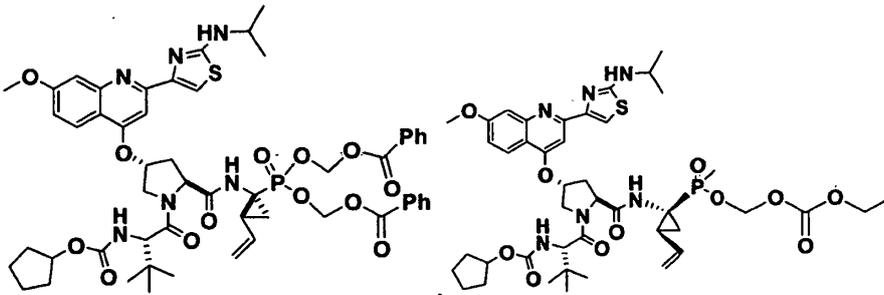
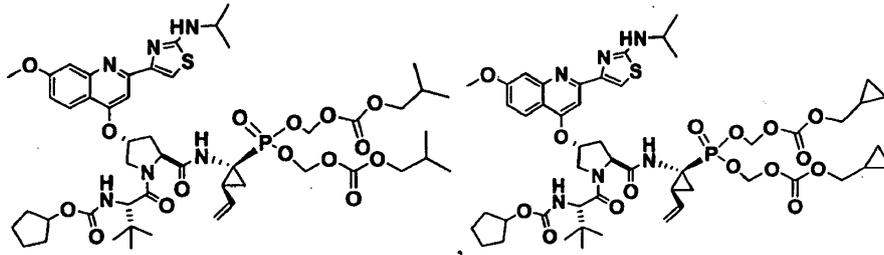
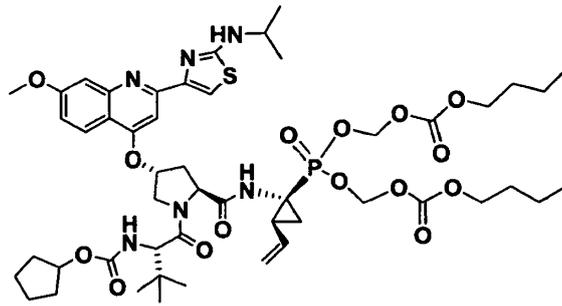


5

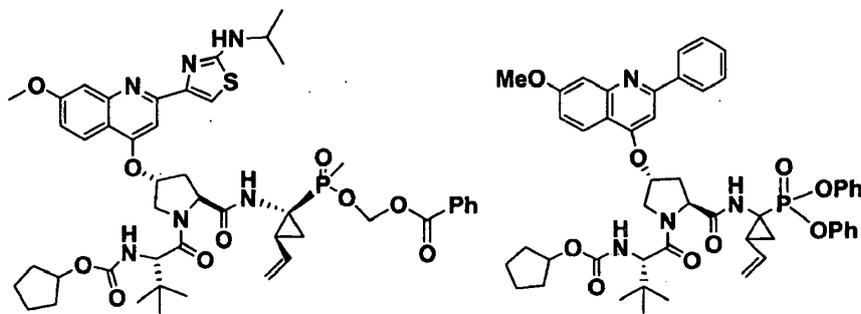
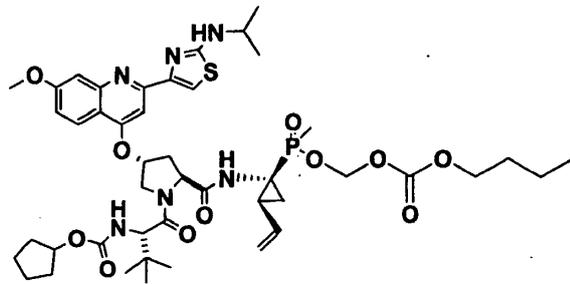


5

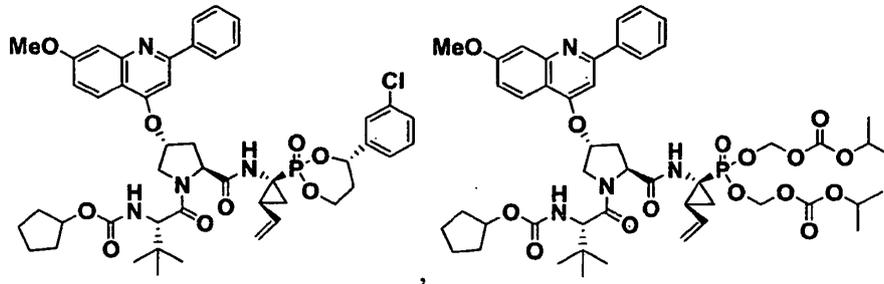
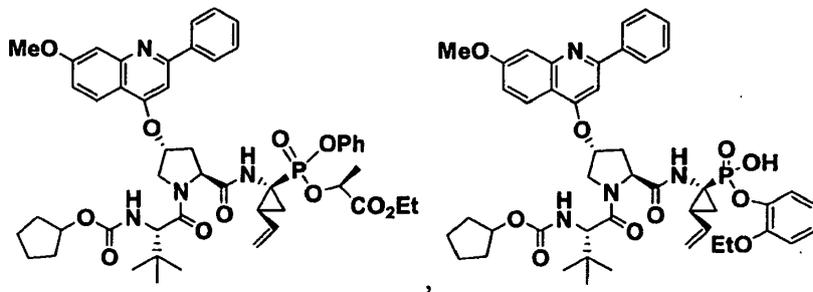
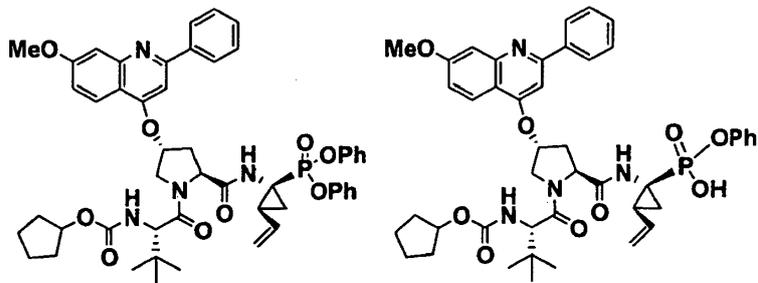
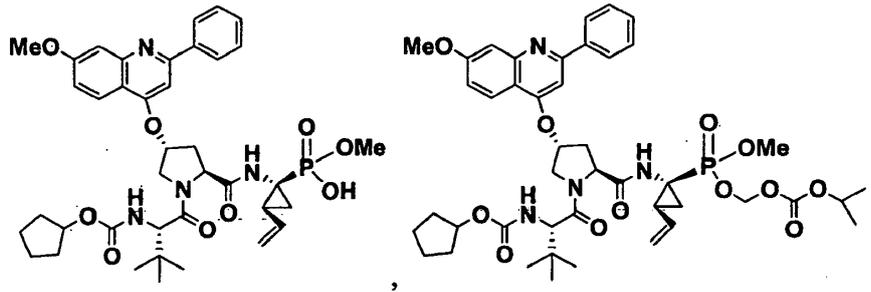
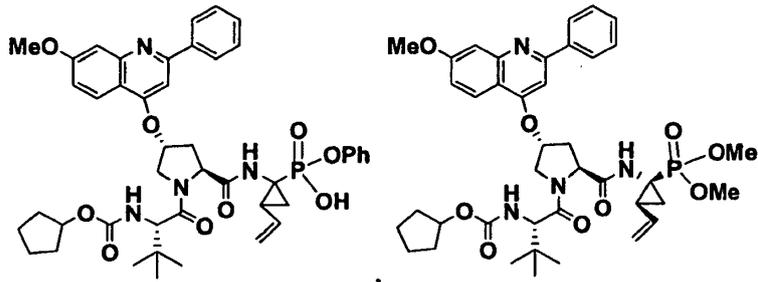




5

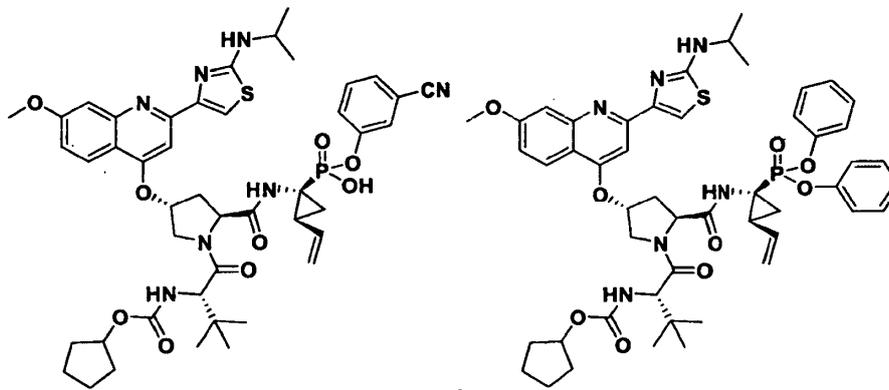
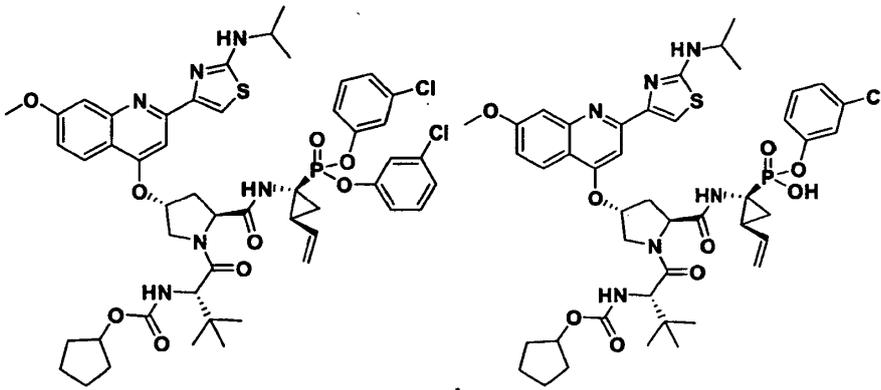
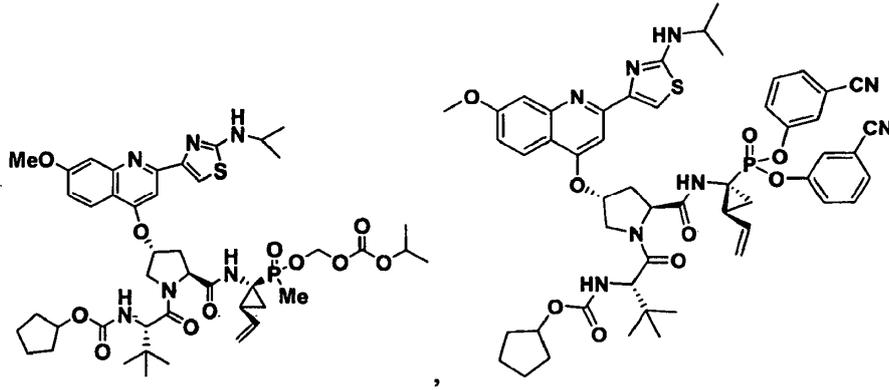
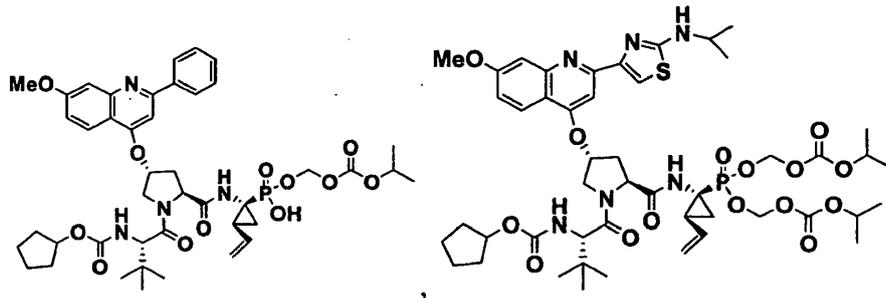


10

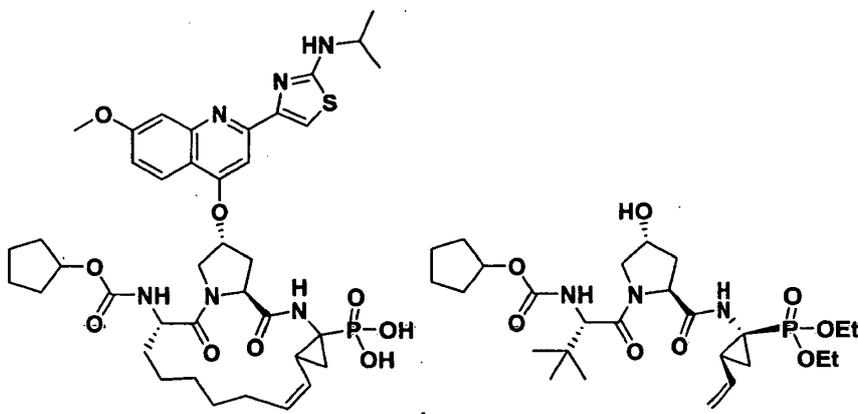
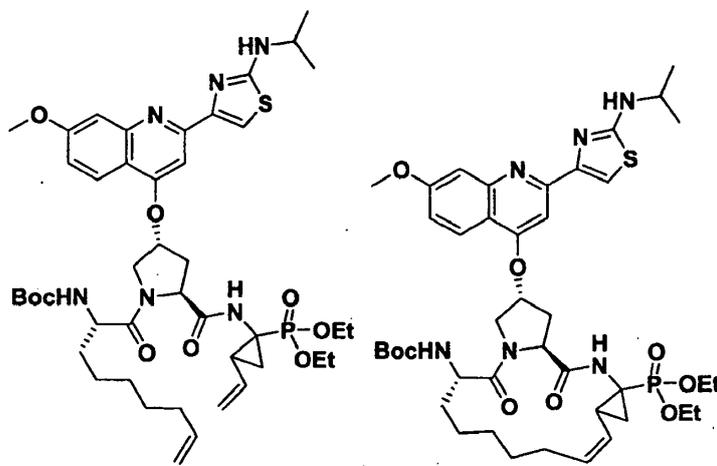
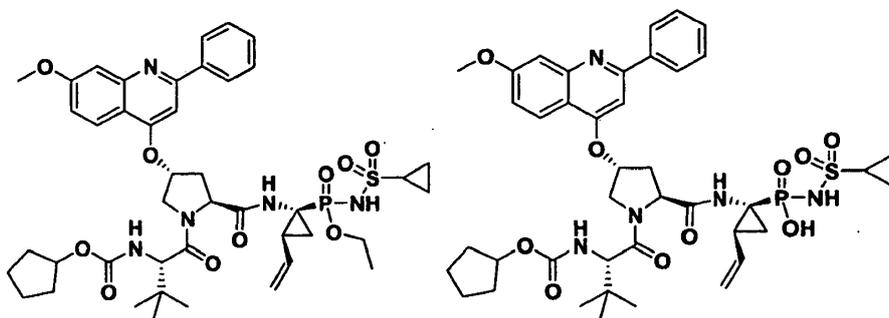
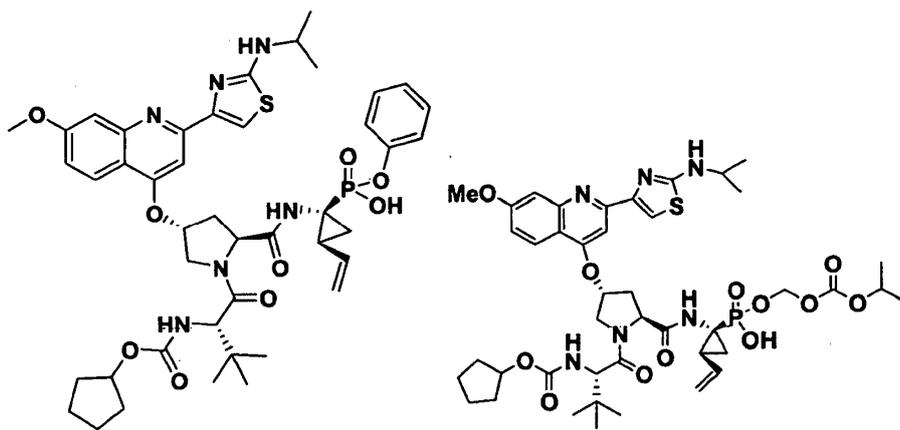


5

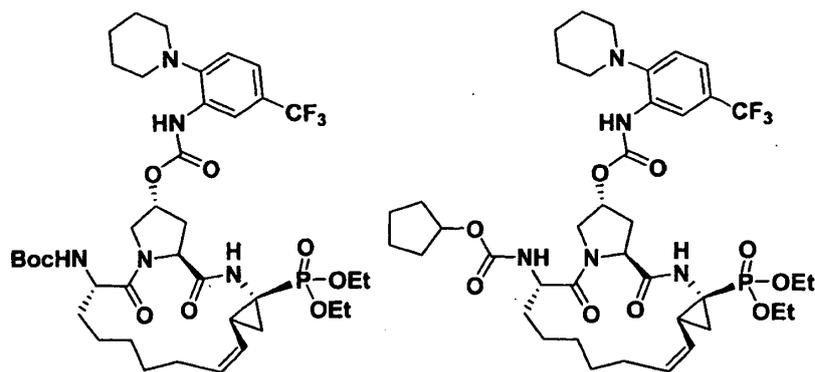
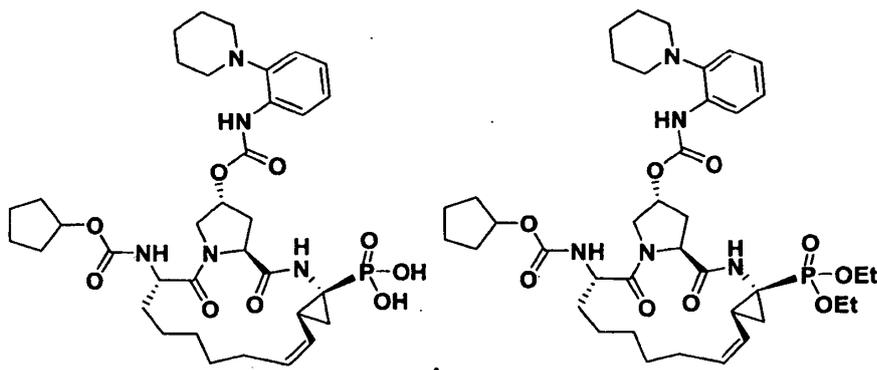
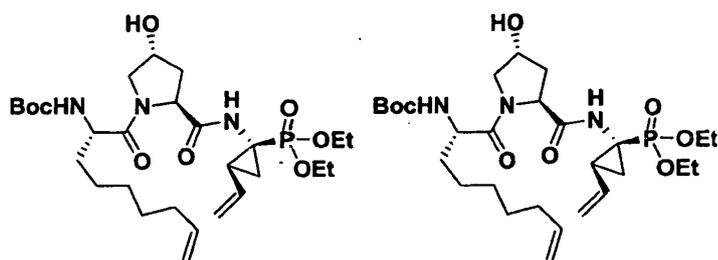
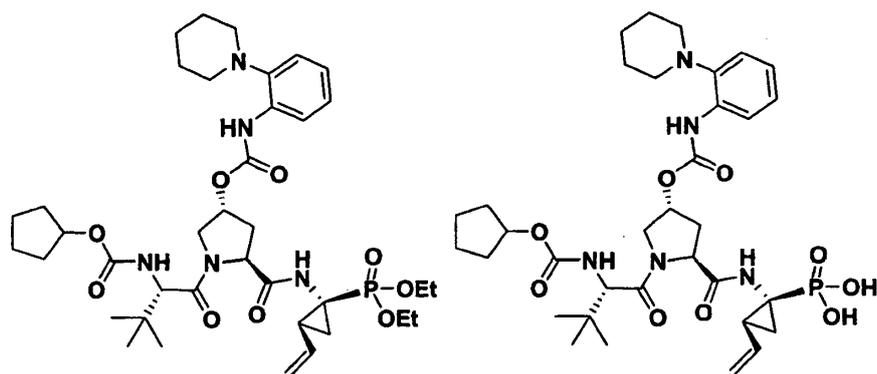
10

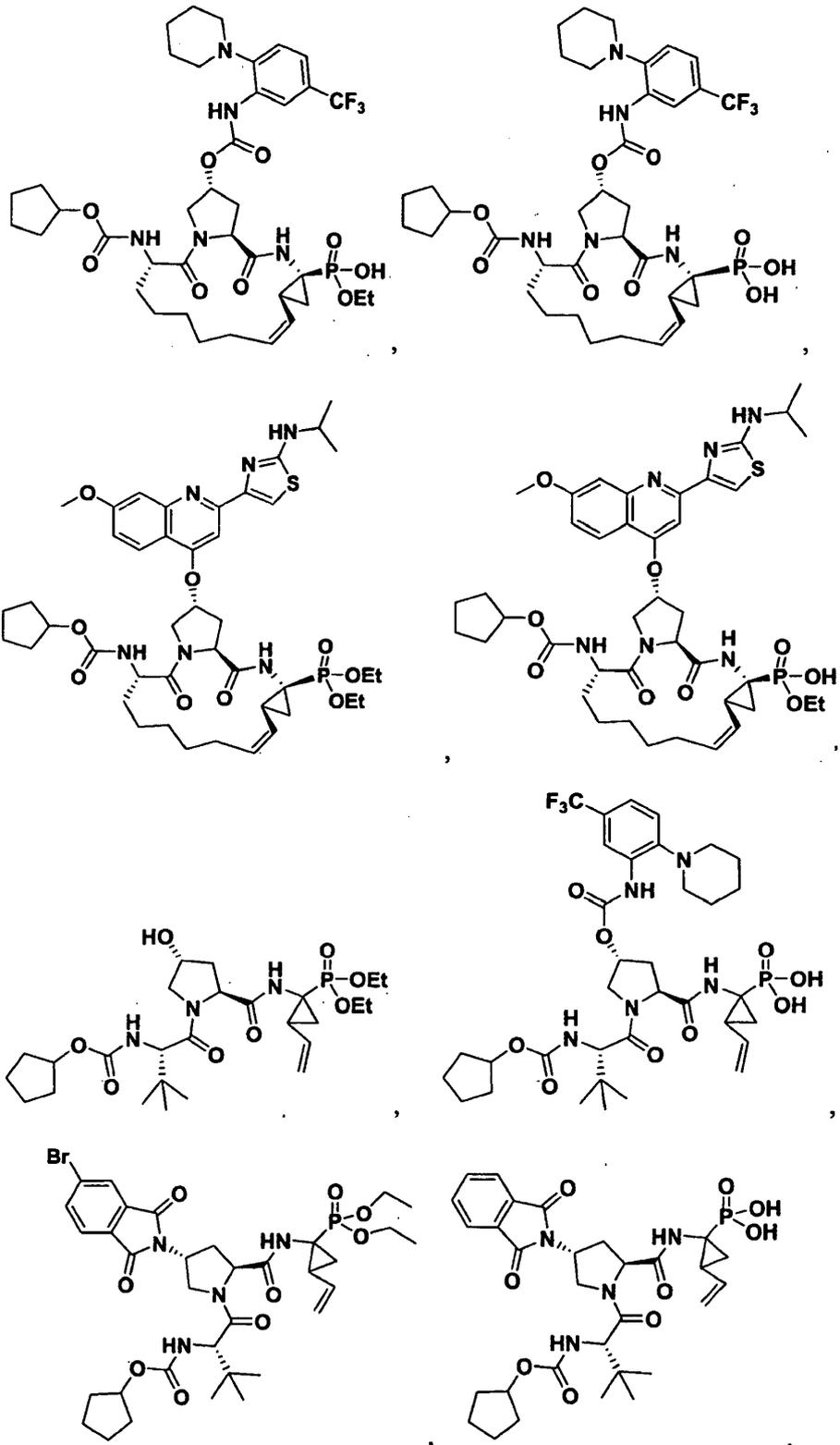


5

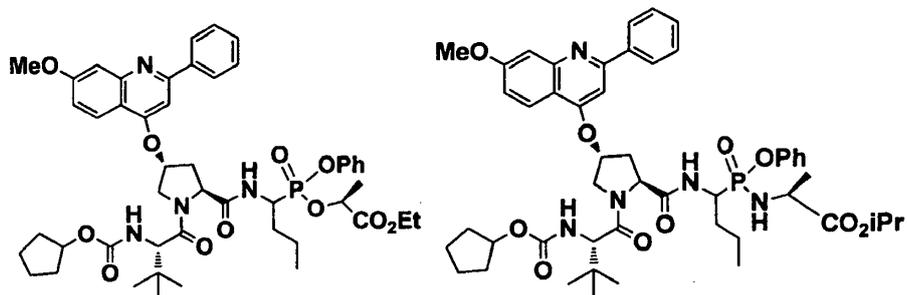
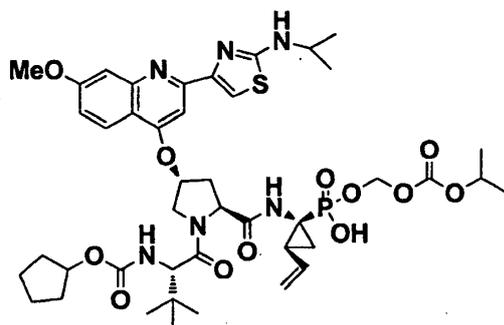
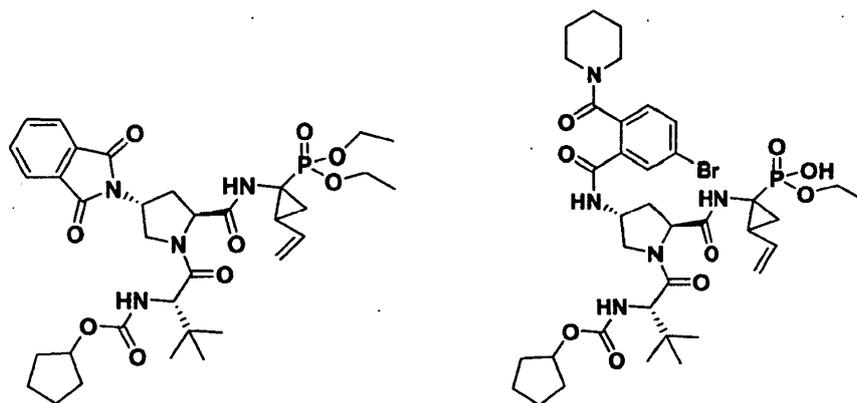


5

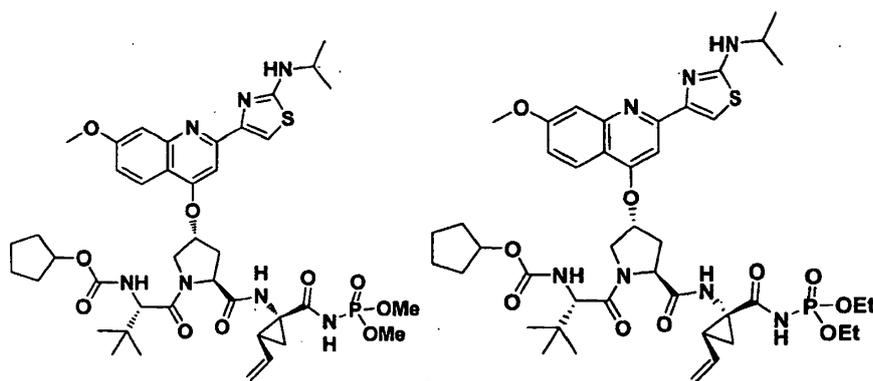


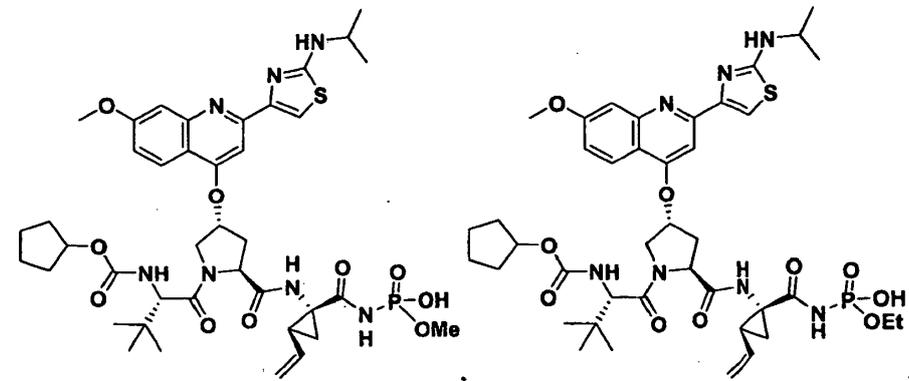
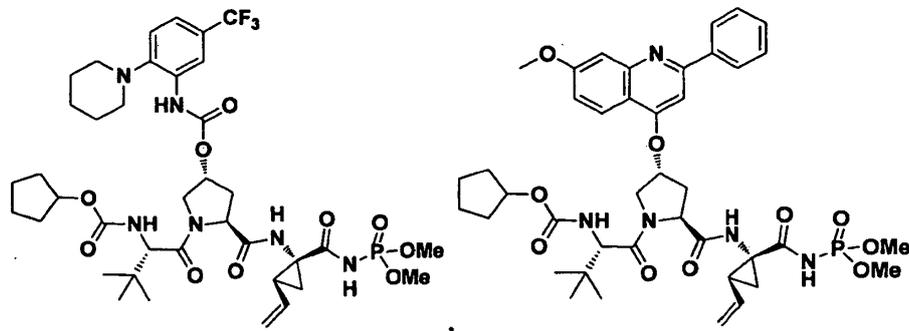
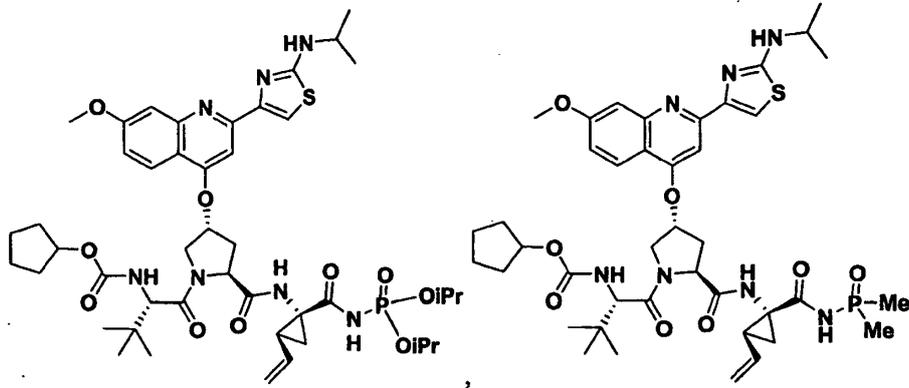


5



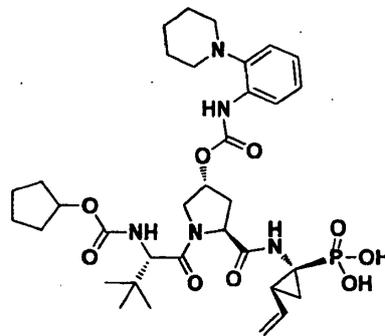
5





5

y



10

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto descrito anteriormente, y cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

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

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica, la cual contiene adicionalmente un análogo de nucleósido.

5 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica, la cual contiene adicionalmente un interferón, o un interferón pegilado.

10 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica, en donde el análogo de nucleósido mencionado se selecciona a partir de ribavirina, viremida, levovirina, un L-nucleósido, e isatoribina, y el interferón es interferón- α o interferón pegilado.

15 La presente invención también proporciona un método para el tratamiento de los trastornos asociados con hepatitis C, comprendiendo este método administrar a un individuo una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos, incluyendo los enantiómeros de los mismos, descritos anteriormente.

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

20 La presente invención también pertenece a compuestos para su uso en un método para aumentar la acumulación celular y la retención de un compuesto de fármaco, mejorando de esta manera su valor terapéutico y de diagnóstico, el cual comprende enlazar el compuesto a uno o más grupos fosfonato.

25 La presente invención también proporciona un método para inhibir VHC, el cual comprende administrar a un mamífero afligido con una condición asociada con la actividad del VHC, una cantidad de un compuesto de la invención, efectiva para inhibir VHC.

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

35 La presente invención también proporciona procesos e intermediarios novedosos dados a conocer en la presente, los cuales son útiles para la preparación de los compuestos, incluyendo sus enantiómeros, de la invención. Algunos de los compuestos de la invención son útiles para preparar otros compuestos de la invención.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos para su uso en un método para inhibir la actividad del VHC en una muestra, el cual comprende tratar la muestra con un compuesto o conjugado de la invención.

40 **Descripción detallada de la invención**

Ahora se hará referencia con detalle a ciertas modalidades de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas acompañantes.

45 Composiciones de la invención.

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

55 Los ejemplos de los heterociclos incluyen, a manera de ejemplo y no de limitación, piridilo, tiazolilo, tetrahydro-tiofenilo, tetrahydro-tiofenilo oxidado con azufre, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahydro-furanilo, tetrahydro-quinolinilo, tetrahydro-isoquinolinilo, decahydro-quinolinilo, octahydro-isoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatiinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, μ -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, e isatinoilo.

65 A manera de ejemplo y no de limitación, los heterociclos enlazados con carbono se enlazan en la posición 2, 3, 4, 5, o 6 de una piridina; en la posición 3, 4, 5, o 6 de una piridazina; en la posición 2, 4, 5, o 6 de una pirimidina; en la

posición 2, 3, 5, o 6 de una pirazina; en la posición 2, 3, 4, o 5 de un furano, tetrahydro-furano, tiofurano, tiofeno, pirrol, o tetrahidropirrol; en la posición 2, 4, o 5 de un oxazol, imidazol, o tiazol; en la posición 3, 4, o 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol; en la posición 2 o 3 de una aziridina; en la posición 2, 3, o 4 de una azetidina; en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una quinolina; o en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una isoquinolina. Todavía más normalmente, los heterociclos enlazados con carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, o 5-tiazolilo.

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

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

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

Las fracciones de pro-fármaco de ejemplo incluyen los aciloxi-metil-ésteres hidrolíticamente sensibles o lábiles -CH₂OC(=O)R⁹, y los carbonatos de aciloxi-metilo -CH₂OC(=O)OR⁹, en donde R⁹ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido, arilo de 6 a 20 átomos de carbono, o arilo de 6 a 20 átomos de carbono sustituido. El aciloxi-alquil-éster se utilizó primero como una estrategia de pro-fármaco para los ácidos carboxílicos, y luego fue aplicado a los fosfatos y fosfonatos por Farquhar y colaboradores (1983), *J. Pharm. Sci.*, 72: 324; también las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 4816570, 4968788, 5663159, y 5792756. Subsecuentemente, se utilizó el aciloxi-alquil-éster para suministrar ácidos fosfónicos a través de las membranas celulares, y con el objeto de mejorar la biodisponibilidad oral. Una variante cercana del aciloxi-alquil-éster, el alcoxi-carboniloxi-alquil-éster (carbonato), también puede mejorar la biodisponibilidad oral como una fracción de pro-fármaco en los compuestos de las combinaciones de la invención. Un aciloxi-metil-éster de ejemplo es el pivaloiloxi-metoxilo (POM) -CH₂OC(=O)C(CH₃)₃. Una fracción de pro-fármaco de carbonato de aciloxi-metilo de ejemplo es el carbonato de pivaloiloxi-metilo (POC) -CH₂OC(=O)OC(CH₃)₃.

El grupo fosfonato puede ser una fracción de pro-fármaco de fosfonato. La fracción de pro-fármaco puede ser sensible a la hidrólisis, tal como, pero no limitándose a, un carbonato de pivaloiloxi-metilo (POC) o un grupo pivaloiloxi-metoxilo. De una manera alternativa, la fracción de pro-fármaco puede ser sensible a la disociación enzimáticamente potenciada, tal como un éster de lactato o un grupo éster de fosfonamido.

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

Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,312,662).

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

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

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

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

"Alquilo" es un hidrocarburo de 1 a 18 átomos de carbono que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios, o cíclicos. Los ejemplos son metilo (Me, $-CH_3$), etilo (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, $-CH(CH_3)_2$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, $-C(CH_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexilo ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$).

"Alqueno" es un hidrocarburo de 2 a 18 átomos de carbono que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios, o cíclicos, con cuando menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace sp^2 de carbono-carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etileno o vinilo ($-CH=CH_2$), alilo ($-CH_2CH=CH_2$), ciclo-pentenilo ($-C_5H_7$), y 5-hexenilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$).

"Alquino" es un hidrocarburo de 2 a 18 átomos de carbono que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios, o cíclicos, con cuando menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp de carbono-carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, acetileno ($-C\equiv CH$) y propargilo ($-CH_2C\equiv CH$).

"Alquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo saturado, de cadena ramificada o recta, o cíclico, de 1 a 18 átomos de carbono, y que tiene dos centros de radicales monovalentes derivados mediante la remoción de dos átomos de hidrógeno a partir de los mismos o dos diferentes átomos de carbono de un alcano progenitor. Los

radicales de alqueno típicos incluyen, pero no se limitan a, metileno (-CH₂-), 1,2-etilo (-CH₂CH₂-), 1,3-propilo (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), y similares.

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

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

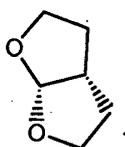
15 "Ariilo" significa un radical de hidrocarburo aromático monovalente de 6 a 20 átomos de carbono derivado mediante la remoción de un átomo de hidrógeno a partir de un solo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático progenitor. Los grupos ariilo típicos incluyen, pero no se limitan a, los radicales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

20 "Ariil-alquilo" se refiere a un radical de alquilo acíclico en donde uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp³, es reemplazado con un radical de ariilo. Los grupos ariil-alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-fenil-etan-1-ilo, naftil-metilo, 2-naftil-etan-1-ilo, naftobencilo, 2-nafto-fenil-etan-1-ilo, y similares. El grupo ariil-alquilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la fracción de alquilo, incluyendo los grupos alcanilo, alquenilo, o alquinilo, del grupo ariil-alquilo, es de 1 a 6 átomos de carbono, y la fracción de ariilo es de 5 a 14 átomos de carbono.

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

40 "Heterociclo", como se utiliza en la presente, incluye, a manera de ejemplo y no de limitación, los heterociclos descritos en Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W. A. Benjamin, Nueva York, 1968), en particular los Capítulos 1, 3, 4, 6, 7, y 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 hasta el presente), en particular los Volúmenes 13, 14, 16, 19, y 28; y *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82: 5566. En una modalidad específica de la invención, "heterociclo" incluye un "carbociclo" como se define en la presente, en donde uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) átomos de carbono han sido reemplazados con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S).

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



60 A manera de ejemplo y no de limitación, los heterociclos enlazados con carbono se enlazan en la posición 2, 3, 4, 5, o 6 de una piridina, en la posición 3, 4, 5, o 6 de una piridazina; en la posición 2, 4, 5, o 6 de una pirimidina; en la

posición 2, 3, 5, o 6 de una pirazina; en la posición 2, 3, 4, o 5 de un furano, tetrahydro-furano, tiofurano, tiofeno, pirrol, o tetrahidropirrol; en la posición 2, 4, o 5 de un oxazol, imidazol, o tiazol; en la posición 3, 4, o 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol; en la posición 2 o 3 de una aziridina; en la posición 2, 3, o 4 de una azetidina; en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una quinolina; o en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una isoquinolina. Todavía más normalmente, los heterociclos enlazados con carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, o 5-tiazolilo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Grupos protectores

En el contexto de la presente invención, los grupos protectores incluyen las fracciones de pro-fármaco y los grupos protectores químicos.

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

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

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

Compuestos Inhibidores del VHC

Los compuestos de la invención incluyen aquéllos con una actividad inhibidora del VHC. Los compuestos de la invención tienen opcionalmente uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) grupos fosfonato, los cuales pueden ser una fracción de pro-fármaco.

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

Normalmente, los compuestos de la invención tienen un peso molecular de aproximadamente 400 amu a aproximadamente 10,000 amu; en una modalidad específica de la invención, los compuestos tienen un peso molecular de menos de aproximadamente 5,000 amu; en otra modalidad específica de la invención, los compuestos tienen un peso molecular de menos de aproximadamente 2,500 amu; en otra modalidad específica de la invención, los compuestos tienen un peso molecular de menos de aproximadamente 1,000 amu; en otra modalidad específica de la invención, los compuestos tienen un peso molecular de menos de aproximadamente 800 amu; en otra modalidad específica de la invención, los compuestos tienen un peso molecular de menos de aproximadamente 600 amu; y en otra modalidad específica de la invención, los compuestos tienen un peso molecular de menos de aproximadamente 600 amu y un peso molecular mayor de aproximadamente 400 amu.

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

En una modalidad de la invención, el compuesto está en una forma aislada y purificada. En general, el término "aislado y purificado" significa que el compuesto está sustancialmente libre de materiales biológicos (por ejemplo, sangre, tejido, células, etc.). En una modalidad específica de la invención, el término significa que el compuesto o conjugado de la invención está cuando menos aproximadamente el 50 % en peso libre de materiales biológicos; en otra modalidad específica, el término significa que el compuesto o el conjugado de la invención está cuando menos

aproximadamente el 75 % en peso libre de materiales biológicos; en otra modalidad específica, el término significa que el compuesto o el conjugado de la invención está cuando menos aproximadamente el 90 % en peso libre de materiales biológicos; en otra modalidad específica, el término significa que el compuesto o el conjugado de la invención está cuando menos aproximadamente el 98 % en peso libre de materiales biológicos; y en otra modalidad, el término significa que el compuesto o el conjugado de la invención está cuando menos aproximadamente el 99 % en peso libre de materiales biológicos. En otra modalidad específica, la invención proporciona un compuesto o conjugado de la invención que se ha preparado sintéticamente (por ejemplo, *ex vivo*).

Acumulación celular

En una modalidad, la invención proporciona compuestos capaces de acumularse en las PBMC (células mononucleares de sangre periférica) humanas. Las células mononucleares de sangre periférica se refieren a las células sanguíneas que tienen linfocitos y monocitos redondos. Fisiológicamente, las células mononucleares de sangre periférica son componentes críticos del mecanismo contra la infección. Las células mononucleares de sangre periférica se pueden aislar a partir de la sangre entera heparinizada de los donadores normales sanos o de recubrimientos esponjosos, mediante centrifugación de gradiente de densidad estándar, y se cosechan de la interfase, se lavan (por ejemplo, con suero regulado con fosfato), y se almacenan en un medio de congelación. Las células mononucleares de sangre periférica se pueden cultivar en placas de múltiples pozos. En diferentes tiempos del cultivo, el sobrenadante se puede remover para la evaluación, o bien las células se pueden cosechar y analizar (Smith R. y colaboradores (2003), *Blood*, 102(7): 2532-2540). Los compuestos de esta modalidad pueden comprender además un fosfonato o un pro-fármaco de fosfonato. Más normalmente, el fosfonato o el pro-fármaco de fosfonato puede tener la estructura A³, como se describe en la presente.

Normalmente, los compuestos de la invención demuestran una mejor vida media intracelular de los compuestos o metabolitos intracelulares de los compuestos en las células mononucleares de sangre periférica humanas, al compararse con los análogos de los compuestos que no tengan el fosfonato o el pro-fármaco de fosfonato. Normalmente, la vida media se mejora por cuando menos aproximadamente el 50 %, más normalmente por cuando menos en el intervalo del 50 al 100 %, todavía más normalmente por cuando menos aproximadamente el 100 %, y todavía muy normalmente por más de aproximadamente el 100 %.

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

Estereoisómeros

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

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

Sales e hidratos

Las composiciones de esta invención opcionalmente comprenden las sales de los compuestos en la presente, en especial las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables que contienen, por ejemplo, Na⁺, Li⁺, K⁺, Ca⁺², y Mg⁺².

Estas sales pueden incluir aquéllas derivadas mediante la combinación de los cationes apropiados, tales como los iones de metales alcalinos y alcalinotérreos, o los iones de amonio y de amino cuaternario con una fracción de anión de ácido, normalmente un ácido carboxílico. Se prefieren las sales monovalentes si se desea una sal soluble en agua.

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

10 En adición, se pueden formar sales a partir de la adición de ácido con ciertos ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, HCl , HBr , H_2SO_4 , H_3PO_4 , o ácidos sulfónicos orgánicos, a los centros básicos, normalmente las aminas, o a los grupos ácidos. Finalmente, se debe entender que las composiciones de la presente comprenden a los compuestos de la invención en su forma no ionizada, así como zwitteriónica, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en los hidratos.

15 También se incluyen dentro del alcance de esta invención las sales de los compuestos progenitores con uno o más aminoácidos. Son adecuados cualesquiera de los aminoácidos descritos anteriormente, en especial los aminoácidos que se presentan naturalmente encontrados como componentes de proteína, aunque el aminoácido normalmente es uno que tenga una cadena lateral con un grupo básico o ácido, por ejemplo lisina, arginina, o ácido glutámico, o un grupo neutro, tal como glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina, o leucina.

Métodos de Inhibición del VHC

25 Otro aspecto de la invención se refiere a los métodos para inhibir la actividad del VHC, los cuales comprenden el paso de tratar una muestra de la que se sospeche que contiene VHC, con una composición de la invención.

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

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

50 El paso de tratamiento de la invención comprende agregar la composición de la invención a la muestra, o comprende agregar un precursor de la composición a la muestra. El paso de adición comprende cualquier método de administración, como se describe anteriormente.

55 Si se desea, la actividad del VHC después de la aplicación de la composición, se puede observar mediante cualquier método, incluyendo los métodos directos e indirectos de detección de la actividad del VHC. Se contemplan los métodos cuantitativo, cualitativo, y semi-cuantitativo para determinar la actividad del VHC. Normalmente, se aplica uno de los métodos de rastreo descritos anteriormente; sin embargo, también es aplicable cualquier otro método, tal como la observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo.

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

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

Cribados de Inhibidores del VHC

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

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

Formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de esta invención se formulan con vehículos y excipientes convencionales, los cuales se seleccionarán de acuerdo con la práctica ordinaria. Las tabletas contendrán excipientes, derrapantes, rellenos, aglutinantes, y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en una forma estéril, y cuando se pretenden para suministrarse mediante una administración diferente de la oral, en general serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes, tales como aquéllos estipulados en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos, tales como dextrina, hidroxil-alquil-celulosa, hidroxil-alquil-metil-celulosa, ácido esteárico, y similares. El pH de las formulaciones está en el intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero ordinariamente es de aproximadamente 7 a 10.

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

Las formulaciones incluyen aquéllas adecuadas para las vías de administración anteriores. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en una forma de dosificación unitaria, y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Las técnicas y formulaciones en general se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Estos métodos incluyen el paso de poner en asociación el principio activo con el vehículo, el cual constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación de una manera uniforme e íntima el principio activo con los vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y entonces, si es necesario, se configura el producto.

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

Una tableta se hace mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar mediante compresión, en una máquina adecuada, del principio activo en una forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservador, agente de actividad superficial, o agente dispersante. Las tabletas moldeadas se pueden hacer mediante moldeo, en una máquina adecuada, de una mezcla del principio activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Las tabletas opcionalmente se pueden recubrir o marcar, y opcionalmente se formulan para proporcionar la liberación lenta o controlada del principio activo a partir de las mismas.

Para administrarse a los ojos o a otros tejidos externos, por ejemplo a la boca y a la piel, las formulaciones de preferencia se aplican como un ungüento o crema tópica que contenga a los ingredientes activos en una cantidad, por ejemplo, del 0,075 al 20 % en peso/peso (incluyendo los ingredientes activos en un intervalo de entre el 0,1 % y el 20 % en incrementos del 0,1 % en peso/peso, tal como el 0,6 % en peso/peso, el 0,7 % en peso/peso, etc.), de preferencia del 0,2 al 15 % en peso/peso, y muy preferiblemente del 0,5 al 10 % en peso/peso. Cuando se formulan en un ungüento, los ingredientes activos se pueden emplear con una base de ungüento parafínica o miscible con agua. De una manera alternativa, los ingredientes activos se pueden formular en una crema con una base de crema de aceite en agua.

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

través de la piel o de otras áreas afectadas. Los ejemplos de los mejoradores de la penetración dérmica incluyen sulfóxido de dimetilo y análogos relacionados.

5 La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida de ingredientes conocidos, de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender meramente un emulsionante (de otra manera conocido como un emulgente), deseablemente comprende una mezcla de cuando menos un emulsionante con una grasa o un aceite, o con tanto una grasa como un aceite. De preferencia, se incluye un emulsionante hidrofílico junto con un emulsionante lipofílico que actúe como un estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. 10 Juntos, los emulsionantes con o sin estabilizantes, forman la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa forman la denominada base de ungüento emulsionante, la cual forma la fase oleosa dispersada de las formulaciones de crema.

Los emulgentes y los estabilizantes de emulsión adecuados para utilizarse en la formulación de la invención incluyen 15 Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárilico, alcohol bencilico, alcohol miristílico, mono-estearato de glicerilo, y lauril-sulfato de sodio.

La elección de los aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas. La crema de preferencia debe ser un producto no graso, que no manche, y lavable, con una consistencia adecuada para evitar la fuga desde los tubos u otros contenedores. Se pueden utilizar alquil-ésteres mono- o di- 20 básicos de cadena recta o ramificada, tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etil-hexilo, o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocidos como Crodamol CAP, siendo los ésteres preferidos los tres últimos. Éstos se pueden utilizar solos o en combinación, dependiendo de las propiedades requeridas. De una manera alternativa, se utilizan lípidos de alto punto de fusión, tales como parafina blanda blanca 25 y/o parafina líquida, u otros aceites minerales.

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden uno o más compuestos de la invención, junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contengan al principio activo pueden estar en cualquier 30 forma adecuada para el método de administración pretendido. Cuando se utilizan para uso oral, por ejemplo, se pueden preparar tabletas, trociscos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones pretendidas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y estas composiciones pueden contener uno o más agentes, incluyendo agentes edulcorantes, 35 agentes saborizantes, agentes colorantes, y agentes conservadores, con el objeto de proporcionar una preparación agradable al paladar. Son aceptables las tabletas que contengan al principio activo mezclado con un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable, que sea adecuado para la fabricación de las tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, monohidrato de lactosa, croscarmelosa de sodio, povidona, fosfato de calcio o de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, tales como 40 almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina, o acacia; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco. Las tabletas pueden no estar recubiertas, o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas, incluyendo microencapsulación para demorar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal, y de esta manera proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de demora de tiempo, tal como 45 monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura, en donde se mezcla el principio activo con un diluyente sólido inerte, por ejemplo fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en donde se mezcla el principio activo con agua o con un medio oleoso, tal como aceite de cacahuate, 50 parafina líquida, o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas de la invención contienen a los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Estos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboxi- 55 metil-celulosa de sodio, metil-celulosa, hidroxipropil-metil-celulosa, alginato de sodio, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia, y agentes dispersantes o humectantes, tales como fosfatida que se presenta naturalmente (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de 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, hepta-decaetilen-oxi-cetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, mono-oleato de sorbitán de polioxietileno). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservadores, tales como p-hidroxibenzoato de etilo o de propilo normal, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más 60 agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones en aceite se pueden formular mediante la suspensión del principio activo en un aceite vegetal, tal como aceite de araquís, aceite de oliva, aceite de ajonjolí, 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 65

alcohol cetílico. Se pueden agregar agentes edulcorantes, tales como los estipulados anteriormente, y agentes saborizantes, para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones se pueden conservar 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, proporcionan el principio activo mezclado con un agente de dispersión o humectante, un agente de suspensión, y uno o más conservadores. Los agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados están ejemplificados por los dados a conocer anteriormente. También puede haber excipientes adicionales presentes, por ejemplo agentes edulcorantes, saborizantes, y colorantes.

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

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

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

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

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

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

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

45 Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas,

geles, pastas, espumas, o formulaciones en aerosol que contengan, en adición al principio activo, vehículos tales como los que se conocen en la técnica como apropiados.

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

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

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

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

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

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

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

45 Vías de administración

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

55 Terapia de combinación

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

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

La terapia de combinación puede proporcionar "sinergismo" y un "efecto sinérgico", es decir, el efecto que se logra cuando los ingredientes activos utilizados juntos, es mayor que la suma de los efectos que resultan de utilizar los

compuestos por separado. Se puede obtener un efecto sinérgico cuando los ingredientes activos: (1) se co-formulan y administran o suministran de una manera simultánea en una formulación combinada; (2) se suministran mediante la administración alternada o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) se suministran mediante algún otro régimen. Cuando se suministran en una terapia alternada, se puede obtener un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o se suministran en secuencia, por ejemplo en tabletas, píldoras o cápsulas separadas, o mediante diferentes inyecciones en jeringas separadas. En general, durante la terapia alternada, se administra una dosificación efectiva de cada principio activo en secuencia, es decir, en serie, mientras que en la terapia de combinación, se administran juntas dosificaciones efectivas de dos o más ingredientes activos.

10 Metabolitos de los compuestos de la invención

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

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

40 Métodos de ejemplo para hacer los compuestos de la invención

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

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

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

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

deseadas.

Las reacciones de condensación normalmente se llevan a cabo a temperaturas cercanas a la temperatura ambiente, aunque para las condensaciones cinéticamente controladas, no equilibrantes, también son comunes las temperaturas reducidas (de 0 °C a -100 °C). Los solventes pueden ser próticos (comunes en las reacciones equilibrantes) o apróticos (comunes en las reacciones cinéticamente controladas).

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

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

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

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

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

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

Se puede obtener un solo estereoisómero, por ejemplo un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero, mediante la resolución de la mezcla racémica empleando un método tal como la formación de diaestereómeros utilizando agentes de resolución ópticamente activos (*Stereochemistry of Carbon Compounds*, (1962) por E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H. (1973), *J. Chromatogr.*, 113: (3) 283-302). Las mezclas racémicas de los compuestos quirales de la invención se pueden separar y aislar mediante cualquier método adecuado, incluyendo: (1) formación de sales diaestereoméricas iónicas con compuestos quirales, y separación mediante cristalización fraccionaria u

otros métodos, (2) formación de compuestos diaestereoméricos con reactivos de derivación quiral, separación de los diaestereómeros, y conversión hasta los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente bajo condiciones quirales.

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

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

Esquemas y ejemplos

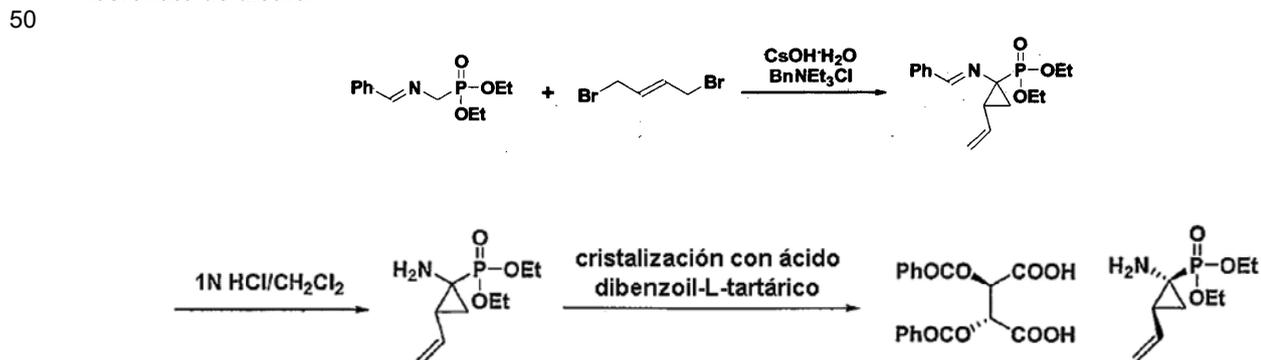
Los aspectos generales de estos métodos de ejemplo se describen en seguida y en los Ejemplos. Cada uno de los productos de los siguientes procesos opcionalmente se separa, se aísla, y/o se purifica antes de su uso en los procesos subsecuentes.

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

Ejemplos

Preparación de intermediarios P1:

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



55 Una solución de (N-benciliden-amino-metil)-fosfonato de dietilo (50 g, 196 mmol), trans-1,4-dibromo-2-buteno (50 g, 235 mmol), y cloruro de bencil-trietil-amonio (4,5 g, 19,6 mmol) en diclorometano (1,0 l), se agitó a temperatura

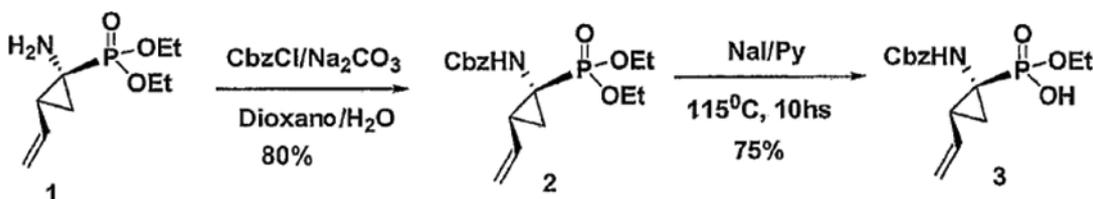
ambiente utilizando un agitador mecánico, cuando se agregó monohidrato de hidróxido de cesio (82 g, 490 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 18 horas, después de lo cual, se agregó otra porción de monohidrato de hidróxido de cesio (82 g, 490 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 24 horas. Entonces las sales se filtraron a través de un cojín de Celite 521, y el filtrado se dejó agitándose con HCl acuoso 1 N a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla resultante se filtró a través de un cojín de Celite 521, y las dos fases del filtrado se separaron. La fracción orgánica se extrajo con HCl acuoso 1 N (250 ml, 1 x). Las fracciones acuosas se lavaron con dicloro-metano (250 ml, 1 x), y las fracciones acuosas combinadas se agitaron con acetato de etilo (500 ml), mientras se agregaban con precaución 84 gramos (1 mol) de NaHCO₃, seguidos por un exceso de NaCl hasta saturarse. Después de que la mezcla resultante se filtró a través de un cojín de Celite 521 para remover el exceso de NaCl y algo de alquitrán negro, se separaron dos capas, y la fracción acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (250 ml, 2 x). Los extractos orgánicos se lavaron con una solución saturada de NaCl (250 ml, 1 x), se combinaron, se secaron (MgSO₄), y se concentraron, para obtener aproximadamente 16,5 a 17 gramos de la amina cruda.

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

A esta amina se le agregó una solución de 18,8 a 19,6 gramos (1 equivalente molar) del ácido dibenzoil-L-tartárico en 151,5 a 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 temperatura ambiente, para obtener sólidos. Después de pasar la noche, los sólidos se recolectaron mediante filtración, y se lavaron con acetonitrilo. Los sólidos se recrystalizaron a partir de la misma cantidad de acetonitrilo, nuevamente a temperatura ambiente, para proporcionar de 10,5 a 11,5 gramos de la sal ópticamente pura: ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,14 (a, 2H), 8,11 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 7,64 (tt, J = 7,5 y 1,2 Hz, 2H), 7,51 (t a, J = 7,5 Hz, 4H), 5,94 (s, 2H), 5,82 (dt, J = 17,1 y 9,9 Hz, 1H), 5,32 (dd, J = 17,1 y 1,2 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 10,5 y 1,2 Hz, 1H), 4,11-4,26 (m, 4H), 2,11 (m, 1H), 1,33- 1,47 (m, 2H), 1,37 (dt, J = 10,2 y 7,2 Hz, 6H); ³¹P RMN (75 MHz, CD₃OD) δ 22,55.

Analítica: La pureza óptica de la amina se puede determinar mediante ³¹P RMN de la amida de Mosher en DMSO-d₆. El material recrystalizado (25 miligramos) se disolvió en una mezcla de NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml) y NaCl acuoso saturado (5 ml), y la amina libre se extrajo con diclorometano (10 ml, 2 x). Los extractos se lavaron una vez con una mezcla de NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml) y NaCl acuoso saturado (5 ml), se secaron (MgSO₄), y se concentraron. A una solución del residuo y N,N-dimetil-amino-piridina (aproximadamente 3,5 miligramos) en piridina (0,1 ml), se le agregó cloruro de (R)-(-)-α-metoxi-α-(trifluoro-metil)-fenil-acetilo a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1,5 horas, la piridina se evaporó, y el residuo se disolvió en HCl 0,5 N (10 ml) y acetato de etilo (10 ml). Después de la separación de las dos fracciones, la fracción orgánica se lavó con agua (10 ml, 1 x) y NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml, 1 x), se secó (MgSO₄), y se concentró. En la ³¹P RMN del residuo en DMSO-d₆, la amida deseada aparece en 23,00 ppm, mientras que la amida indeseada viene en 22,79 ppm.

2. Preparación de los intermediarios de ácido fosfónico P1:



La amina 1 (9,0 g, 41,1 mmol) se disolvió en dioxano (100 ml). Se agregó una solución de Na₂CO₃ (13,1 g, 123,3 mmol) en H₂O (50 ml), a la mezcla de reacción, y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Después de que se agregó cloroformato de bencilo (8,4 g, 49,3 mmol), la solución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la 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 a partir de la remoción por filtración al vacío del MgSO₄ produjo un aceite, a partir del cual se aisló el 2 mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 20 % en hexano) como un aceite transparente (11,6 g, 80 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (s, 5H), 6,05 (dt, J = 9,9, 17,1 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 23,7 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,06 (m, 3H), 4,06 (m, 4H), 2,09 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,15 (dt, J = 8,1, 26,4 Hz, 6H) ³¹P RMN (121,4 MHz, CDCl₃) δ 23,7.

El Intermediario 2 (11,6 g, 32,9 mmol) y NaI (24,5 g, 164,3 mmol) se disolvieron en piridina (110 ml). La solución de la reacción se calentó a 115 °C durante 10 horas. Después de enfriarse de regreso a temperatura ambiente, la solución de la reacción se concentró para remover la piridina. Se agregó H₂O (50 ml) al material crudo. La fase

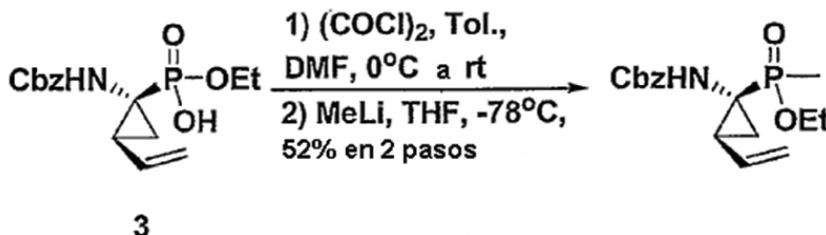
acuosa se lavó con dietil-éter (100 ml, 2 x). Entonces la fase acuosa se ajustó a un pH = 2 mediante la adición de HCl 1 M (acuoso). El Producto 3 (7,5 g, 23,0 mmol) se aisló mediante extracción con diclorometano y se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación.

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

LC/MS = 326 ($\text{M}^+ + 1$), 348 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)

3. Preparación de los intermediarios de ácido fosfínico p1:

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



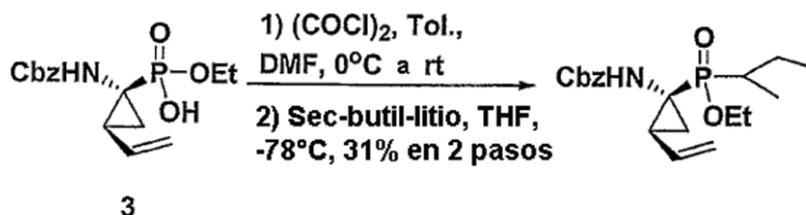
El Intermediario del mono-etil-éster del ácido (1-benciloxi-carbonil-amino-2-vinil-ciclopropil)-fosfónico (415 mg, 1,28 mmol) se disolvió en tolueno (8 ml). Esta solución se enfrió a 0 °C y se agregó $(\text{COCl})_2$ (222 μl , 2,56 mmol) en una forma por goteo. Entonces se agregó dimetil-formamida (44 μl , 0,56 mmol). La reacción se ejecutó durante 2 horas a 0 °C y se determinó que estaba completa mediante ^{31}P RMN.

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

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

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

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



El intermediario de ácido fosfónico 3 (415 mg, 1,28 mmol) se disolvió en tolueno (8 ml). Esta solución se enfrió a 0 °C y se agregó por goteo $(\text{COCl})_2$ (222 μl , 2,56 mmol). Entonces se agregó dimetil-formamida (44 μl , 0,56 mmol). La reacción se ejecutó durante 2 horas a 0 °C y se determinó que estaba completa mediante ^{31}P RMN.

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

La reacción se concentró hasta obtener un aceite color naranja-amarillo, y luego se puso bajo un alto vacío durante 1 hora. El residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (6,4 ml) y esta solución se enfrió a -78 °C. Se agregó por goteo una solución 1,4 M de sec-butil-litio en ciclohexano (1,37 ml, 1,92 mmol). Después de 40 minutos, se agregó por goteo más sec-butil-litio en ciclohexano (456 μl , 0,64 milimoles). Después de 10 minutos, la reacción se apagó a -78 °C mediante la adición de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac.})}$ saturado. La fase orgánica se diluyó con EtOAc, y se extrajo con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac.})}$ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 . La concentración del filtrado a partir de la remoción por filtración al vacío del MgSO_4 produjo un aceite color naranja, a partir del cual se aisló el producto mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 60 % en hexano), como un aceite transparente (146 mg, 31% en 2

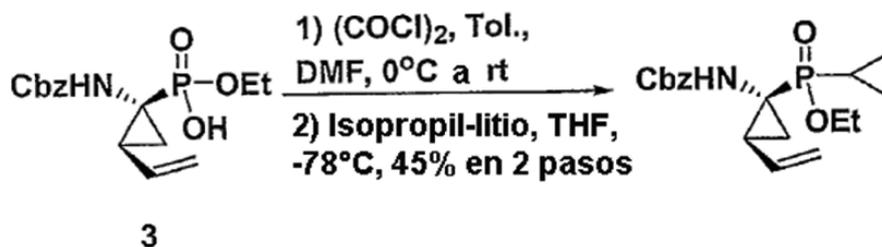
pasos).

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

5 ^{31}P NMR (121,4 MHz, CDCl_3) δ 54,9, 54,3, 50,8, 50,0

LC/MS = 366 ($\text{M}^+ + 1$), 388 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)

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



10

El intermediario de ácido fosfónico 3 (415 mg, 1,28 mmol) se disolvió en tolueno (8 ml). Esta solución se enfrió a 0 °C y se agregó por goteo $(\text{COCl})_2$ (222 μl , 2,56 mmol). Entonces se agregó dimetil-formamida (44 μl , 0,56 mmol). La reacción se ejecutó durante 2 horas a 0 °C y se determinó que estaba completa mediante ^{31}P RMN.

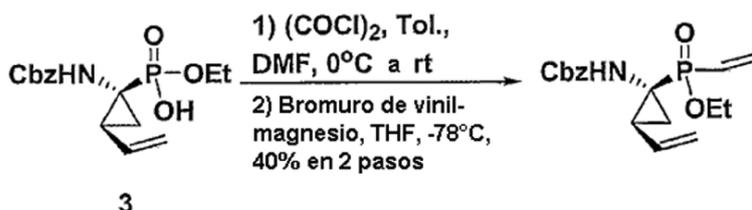
15 ^{31}P NMR (121,4 MHz, CDCl_3) δ 39,0, 38,5, 37,4, 36,5, 17,0, 16,2, 16,0, 15,4.

La reacción se concentró hasta obtener un aceite color naranja-amarillo, y luego se puso bajo un alto vacío durante 1 hora. El residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (6,4 ml) y esta solución se enfrió a -78 °C. Se agregó por goteo una solución 0,7 M de isopropil-litio en pentano (2,74 ml, 1,92 mmol). Después de 10 minutos, la reacción se apagó a -78 °C mediante la adición de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac.})}$ saturado. La fase orgánica se diluyó con EtOAc, y se extrajo con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac.})}$ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 . La concentración del filtrado a partir de la remoción mediante filtración al vacío del MgSO_4 produjo un aceite color naranja, a partir del cual se aisló el producto mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 100 %) como un aceite transparente (200 mg, 45 % en 2 pasos).

25 ^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) δ = 7,38 (s, 5H), 6,69 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 5,06 (m, 4H), 4,06 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,02-1,35 (m, 9H) ^{31}P NMR (121,4 MHz, CD_3CN) δ 56,0, 53,8
LC/MS = 352 ($\text{M}^+ + 1$), 374 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)

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

30



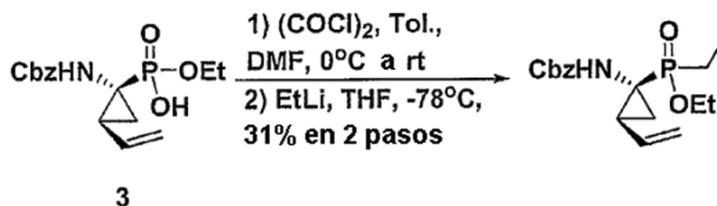
35 El intermediario de ácido fosfónico 3 (415 mg, 1,28 mmol) se disolvió en tolueno (8 ml). Esta solución se enfrió a 0 °C y se agregó por goteo $(\text{COCl})_2$ (222 μl , 2,56 mmol). Entonces se agregó dimetil-formamida (44 μl , 0,56 mmol). La reacción se ejecutó durante 2 horas a 0 °C y se determinó que estaba completa mediante ^{31}P RMN.

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

40 La reacción se concentró hasta obtener un aceite color naranja-amarillo, y luego se puso bajo un alto vacío durante 1 hora. El residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (6,4 ml) y esta solución se enfrió a -78 °C. Se agregó por goteo una solución 1,0 M de bromuro de vinil-magnesio en tetrahidrofurano (2,6 ml, 2,6 mmol). Después de 40 minutos, la reacción se apagó a -78 °C mediante la adición de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac.})}$ saturado. La fase orgánica se diluyó con EtOAc y se extrajo con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac.})}$ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 . La concentración del filtrado a partir de la remoción mediante filtración al vacío del MgSO_4 produjo un aceite color naranja, a partir del cual se aisló el producto mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 100 %) como un aceite transparente (214 mg, 40 % en 2 pasos).

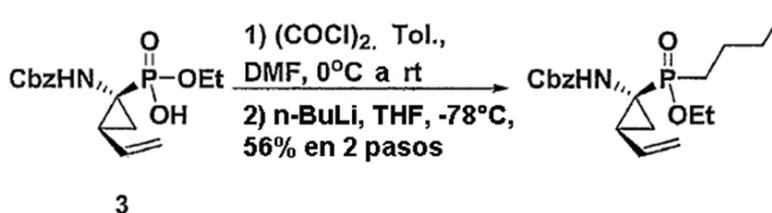
45 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,33 (s, 5H), 6,09-6,15 (m, 2H), 5,55 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 5,05 (m, 4H), 4,06 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,13 (dt, $J = 8,1, 26, 4$ Hz, 3H) ^{31}P NMR (121,4 MHz, CDCl_3) δ 36,5, 34,6

LC/MS = 336 ($\text{M}^+ + 1$), 358 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)

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

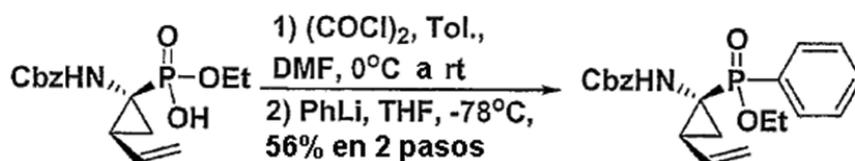
5 El Intermediario de ácido fosfónico 3 (208 mg, 0,64 mmol) se disolvió en tolueno (8 ml). Esta solución se enfrió a 0 °C y se agregó por goteo (COCl)₂ (111 µl, 1,28 mmol). Entonces se agregó dimetil-formamida (22 µl, 0,28 mmol). La reacción se ejecutó durante 2 horas a 0 °C y se determinó que estaba completa mediante ³¹P RMN. ³¹P NMR (121,4 MHz, CDCl₃) δ = 39,0, 38,5, 37,4, 36,5, 17,0, 16,2, 16,0, 15,4.

10 La reacción se concentró hasta obtener un aceite color naranja-amarillo, y luego se puso bajo un alto vacío durante 1 hora. El residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (6,4 ml) y esta solución se enfrió a -78 °C. Se agregó por goteo una solución 1,7 M de EtLi en dibutil-éter (566 µl, 0,96 mmol). Después de 40 minutos, se agregó por goteo más EtLi (189 µl, 0,32 mmol). Después de 10 minutos, la reacción se apagó a -78 °C mediante la adición de NH₄Cl_(ac.) saturado. La fase orgánica se diluyó con EtOAc y se extrajo con NH₄Cl_(ac.) saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄. La concentración del filtrado a partir de la remoción mediante filtración al vacío del MgSO₄ produjo un aceite color naranja, a partir del cual se aisló el producto deseado mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 100 %) como un aceite transparente (67 mg, 31 % en 2 pasos). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (s, 5H), 6,09 (dt, J = 9,9, 17,1 Hz, 1H Diastereómero 1), 5,94 (dt, J = 9,9, 17,1 Hz, 1H Diastereómero 2), 5,65 (d, J = 23,7 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,06 (m, 3H), 4,06 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1:50 (m, 2H), 1,25 (m, 4H), 1,13 (dt, J = 8,1, 26,4 Hz, 3H) ³¹P NMR (121,4 MHz, CDCl₃) δ 54,0, 53,6, 51,3, 50,8
LC/MS = 338 (M⁺+1), 360 (M⁺+Na)

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

30 P El Intermediario de ácido fosfónico 3 (386 mg, 1,19 mmol) se disolvió en tolueno (14,9 ml). Esta solución se enfrió a 0 °C, y se agregó por goteo (COCl)₂ (155 µl, 1,78 mmol). Entonces se agregó dimetil-formamida (20 µl, 0,26 mmol). La reacción se ejecutó durante 2 horas a 0 °C y se determinó que estaba completa mediante ³¹P RMN. ³¹P RMN (121,4 MHz, CDCl₃) δ 39,0, 38,5, 37,4, 36,6, 17,0, 16,2, 16,1, 15,4.

35 La reacción se concentró hasta obtener un aceite color naranja-amarillo, y luego se puso bajo un alto vacío durante 1 hora. El residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (11,9 ml) y esta solución se enfrió a -78 °C. Se agregó por goteo una solución 2 M de n-BuLi en pentano (595 µl, 1,19 mmol). Después de 40 minutos, se agregó por goteo más n-BuLi (520 µl, 1,04 mmol). Después de 10 minutos, la reacción se apagó a -78 °C mediante la adición de NH₄Cl_(ac.) saturado. La fase orgánica se diluyó con EtOAc y se extrajo con NH₄Cl_(ac.) saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄. La concentración del filtrado a partir de la remoción mediante filtración al vacío del MgSO₄ proporcionó un aceite color naranja, a partir del cual se aisló el producto mediante cromatografía en columna (SiO₂, 7/3 de EtOAc:hexano) como un aceite transparente (243 mg, 56 % en 2 pasos). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (s, 5H), 6,12 (dt, J = 9,9, 16,8 Hz, 1H Diastereómero 1), 5,96 (dt, J = 10,2, 16,8 Hz, 1H Diastereómero 2), 5,33 (m, 2H), 5,09 (m, 3H), 4,11 (m, 2H), 2,01 (d a, J = 6,6 Hz, 1H), 1,50-1,90 (m, 6H), 1,37 (d a, J = 5,1 Hz, 2H), 1,26 (cuarteto, J = 6,2 Hz, 3H), 0,9 (m, 3H). ³¹P RMN (121,4 MHz, CDCl₃) δ 52,8, 52,4, 50,2, 49,7.
LC/MS = 366 (M⁺+1), 388 (M⁺+Na).

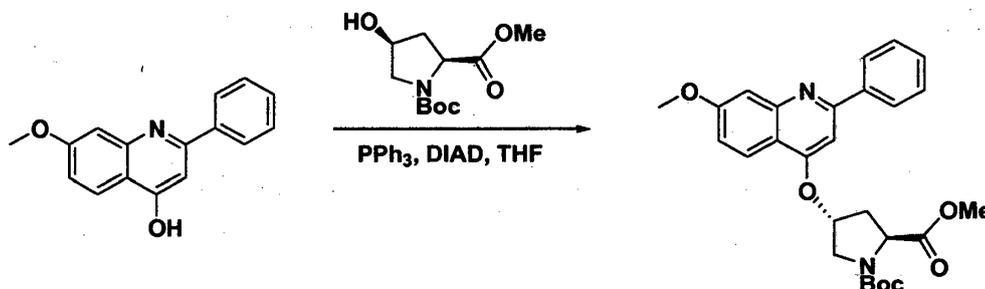
G. Preparación del etil-éster del ácido (1-benciloxi-carbonil-amino-2-vinil-ciclopropil)-fenil-fosfínico:

5 El Intermediario de ácido fosfónico 3 (451 mg, 1,39 mmol) se disolvió en tolueno (17,4 ml). Esta solución se enfrió a 0 °C y se agregó por goteo (COCl)₂ (1,21 ml, 13,87 mmol). Entonces se agregó dimetil-formamida (24 µl, 0,306 mmol). The La reacción se ejecutó durante 2 horas a 0 °C, y luego durante 18 horas a temperatura ambiente. Se determinó que la reacción estaba completa mediante ³¹P RMN.
³¹P NMR (121,4 MHz, CDCl₃) δ 39,3, 38,8, 37,6, 36,8, 17,2, 16,4, 16,3, 15,6.

10 La reacción se concentró hasta obtener un aceite color naranja-amarillo, y luego se puso bajo un alto vacío durante 1 hora. El residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (13,9 ml) y esta solución se enfrió a -78 °C. Se agregó por goteo una solución 1,8 M de PhLi en Et₂O (1,2 ml, 2,17 mmol). Después de 30 minutos, la reacción se apagó a -78 °C mediante la adición de NH₄Cl_(ac.) saturado. La fase orgánica se diluyó con EtOAc y se extrajo con NH₄Cl_(ac.) saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, la cual subsecuentemente se removió mediante filtración al vacío. La concentración del filtrado produjo un aceite color naranja, a partir del cual se aisló el producto deseado mediante cromatografía en columna (SiO₂, 7/3 de EtOAc:hexano) como un aceite transparente (243 mg, 56 % en 2 pasos), en una pureza del 73 % mediante ³¹P RMN.
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7,75 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,20-7,44 (m, 7H), 6,18 (m, 1H), 5,39 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,80-5,30 (m, 4H), 4,0- 4,3 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,2-1,4 (m, 4H)
³¹P NMR (121,4 MHz, CDCl₃) δ 37,8, 37,4, 36,2, 36,0, 35,0, 34,7, 33,4, 33,3
 LC/MS = 386 (M⁺+1), 408 (M⁺+Na)

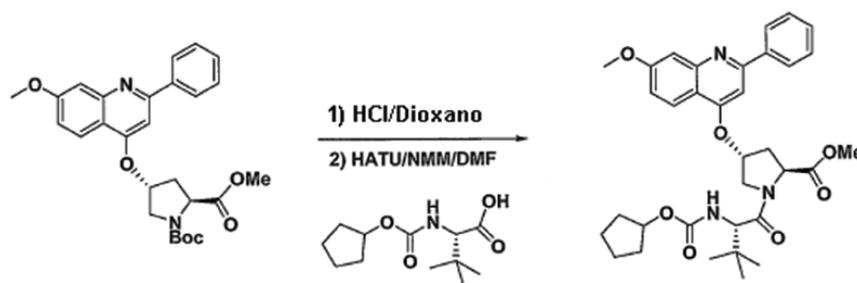
4. Preparación de intermediarios de dipéptido:

25

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

30 Paso 1. La quinolina (7,6 g, 30,1 mmol), el metil-éster de N-t-Boc-*cis*-4-hidroxi-L-prolina (8,9 g, 36,3 mmol), y trifetil-fosfina (17,4 g, 66,3 mmol), se disolvieron en tetrahidrofurano (250 ml). Después de enfriar la solución de la reacción a 0 °C, se agregó DIAD (13,4 g, 66,3 mmol) en 15 minutos. La solución de la reacción se agitó a temperatura ambiente 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 MgSO₄. Después de la concentración, el material crudo se cristalizó para remover la mayor parte del óxido de trifetil-fosfina mediante la utilización de EtOAc (100 ml) y hexano (50 ml), y se aisló el producto deseado mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 70 % en hexano) como un aceite (11,9 g, 85 %).
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (m, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,18 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,99 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,99 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,79 (dd, J = 8,7, 14,3 Hz, 1H), 2,45 (ddd, J = 3,3, 10,7, 13,8 Hz, 1H), 1,15 (s, 9H)
 LC/MS = 479 (M⁺+1), 501 (M⁺+ Na)

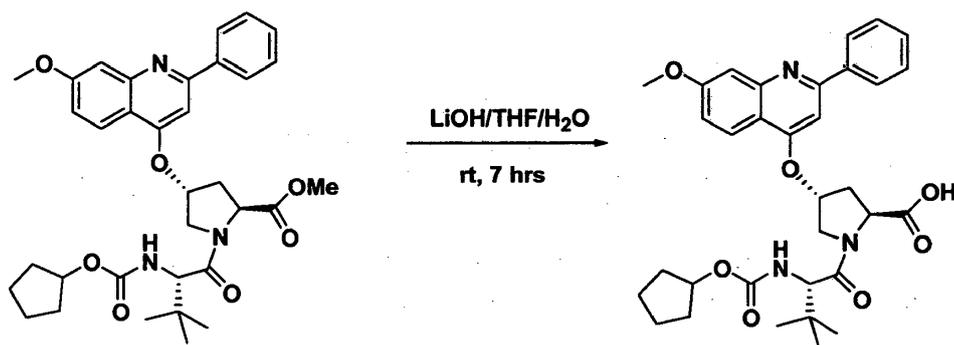
40



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

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

LC/MS = 604 ($\text{M}^+ + 1$), 626 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)

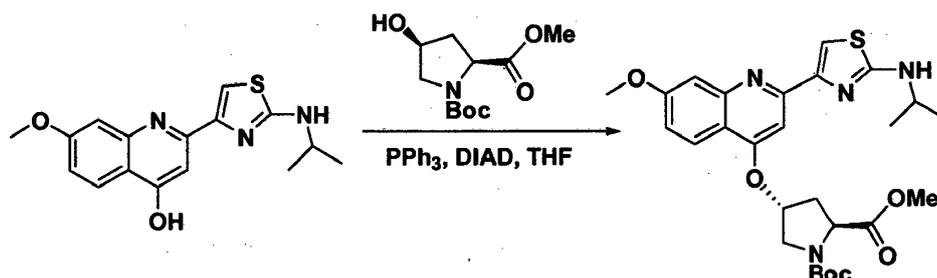


Paso 3. El metil-éster (9,2 g, 15,3 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), MeOH (10 ml), y H_2O (10 ml). A la solución de la reacción se le agregó LiOH (1,8 g, 76,5 mmol), y la solución de la reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 7 horas. Después de que se agregó EtOAc (150 ml) para diluir la solución de la reacción, la fase acuosa se ajustó a un pH = 2 mediante la adición de $\text{HCl}_{(\text{ac.})}$ 1 M. El ácido dipeptídico (8,6 g, 95 %) se aisló mediante extracción con EtOAc (100 ml, dos veces), y se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación.

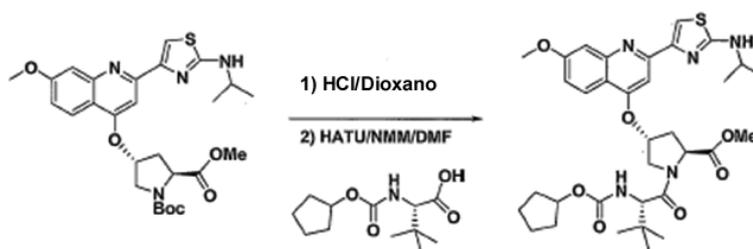
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,76 (m, 3H), 7,65 (m 1H), 7,55 (m 1H), 7,24 (dd, $J = 2,1, 9,6$ Hz, 1H), 5,89 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,81 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,76 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,99 (m, 1H), 2,99 (dd, $J = 9,0,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

LC/MS = 590 ($\text{M}^+ + 1$), 612 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)

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

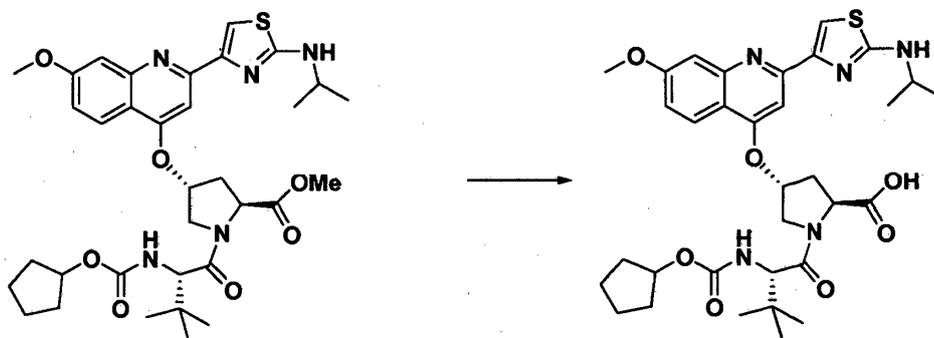


Paso 1. A una solución de la hidroxitiazolquinolina (20,0 g, 63,5 mmol) en tetrahidrofurano (400 ml) se le agregó el metil-éster de *cis*-Boc-hidroxi-prolina (18,7 g, 76,2 mmol), y trifenil-fosfina (36,6 g, 139,7 mmol). La solución se enfrió a 0 °C, y se agregó lentamente DIAD (27 ml, 139,7 mmol). La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



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

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



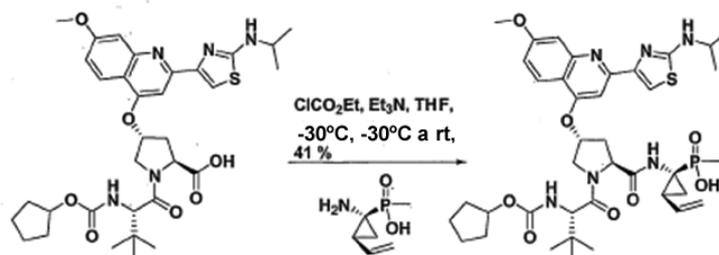
Paso 3. A una solución del metil-éster (21,0 g, 31,5 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) y metanol (15 ml), se le agregó polvo de hidróxido de litio (4,5 g, 187 mmol) en agua (150 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes orgánicos se removieron bajo presión reducida, y se ajustó el pH a 2-3 con HCl al 10 % en agua. La solución se extrajo con acetato de etilo, 250 ml, dos veces. Los orgánicos se combinaron y se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el disolvente se removió bajo presión reducida, para proporcionar el ácido carboxílico dipeptídico (19,3 g, 94 %) como un sólido amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,29 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,80 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,44

(m, 1H), 4,19-4,04 (s a, 6H), 2,96 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 1,62-1,50 (s a, 8H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,05 (s, 9H).
LC/MS: 655 ($M^+ + 1$).

Sección B:

5

Ejemplo 1: Preparación del compuesto 1.

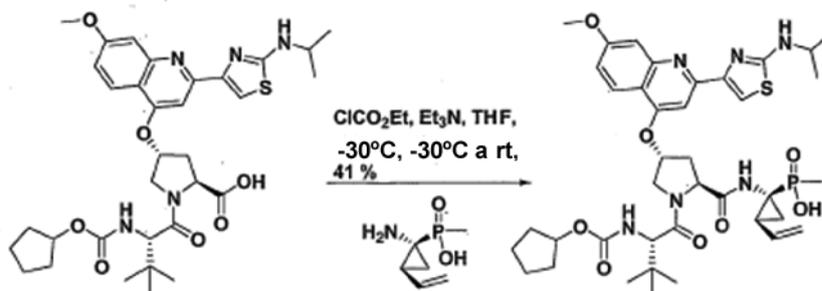


10 Paso 1. Una solución del etil-éster del ácido (1-benciloxi-carbonil-amino-2-vinil-ciclopropil)-metil-fosfinico (100 mg, 0,308 mmol) en ACN (7,7 ml) se enfrió a 0 °C, y se agregó por goteo TMSI (200 μl , 1,54 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. Luego la reacción se enfrió a 0 °C, y se agregó por goteo TMSI adicional (110 μl , 0,77 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 30 minutos. La reacción se enfrió de regreso a 0 °C, y se agregó por goteo 2,6-lutidina (360 μl , 3,1 mmol). Ésta fue seguida por la adición de Et₃N (1 ml, 7,2 mmol) y MeOH (4 ml). Entonces la reacción se concentró al vacío, y el intermediario crudo se utilizó directamente en la siguiente reacción.

20 Paso 2. Una solución del dipéptido (81 mg, 0,123 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se enfrió a -30 °C. A esta solución se le agregó Et₃N (34 μl , 0,246 mmol), seguido por ClCO₂Et (18 μl , 0,185 mmol). La reacción se agitó a una temperatura de entre 20 °C y -30 °C durante 30 minutos. Se agregaron a la reacción Et₃N adicional (34 μl , 0,246 mmol) y ClCO₂Et (18 μl , 0,185 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos adicionales a una temperatura de entre -20 °C y -30 °C. Se agregó por goteo una solución del producto crudo del paso 1 en CH₂Cl₂ (2 ml) a -30 °C, y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se apagó mediante la adición de NH₄Cl_(ac.) saturado. La fase orgánica se diluyó con EtOAc, y se extrajo con NH₄Cl_(ac.) saturado, H₂O, y salmuera. La fase orgánica se secó entonces sobre Na₂SO₄, el cual subsecuentemente se removió mediante filtración al vacío. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en MeOH (1,5 ml). El compuesto 1 se aisló a partir de esta solución mediante HPLC en fase inversa como un sólido amarillo (37 mg, 37 %).

25 ¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ = 8,50 (m, 1H), 8,11 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 2,1, 9,3 Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,03 (m, 1H), 5,97 (dt, J = 6,9, 17,1 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,14 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,74 (dd, J = 7,2, 14,1 Hz, 1H), 2,43 (ddd, J = 3,3, 10,5, 13,8 Hz, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,24-1,75 (m, 19H), 1,15 (m, 1H), 1,04 (s, 9H)
 30 ³¹P NMR (121,4 MHz, CD₃CN) δ 46,6
 LC/MS = 797 ($M^+ + 1$), 819 ($M^+ + \text{Na}$)

35 Ejemplo 2: Preparación del compuesto 2.



40 Paso 1. Una solución del etil-éster del ácido (1-benciloxi-carbonil-amino-2-vinil-ciclopropil)-sec-butil-fosfínico (112 mg, 0,308 mmol) en ACN (7,7 ml) se enfrió a 0 °C, y se agregó por goteo TMSI (220 μl , 1,54 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. Luego la reacción se enfrió a 0 °C, y se agregó por goteo TMSI adicional (110 μl , 0,77 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 30 minutos. La reacción se enfrió de regreso a 0 °C, y se agregó por goteo 2,6-lutidina (360 μl , 3,1 mmol). Ésta fue seguida por la adición de Et₃N (1 ml, 7,2 mmol) y MeOH (4 ml). Entonces la reacción se concentró al vacío, y el

producto crudo se utilizó directamente en la siguiente reacción.

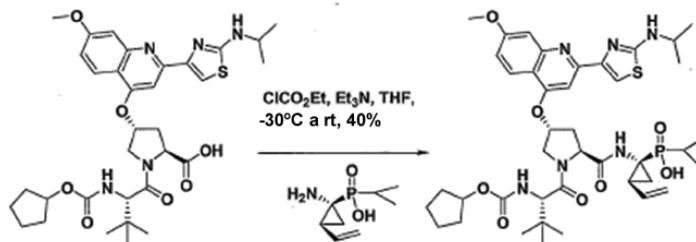
Paso 2. Una solución del dipéptido (81 mg, 0,123 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se enfrió a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. A esta solución se le agregó Et_3N (34 μl , 0,246 mmol), seguido por ClCO_2Et (18 μl , 0,185 mmol). La reacción se agitó a una temperatura de entre $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos. Se agregaron a la reacción Et_3N adicional (34 μl , 0,246 mmol) y ClCO_2Et (18 μl , 0,185 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos adicionales a una temperatura de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agregó por goteo una solución del producto crudo del paso 1 en CH_2Cl_2 (2 ml) a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, y la reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 2 horas. La reacción se apagó mediante la adición de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac.})}$ saturado. La fase orgánica se diluyó con EtOAc , y se extrajo con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac.})}$ saturado, H_2O , y salmuera. Luego se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , que subsecuentemente se removió mediante filtración al vacío. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en MeOH (1,5 ml). El compuesto 2 se aisló a partir de esta solución mediante HPLC en fase inversa como un sólido amarillo (42 mg, 41 %).

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

^{31}P NMR (121,4 MHz, CD_3OD) δ 52,4,52,2

LC/MS = 839 (M^++1), 861 (M^++Na)

20 Ejemplo 3: Preparación del compuesto 3.



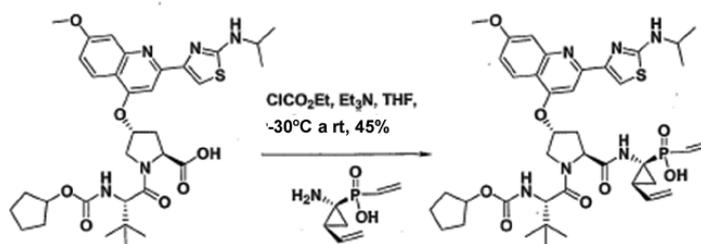
Paso 1. Una solución del etil-éster del ácido (1-benciloxi-carbonil-amino-2-vinil-ciclopropil)-isopropil-fosfónico (108 mg, 0,308 mmol) en ACN (7,7 ml) se enfrió a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, y se agregó por goteo TMSI (220 μl , 1,54 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. Luego la reacción se enfrió a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, y se agregó por goteo TMSI adicional (110 μl , 0,77 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 30 minutos. La reacción se enfrió de regreso a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, y se agregó por goteo 2,6-lutidina (360 μl , 3,1 mmol). Ésta fue seguida por la adición de Et_3N (1 ml, 7,2 mmol) y MeOH (4 ml). Entonces la reacción se concentró al vacío, y el producto crudo se utilizó directamente en la siguiente reacción.

Paso 2. Una solución del 6 (81 mg, 0,123 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se enfrió a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. A esta solución se le agregó Et_3N (34 μl , 0,246 mmol), seguido por ClCO_2Et (18 μl , 0,185 mmol). La reacción se agitó a una temperatura de entre $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos. A la reacción se le agregaron Et_3N adicional (34 μl , 0,246 mmol) y ClCO_2Et (18 μl , 0,185 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos adicionales a una temperatura de entre $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agregó por goteo una solución del producto crudo del paso 1 en CH_2Cl_2 (2 ml) a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se apagó mediante la adición de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac.})}$ saturado. La fase orgánica se diluyó con EtOAc , y se extrajo con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac.})}$ saturado, H_2O , y salmuera. Entonces la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , que subsecuentemente se removió mediante filtración al vacío. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en MeOH (1,5 ml). El compuesto 3 se aisló a partir de esta solución mediante HPLC en fase inversa como un sólido amarillo (40 mg, 40 %).

^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) δ 8,27 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 2,1, 9,3$ Hz, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,06 (dt, $J = 6,9, 17,1$ Hz, 1H), 5,77 (m, 2H), 5,26 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,08 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,74 (dd, $J = 7,2, 14,1$ Hz, 1H), 2,53 (ddd, $J = 3,3, 10,5, 13,8$ Hz, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,42-1,78 (m, 8H), 1,34 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,34 (m, 2H), 1,15 (m, 5H), 1,04 (s, 9H), 0,99-1,03 (m, 3H)

^{31}P NMR (121,4 MHz, CD_3CN) δ 50,6

LC/MS = 825 (M^++1), 847 (M^++Na)

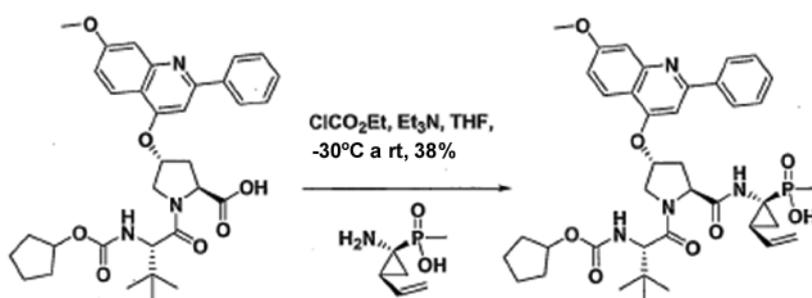
Ejemplo 4: Preparación del compuesto 4.

5 Paso 1. Una solución del etil-éster del ácido (1-benciloxi-carbonil-amino-2-vinil-ciclopropil)-vinil-fosfínico (103 mg, 0,308 mmol) en ACN (07,7 ml) se enfrió a 0 °C, y se agregó por goteo TMSI (220 μl , 1,54 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. Entonces la reacción se enfrió a 0 °C, y se agregó por goteo TMSI adicional (110 μl , 0,77 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 30 minutos. La reacción se enfrió de regreso a 0 °C, y se agregó por goteo 2,6-lutidina (360 μl , 3,1 mmol). Ésta fue seguida por adición de Et_3N (1 ml, 7,2 mmol) y MeOH (4 ml). Entonces la reacción se concentró al vacío, y el producto crudo se utilizó directamente en la siguiente reacción.

10 Paso 2. Una solución del dipéptido (81 mg, 0,123 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se enfrió a -30 °C. A esta solución se le agregó Et_3N (34 μl , 0,246 mmol), seguido por ClCO_2Et (18 μl , 0,185 mmol). La reacción se agitó a una temperatura de entre -20 °C y -30 °C durante 30 minutos. Se agregaron a la reacción Et_3N adicional (34 μl , 0,246 mmol) y ClCO_2Et (18 μl , 0,185 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos adicionales a una temperatura de entre -20 °C y -30 °C. Se agregó por goteo una solución del producto crudo del paso 1 en CH_2Cl_2 (2 ml), a -30 °C, y la reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 2 horas. La reacción se apagó mediante la adición de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac.})}$ saturado. La fase orgánica se diluyó con Et_2O , y se extrajo con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac.})}$ saturado, H_2O , y salmuera. La fase orgánica se secó entonces sobre Na_2SO_4 , que subsecuentemente se removió mediante filtración al vacío. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en MeOH (1,5 ml). El compuesto 4 se aisló a partir de esta solución mediante HPLC en fase inversa como un sólido amarillo (45 mg, 45 %).

15 ^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) δ 8,25 (a, 1H), 8,20 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,23 (dd, $J = 2,1, 9,3$ Hz, 1H), 6,84 (a, 1H), 6,35 (m, 2H), 5,97 (m, 3H), 5,77 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,26 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,08 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,74 (dd, $J = 7,2, 14,1$ Hz, 1H), 2,43 (ddd, $J = 3,3, 10,5, 13,8$ Hz, 1H), 1,41-1,78(m, 8H), 1,34 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,34 (m, 2H), 1,15 (m, 1H), 1,04 (s, 9H)

25 ^{31}P NMR (121,4 MHz, CD_3CN) δ 30,2
 LC/MS = 809 ($\text{M}^+ + 1$), 831 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)

Ejemplo 5: Preparación del compuesto 5.

35 Paso 1. Una solución del etil-éster del ácido (1-benciloxi-carbonil-amino-2-vinil-ciclopropil)-metil-fosfínico (100 mg, 0,308 mmol) en ACN (7,7 ml) se enfrió a 0 °C, y se agregó por goteo TMSI (220 μl , 1,54 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. Entonces la reacción se enfrió a 0 °C, y se agregó por goteo TMSI adicional (110 μl , 0,77 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 30 minutos. La reacción se enfrió de regreso a 0 °C, y se agregó por goteo 2,6-lutidina (360 μl , 3,1 mmol). Ésta fue seguida por la adición de Et_3N (1 ml, 7,2 mmol) y MeOH (4 ml). Luego la reacción se concentró al vacío, y el producto crudo se utilizó directamente en la siguiente reacción.

40 Paso 2. Una solución del 15 (72 mg, 0,123 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se enfrió a -30 °C. A esta solución se le agregó Et_3N (34 μl , 0,246 mmol), seguido por ClCO_2Et (18 μl , 0,185 mmol). La reacción se agitó a una temperatura de entre -20 °C y -30 °C durante 30 minutos. A la reacción se le agregaron Et_3N adicional (34 μl , 0,246 mmol) y ClCO_2Et (18 μl , 0,185 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos adicionales a una temperatura de entre -20 °C y -30 °C. Se agregó por goteo una solución del producto crudo del paso 1 en CH_2Cl_2 (2 ml) a -30 °C, y la reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 2 horas. La reacción se apagó mediante la adición de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac.})}$

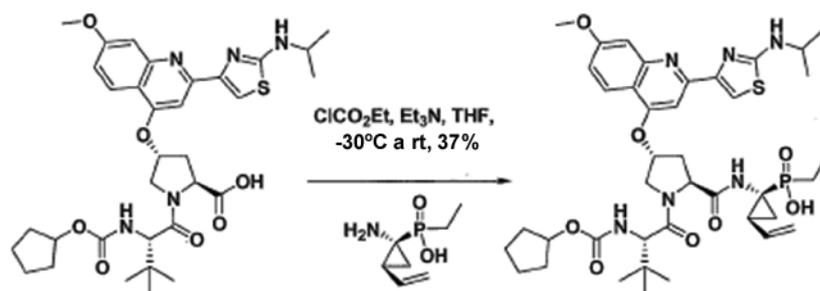
saturado. La fase orgánica se diluyó con EtOAc, y se extrajo con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac.})}$ saturado, H_2O , y salmuera. Entonces la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , que subsecuentemente se removió mediante filtración al vacío. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en MeOH (1,5 ml). El compuesto 5 se aisló a partir de esta solución mediante HPLC en fase inversa como un sólido amarillo (35 mg, 38 %).

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

^{31}P NMR (121,4 MHz, CD_3OD) δ 41,2

LC/MS = 733 (M^++1), 755 (M^++Na)

Ejemplo 6: Preparación del Compuesto 6.



Paso 1. Una solución del etil-éster del ácido (1-benciloxi-carbonil-amino-2-vinil-ciclopropil)-etil-fosfínico (104 mg, 0,308 mmol) en ACN (7,7 ml) se enfrió a 0°C , y se agregó por goteo TMSI (220 μl , 1,54 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. Entonces la reacción se enfrió a 0°C , y se agregó por goteo TMSI adicional (110 μl , 0,77 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 30 minutos. La reacción se enfrió de regreso a 0°C , y se agregó por goteo 2,6-lutidina (360 μl , 3,1 mmol). Ésta fue seguida por adición de Et_3N (1 ml, 7,2 mmol) y MeOH (4 ml). Entonces la reacción se concentró al vacío, y el material crudo se utilizó directamente en la siguiente reacción.

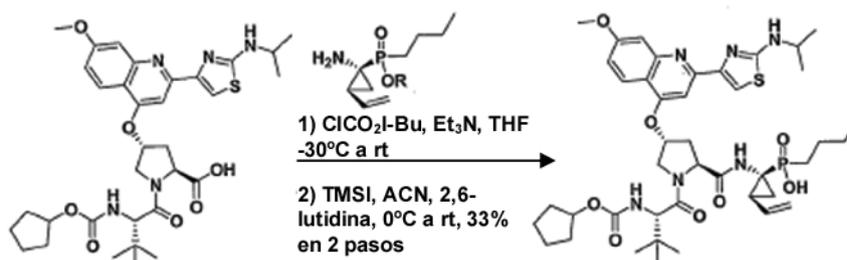
Paso 2. Una solución del dipéptido (81 mg, 0,123 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se enfrió a -30°C . A esta solución se le agregó Et_3N (34 μl , 0,246 mmol), seguido por ClCO_2Et (18 μl , 0,185 mmol). La reacción se agitó a una temperatura de entre -20°C y -30°C durante 30 minutos. Se agregaron a la reacción Et_3N adicional (34 μl , 0,246 mmol) y ClCO_2Et (18 μl , 0,185 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos adicionales a una temperatura de entre -20°C y -30°C . Se agregó por goteo una solución del producto crudo del paso 1 en CH_2Cl_2 (2 ml), a -30°C , y la reacción se calentó a temperatura ambiente. La reacción se apagó mediante la adición de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac.})}$ saturado. La fase orgánica se diluyó con EtOAc, y se extrajo con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac.})}$ saturado, H_2O , y salmuera. La fase orgánica se secó entonces sobre Na_2SO_4 , que subsecuentemente se removió mediante filtración al vacío. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en MeOH (1,5 ml). El compuesto 6 se aisló a partir de esta solución mediante HPLC de fase inversa como un sólido amarillo (37 mg, 37 %).

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

^{31}P NMR (121,4 MHz, CDCl_3) δ 50,6

LC/MS = 811 (M^++1), 834 (M^++Na)

Ejemplo 7: Preparación del compuesto 7.



45

Paso 1. Una solución del etil-éster del ácido (1-benciloxi-carbonil-amino-2-vinil-ciclopropil)-butil-fosfínico (364 mg, 0,996 mmol) en ACN (25 ml) se enfrió a 0 °C, y se agregó por goteo TMSI (220 µl, 1,54 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. Entonces la reacción se enfrió a 0 °C, y se agregó por goteo TMSI adicional (711 µl, 4,98 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. La reacción se enfrió de regreso a 0 °C, y se agregó por goteo 2,6-lutidina (1 ml, 10,1 mmol). Ésta fue seguida por la adición de Et₃N (1 ml, 7,2 mmol) y MeOH (4 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. Las mezclas crudas se utilizaron directamente en la siguiente reacción.

Paso 2. Una solución del dipéptido de partida (100 mg, 0,153 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se enfrió a -30 °C. A esta solución se le agregó Et₃N (32 µl, 0,230 mmol), seguido por ClCO₂Et (22 µl, 0,23 mmol). La reacción se agitó a una temperatura de entre -20 °C y -30 °C durante 30 minutos. Se agregaron a la reacción Et₃N adicional (32 µl, 0,23 mmol) y ClCO₂Et (22 µl, 0,23 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos adicionales a una temperatura de entre -20 °C y -30 °C. Se agregó por goteo una solución del producto crudo del paso 1 en CH₂Cl₂ (2 ml) a -30 °C, y la reacción se calentó a temperatura ambiente. La reacción se apagó mediante la adición de NH₄Cl_(ac.) saturado. La fase orgánica se diluyó con EtOAc, y se extrajo con NH₄Cl_(ac.) saturado, H₂O, y salmuera. Entonces la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, que subsecuentemente se removió mediante filtración al vacío. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en MeOH (1,5 ml). Se aisló una mezcla de los productos del acoplamiento mediante HPLC de fase inversa. Esta reacción de acoplamiento se repitió una vez más a la misma escala, y las mezclas aisladas de los productos de ambas reacciones se combinaron.

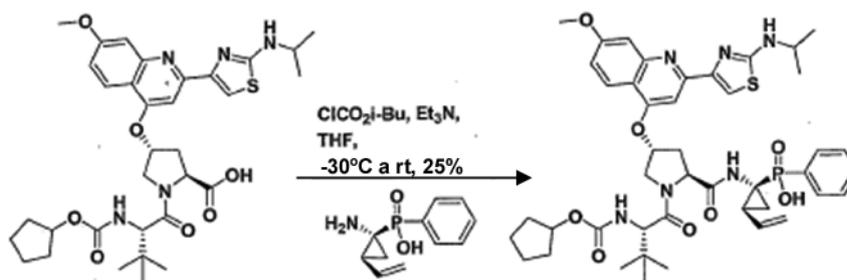
La mezcla de productos del acoplamiento se disolvió en ACN (5,4 ml), y luego se agregó 2,6-lutidina (149 µl, 1,29 mmol). Esta solución se enfrió a 0 °C, y se agregó por goteo TMSI (184 µl, 1,29 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se enfrió a 0 °C. Se agregaron 2,6-lutidina adicional (125 µl, 0,645 mmol) y TMSI (92 µl, 0,645 mmol), y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Entonces la reacción se enfrió a 0 °C, y se agregó por goteo Et₃N (1,5 ml, 20,4 mmol), seguido por MeOH (5 ml). La reacción se evaporó al vacío, y luego se disolvió en MeOH (1,5 ml). El compuesto 7 se aisló a partir de esta solución mediante HPLC de fase inversa como un sólido amarillo (86 mg, 33 % en dos pasos).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,70 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 7,24 (dd, J = 2,1, 9 Hz, 1H), 5,93 (dt, J = 9,6, 19,5 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,11 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 7,2, 9,3 Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,14 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 2,4, 9,9 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,82 (dd, J = 7,5, 14,4 Hz, 1H), 2,45 (ddd, J = 3,9, 10,2, 14,1 Hz, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,40-1,80 (m, 13H), 1,34 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,14-1,32 (m, 3H), 1,01 (s, 9H), 0,86 (t, J = 7,2 Hz, 3H),

³¹P NMR (121,4 MHz, CDCl₃) δ 43,1

LC/MS = 839 (M⁺+1), 861 (M⁺+Na)

Ejemplo 8: Preparación del Compuesto 8.

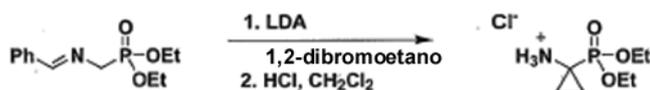


Paso 1. Una solución del etil-éster del ácido (1-benciloxi-carbonil-amino-2-vinil-ciclopropil)-fenil-fosfínico (150 mg, 0,389 mmol) en ACN (10 ml) se enfrió a 0 °C, y se agregó por goteo PMSI (278 µl, 1,95 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. La reacción se enfrió de regreso a 0 °C, y se agregaron por goteo Et₃N (1,5 ml, 20,4 mmol) y MeOH (5 ml). Entonces la reacción se concentró al vacío, y el producto crudo se utilizó directamente en la siguiente reacción.

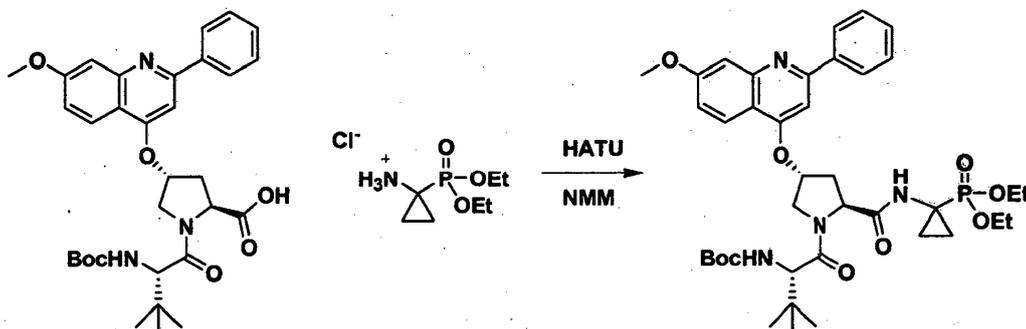
Paso 2. Una solución del dipéptido (50 mg, 0,076 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se enfrió a -30 °C. A esta solución se le agregó Et₃N (16 µl, 0,114 mmol), seguido por ClCO₂Et (15 µl, 0,114 mmol). La reacción se agitó a una temperatura de entre -20 °C y -30 °C durante 30 minutos. Se agregaron a la reacción Et₃N adicional (16 µl, 0,114 mmol) y ClCO₂Et (15 µl, 0,114 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos adicionales a una temperatura de entre -20 °C y -30 °C. Se agregó por goteo una solución del producto crudo del paso 1 en CH₂Cl₂ (2 ml) a -30 °C, y la reacción se calentó a temperatura ambiente. La reacción se apagó mediante la adición de NH₄Cl_(ac.) saturado. La fase orgánica se diluyó con EtOAc, y se extrajo con NH₄Cl_(ac.) saturado, dH₂O, y salmuera. La fase orgánica se secó entonces sobre Na₂SO₄, que subsecuentemente se removió mediante filtración al vacío. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en MeOH (1,5 ml). El compuesto 8 se aisló a partir de esta solución mediante HPLC de fase inversa como un sólido amarillo (17 mg, 25 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,22 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,89 (dd, $J = 6,9, 11,7$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,30 (dd, $J = 2,1, 9$ Hz, 1H), 6,14 (dt, $J = 10,2, 19,5$ Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,22 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,02 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 4,55 (m, 2H), 4,40 (s, 1H), 4,18 (quint., $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (m, 4H), 5,60 (dd, $J = 6,9, 14,1$ Hz, 1H), 2,23 (ddd, $J = 3,6, 10,2, 13,8$ Hz, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,40-1,66 (m, 9H), 1,34 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,03 (s, 9H)
 ^{31}P NMR (121,4 MHz, CDCl_3) δ 34,0
 LC/MS = 859 (M^++1), 881 (M^++Na)

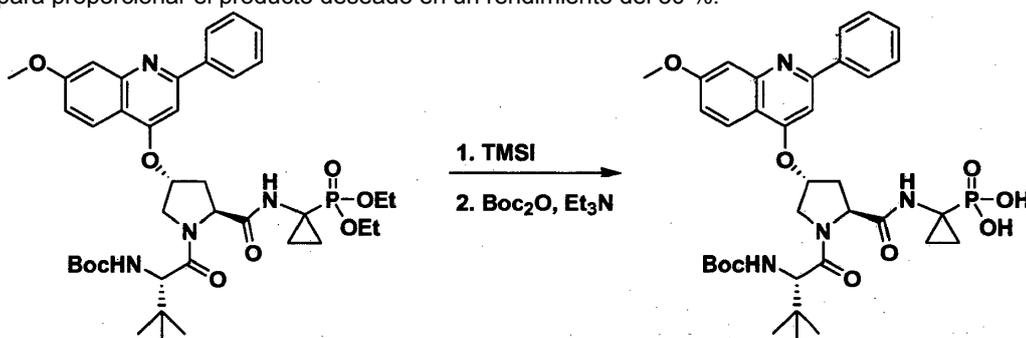
Ejemplo 9: Preparación del Compuesto 9.



Paso 1. Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con LDA (8,5 ml de una solución 1,8 M, 15,3 mmol) en tetrahidrofuran (35 ml) bajo argón. El matraz se enfrió a -78 $^\circ\text{C}$, y se agregó el imino-fosfonato (1,96 g, 7,67 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos, y luego se agregó 1,2-dibromo-etano (3,95 ml, 46 mmol). La reacción se agitó a -78 $^\circ\text{C}$ durante 6 horas, luego se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 12 horas. Entonces la mezcla se concentró y se apagó con una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con éter, se lavó con agua, y luego se concentró para proporcionar 1,86 gramos del producto de la alquilación, el cual contenía aproximadamente el 50 % de impurezas del imino-fosfonato sin reaccionar. Luego se absorbió la imina en diclorometano (25 ml) y HCl 1 M (25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Entonces se separaron las capas, y la capa orgánica se lavó con agua. Las capas acuosas se combinaron y se concentraron para remover el agua y proporcionar la sal de HCl deseada (1,27 g que contiene aproximadamente el 50 % de impurezas del amino-fosfonato insustituido).



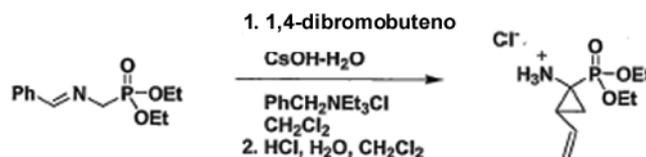
Paso 2. En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó el ácido carboxílico del dipéptido (1,13 g, 1,96 mmol), el amino-fosfonato del paso 1 (0,436 g, 1,90 mmol), y HATU (1,04 g, 2,74 mmol) en dicloro-metano (20 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente, y se agregó NMM (0,65 ml, 5,88 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas, y luego se agregó agua. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, y luego se secó y se concentró. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (EtOAc/hexano), para proporcionar el producto deseado, el cual también contenía una impureza del producto de amino-fosfonato insustituido. Esta impureza se removió llevando a cabo la cromatografía por evaporación instantánea, utilizando el 24 % de CH_2Cl_2 /38 % de EtOAc (38 % de acetona como eluyente, para proporcionar el producto deseado en un rendimiento del 30 %.



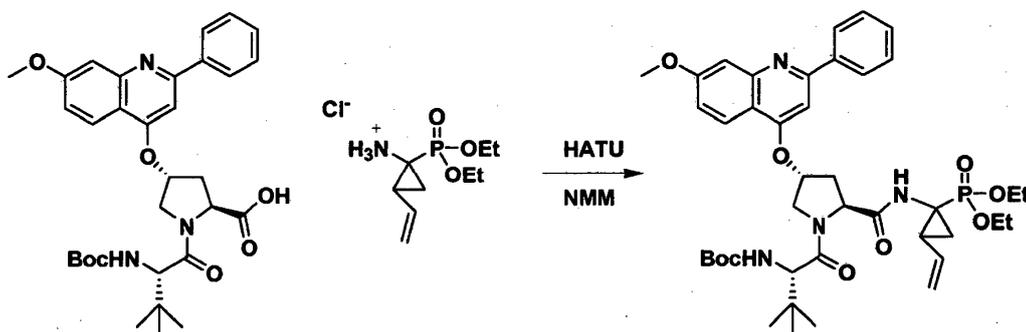
Paso 3. El fosfonato de dietilo del paso 2 (27 mg, 0,036 mmol) se destiló azeotrópicamente con tolueno tres veces, y luego se absorbió en acetonitrilo (2 ml). Entonces se agregó TMSI (0,02 ml, 0,144 mmol), y la reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se agregaron otros 0,02 ml de TMSI, y la reacción se agitó durante 1 hora adicional. Luego la mezcla se concentró y se destiló azeotrópicamente tres veces con tolueno. La mezcla de reacción cruda se absorbió entonces en dicloro-metano (1 mililitro) y anhídrido de Boc (40 mg, 0,180 mmol), y se agregó trietil-amina (0,035 ml, 0,252 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se concentró. La reacción se purificó mediante HPLC, para proporcionar el compuesto 9 deseado (8 mg, 31 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,05 (s, 9H), 1,19 (s, 9H), 1,28 (m, 3H), 2,5 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,12 (m, 2H), 4,7 (m, 2H), 5,82 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 8,08 (m, 2H), 8,38 (d, 1H).

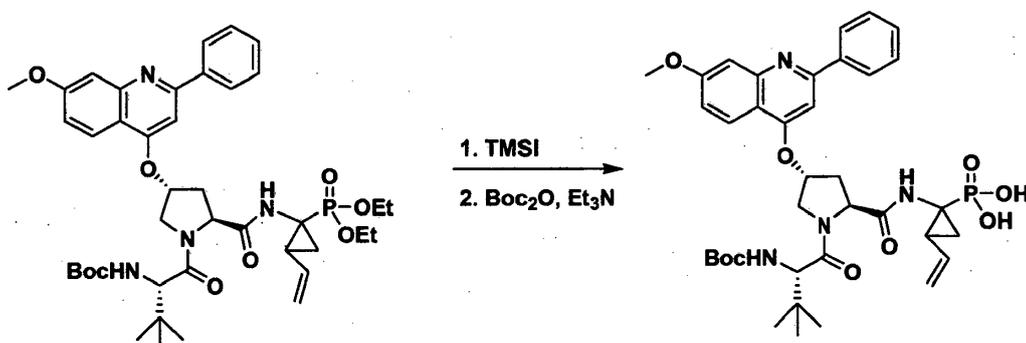
Ejemplo 10: Preparación del compuesto 10.



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



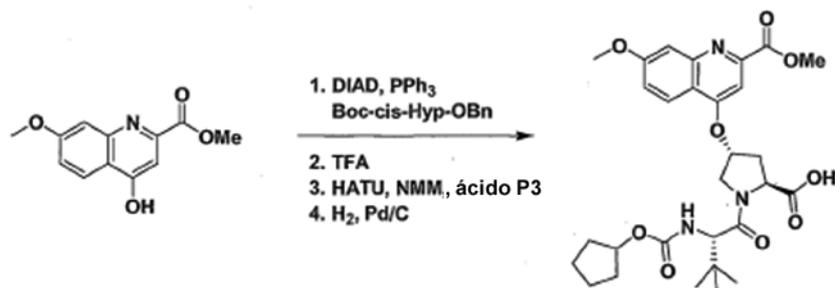
Paso 2. En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocaron ácido carboxílico del dipéptido (1,2 g, 2,08 mmol), amino-fosfonato (0,455 g, 2,08 mmol), y HATU (1,011 g, 2,91 mmol) en dicloro-metano (30 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente, y se agregó NMM (1,2 ml, 10,4 mmol). La mezcla se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



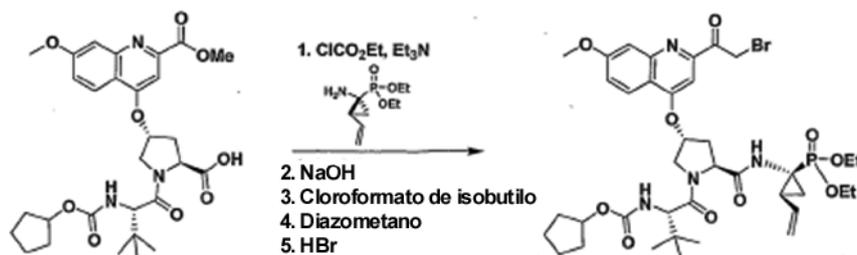
Paso 3. El fosfonato de dietilo (41 mg, 0,052 mmol) se destiló azeotrópicamente con tolueno, y luego se absorbió en acetonitrilo (2 ml). Entonces se agregó TMSI (0,03 ml, 0,21 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego la mezcla se concentró y se destiló azeotrópicamente tres veces con tolueno. La mezcla de reacción cruda se absorbió entonces en dicloro-metano (1 mililitro) y anhídrido de Boc (57 mg, 0,26 mmol), y se

agregó trietil-amina (0,050 ml, 0,37 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se concentró. La reacción se purificó mediante HPLC, para proporcionar el compuesto **10** deseado (14 mg, 0,019 mmol). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 0,94 (s, 9H), 1,08 (m, 9H), 2,42 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,03 (m, 2H), 4,59 (m, 2H), 4,98 (d, 1H), 5,19 (d, 1H), 5,74 (s a, 1H), 5,9 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,98 (m, 2H), 8,28 (d, 1H).

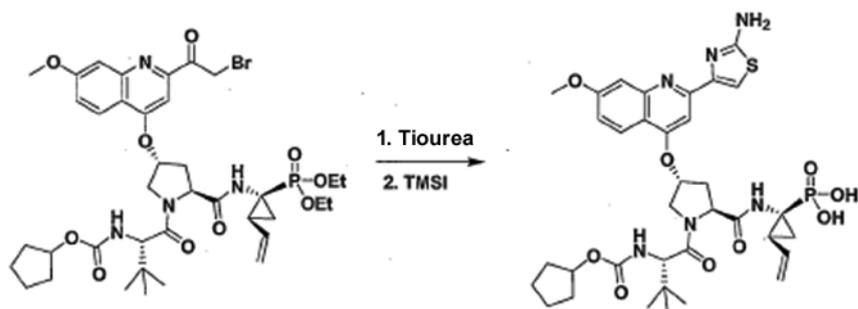
Ejemplo 11. Preparación del compuesto 11.



Paso 1. La quinolina (2,33 g, 10 mmol) y el bencil-éster de Boc-*cis*-hidroxi-prolina (3,6 g, 11 mmol) se absorbieron en tetrahidrofurano (100 ml). A esta mezcla se le agregaron DIAD (4,3 ml, 22 mmol), y trifenil-fosfina (5,8 g, 22 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se concentró y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea para proporcionar el producto de Mitsunobu (1,66 g, 30 %). Esta Boc-amina (3,1 mmol) se absorbió en dicloro-metano (30 ml), y se trató con ácido trifluoro-acético (30 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró, y se destiló azeotrópicamente con tolueno (50 ml, tres veces). El residuo se absorbió entonces en dicloro-metano. Se agregaron HATU (1,65 g, 4,35 mmol), NMM (1,02 ml, 9,3 mmol), y el ácido carboxílico P3 (0,83 g, 3,41 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Entonces la mezcla se concentró y se purificó por medio de cromatografía por evaporación instantánea para proporcionar el dipéptido (1,71 g, 83 %). Luego se absorbió el bencil-éster en metanol y acetato de etilo (10 ml de cada uno). Se agregó paladio sobre carbón (250 miligramos) y la mezcla se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 1,5 horas. Entonces la mezcla se filtró y se concentró para proporcionar el ácido carboxílico **32** deseado (1,2 g, 81 %).

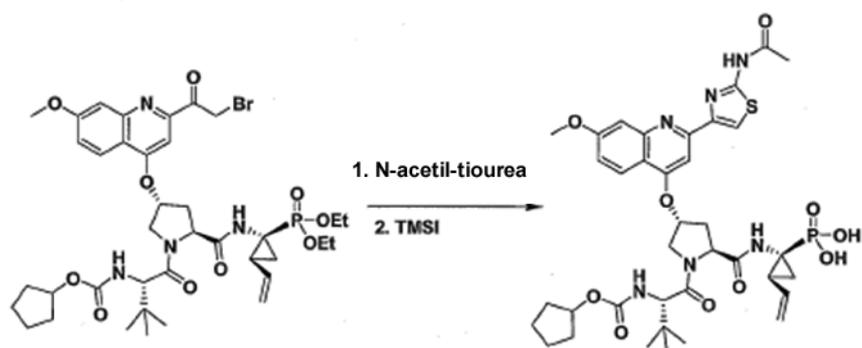


Paso 2. El ácido carboxílico de dipéptido **32** (2 g, 3,5 mmol) se absorbió en tetrahidrofurano (35 ml) y se enfrió a -40 °C. Se agregaron trietil-amina (0,98 ml, 7,0 mmol) y cloroformato de etilo (0,67 ml, 7,0 mmol). La reacción se monitoreó mediante LC/MS para determinar la desaparición del material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



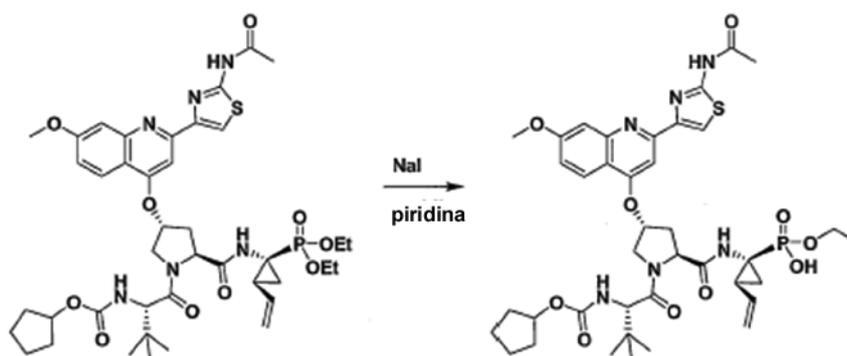
5 Paso 3. La α -bromo-cetona (173 mg, 0,2 mmol) se absorbió en isopropanol (3 ml), y se agregó tiourea (32 mg, 0,42 mmol). La reacción se calentó a 75 °C durante 1 hora, se enfrió, y se concentró. El residuo se absorbió en acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera, y luego se concentró para proporcionar el amino-tiazol (141 mg, 84 %). Este fosfonato de dietilo se absorbió entonces en CH_3CN (5 ml), y se agregó 2,6-lutidina (58 mg, 0,55 mmol). Se agregó TMSI (0,078 ml, 0,55 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces la reacción se apagó con TEA, seguida por metanol. Luego la mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto 11 (48,8 mg, 71 %). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1,02 (s, 9H), 1,26-1,48 (m, 15H), 2,06 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 3,35 (s, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,91 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,95 (m, 1H), 6,72 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,30 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 7,61 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz). ^{31}P RMN (300 MHz) δ 20,42. LC/MS: 757 (M+1).

15 Ejemplo 12: Preparación del compuesto 12.

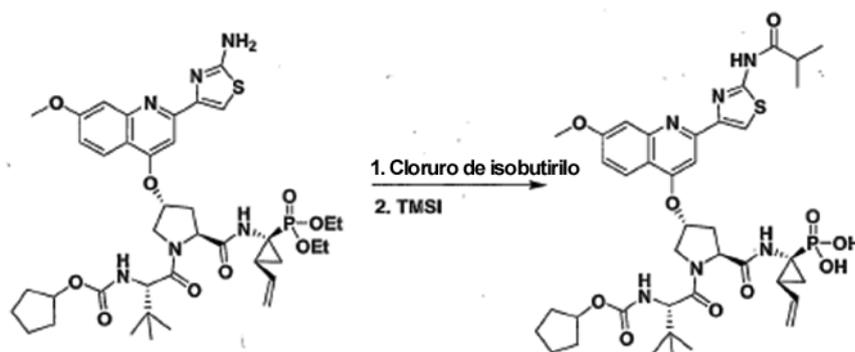


20 El intermediario de α -bromo-cetona del Ejemplo 11 (173 mg, 0,2 mmol) se absorbió en isopropanol (3 ml), y se agregó acetil-tiourea (49 mg, 0,42 mmol). La reacción se calentó a 75 °C durante 1 hora, se enfrió, y se concentró. El residuo se absorbió en acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 saturado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

30

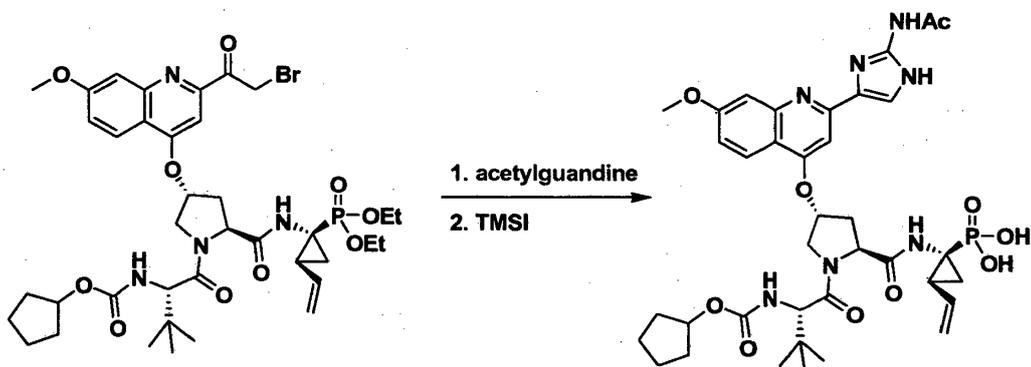
Ejemplo 13. Preparación del compuesto 13.

5 El intermediario de fosfonato de dietilo del Ejemplo 12 (80 mg, 0,09 mmol) se absorbió en piridina (5 ml), y se agregó NaI (67 mg, 0,45 mmol). La reacción se calentó a 95 °C hasta completarse después de 8 horas. Luego la reacción se concentró, y el residuo se absorbió en EtOAc. Los orgánicos se lavaron con HCl 1 M, se secaron, se concentraron, y se purificaron mediante HPLC, para proporcionar el compuesto **13** (36 mg, 48 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,05 (m, 9H), 1,26-1,61 (m, 14H), 2,11 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 3,10 (s, 1H), 3,98-4,18 (m, 6H), 4,41 (s, 1H), 4,66 (m, 2H), 5,08 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 5,26 (d, 1H, J = 17,4 Hz), 5,80 (s, 1H), 5,97 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H, J = 9,6 Hz, 2 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,86 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, 9,3 Hz), 8,63 (s, 1H). ³¹P RMN (300 MHz) δ 21,54. LC/MS: 827 (M+1).

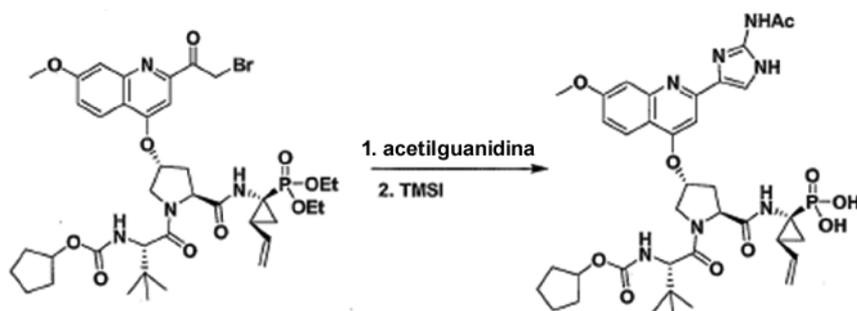
Ejemplo 14: Preparación del compuesto 14.

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

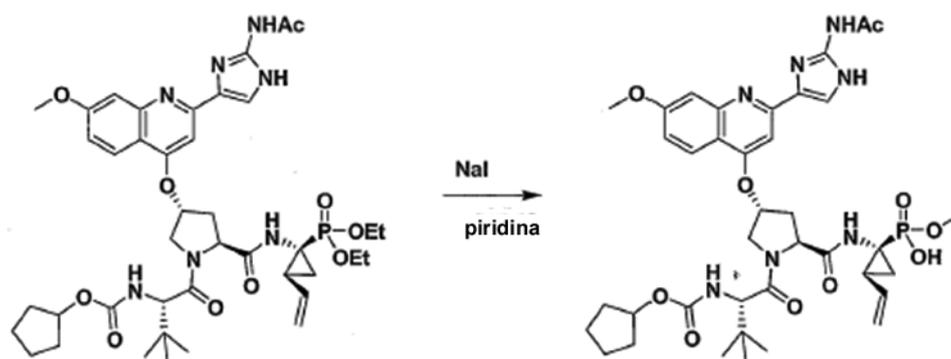
30

Ejemplo 15: Preparación del compuesto 15.

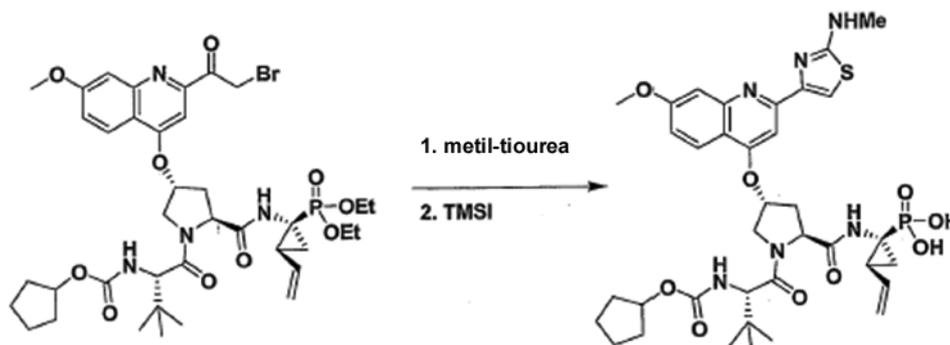
- 5 La 1-acetil-guanidina (92 mg, 0,91 mmol) se absorbió en dimetil-formamida (1 mililitro). Se agregó la bromo-cetona del Ejemplo 11 (254 mg, 0,30 mmol) en dimetil-formamida (1 mililitro). Esta reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 5 días, y luego se concentró y se purificó mediante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

Ejemplo 16: Preparación del Compuesto 16.

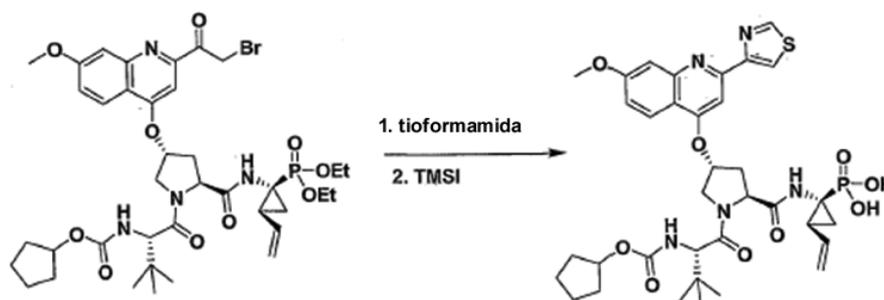
- 20 El fosfonato de dietilo del Ejemplo 15 (95 mg, 0,11 mmol) se absorbió en piridina (5 ml), y se agregó en NaI (85 mg, 0,57 mmol). La reacción se calentó a 95 °C hasta completarse después de 8 horas. Entonces la reacción se concentró, y el residuo se absorbió en EtOAc. Los orgánicos se lavaron con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

Ejemplo 17: Preparación del compuesto 17.

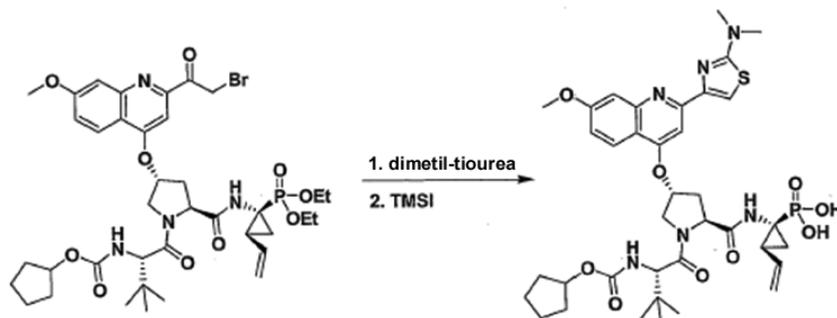
- 5 El fosfonato de dietilo del Ejemplo 14 (100 mg, 0,11 mmol) se absorbió en piridina (5 ml), y se agregó NaI (85 mg, 0,57 milimoles). La reacción se calentó a 95 °C hasta completarse después de 8 horas. La reacción se concentró, y el residuo se absorbió en EtOAc. Los orgánicos se lavaron con HCl 1 M, se secaron, se concentraron, y se purificaron mediante HPLC, para proporcionar el monoácido 17 (28 mg, 29 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,05 (m, 12H), 1,15-1,61 (m, 17H), 2,11 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 3,31 (m, 1H), 4,06-4,17 (m, 7H), 4,41 (s, 1H), 4,64 (m, 2H), 5,09 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 5,25 (d, 1H, J = 17 Hz), 5,8 (s, 1H), 5,97 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H, J = 9,3 Hz, 2,1 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,87 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 8,63 (s, 1H). ³¹P δ 21,58. LC/MS: 855 (M+1).
- 10

Ejemplo 18: Preparación del Compuesto 18.

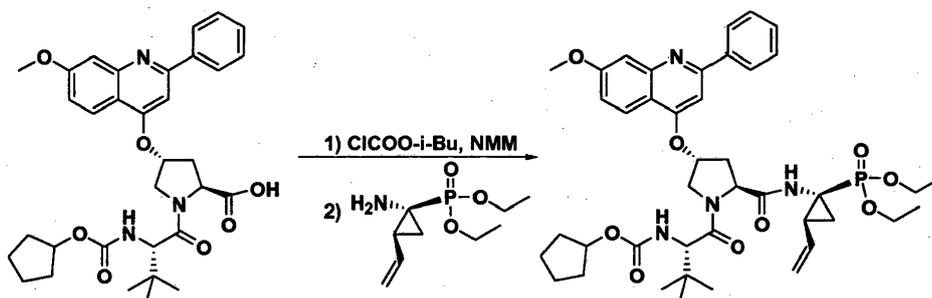
- 15 La α-bromo-cetona del Ejemplo 11 (135 mg, 0,16 mmol) se absorbió en isopropanol (3 ml), y se agregó la metil-tiourea (29 mg, 0,32 mmol). La reacción se calentó a 75 °C durante 1 hora, se enfrió, y se concentró. El residuo se absorbió en acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, y luego se concentró para proporcionar el metil-amina-tiazol (121 mg, 90 %). Este fosfonato de dietilo (100 miligramos) se absorbió entonces en CH₃CN (5 ml), y se agregó 2,6-lutidina (78 mg, 0,73 mmol). Se agregó TMSI (0,1 ml, 0,73 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego la reacción se apagó con trietil-amina, seguida por metanol. Entonces la mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC para proporcionar el diácido 18 (60,5 mg, 65 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,02 (s, 9H), 1,29-1,65 (m, 10H), 2,08 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 4,08-4,16 (m, 5H), 4,45 (s, 1H), 4,67 (m, 2H), 5,08 (d, 1H, J = 10,4 Hz), 5,25 (d, 1H, J = 17 Hz), 5,78 (s, 1H), 5,97 (m, 1H), 7,32 (dd, 1H, J = 9,2 Hz, 2,4 Hz), 7,75 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 9,2 Hz). ³¹P RMN (300 MHz) δ 20,65. LC/MS: 771 (M+1).
- 20
- 25

Ejemplo 19: Preparación del compuesto 19.

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

Ejemplo 20: Preparación del C₁compuesto 20.

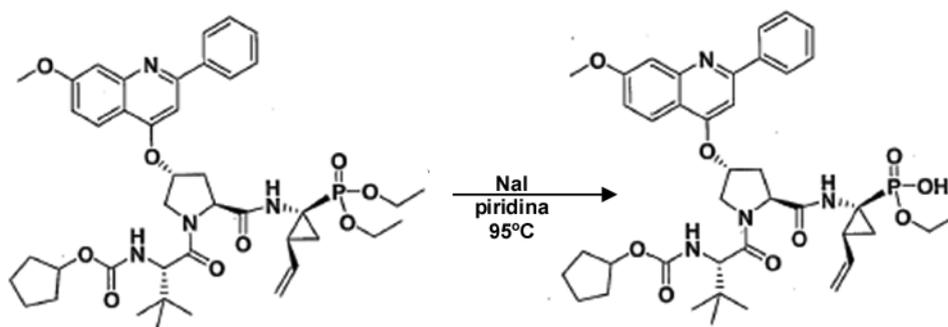
20 La α -bromo-cetona (149 mg, 0,18 mmol) se absorbió en isopropanol (3 ml), y se agregó N,N-dimetil-tiourea (37 mg, 0,36 mmol). La reacción se calentó a 75 °C durante 1 hora, se enfrió, y se concentró. El residuo se absorbió en acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera, y luego se concentró para proporcionar el dimetil-amino-tiazol (135 mg, 90 %). Este fosfonato de dietilo (115 miligramos) se absorbió entonces en CH_3CN (5 ml), y se agregó 2,6-lutidina (88 mg, 0,82 mmol). Se agregó TMSI (0,12 ml, 0,82 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces la reacción se apagó con trietil-amina, seguida por metanol. Luego la mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC para proporcionar el diácido **20** (53 mg, 49 %). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1,03 (s, 9H), 1,32-1,60 (m, 9H), 2,07 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 4,11-4,17 (m, 5H), 4,60 (m, 1H), 4,67 (m, 2H), 5,06-5,31 (m, 2H), 5,80 (m, 1H), 5,97 (m, 1H), 7,31 (dd, 1H, $J = 9$ Hz, 2,2 Hz), 7,74 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 8,24 (s, 1H). ^{31}P RMN (300 MHz) δ 20,49. LC/MS: 785 (M+1).

Ejemplo 21. Preparación del compuesto 21.

La sal de tartrato de dibenzoilo (4,053 g, 7,80 mmol) del amino-fosfonato se disolvió en una mezcla de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (45 ml) y salmuera (45 ml). Después de que se extrajo la amina libre con dicloro-metano (45 ml, dos veces), los extractos se lavaron con una mezcla de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (45 ml) y salmuera (45 ml), seguida por salmuera (30 ml), se secó (MgSO_4), y se concentró para obtener 1,63 gramos (recuperación del 95 %) de la amina libre.

Una solución de 2,80 gramos (4,75 mmol) del reactivo de dipéptido, y 0,65 ml (5,91 mmol) de N-metil-morfolina en tetrahidrofurano (50 ml), se agitó en un baño de hielo-sal a medida que se agregaban por goteo 0,70 ml, 5,40 mmol) de clorofornato de isobutilo. Después de 30 minutos, se agregó mediante una cánula una solución de 1,25 gramos (5,70 mmol) de la amina libre en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla resultante se agitó en el baño de hielo-sal durante 1 hora, y se almacenó en un congelador durante la noche. La mezcla resultante se concentró, y el residuo se disolvió en ácido cítrico al 5 % (50 ml), antes de extraer el producto con acetato de etilo (70 ml, dos veces). Los extractos se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml), se secaron (MgSO_4), y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía utilizando una columna de 120 gramos de gel de sílice, empleando una combi-flash mediante elución en gradiente con acetato de etilo-hexano (1:1) hasta acetato de etilo (100 %), para obtener 2,08 gramos (56 %): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,01-8,09 (m, 3H), 7,46-7,56 (m, 3H), 7,44 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,36 (a, 1H), 7,08 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,99 (dt, $J = 16,8$ y 9,9 Hz, 1H), 5,26-5,42 (m, 2H), 5,08-5,15 (m, 1H), 4,88-5,03 (m, 2H), 4,76 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,47 (br d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,00-4,21 (m, 5H), 3,96 (s, 3H), 2,94 (dt, $J = 14,1$ y 5,7 Hz, 1H), 2,37-2,47 (m, 1H), 1,50-2,10 (m, 5H), 1,34-1,44 (m, 1H), 1,20-1,34 (m, 10H), 0,98-1,07 (m, 1H), 1,04 (s, 9H); ^{31}P RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 22,74; LC/MS: 791 ($\text{M}^+ + 1$).

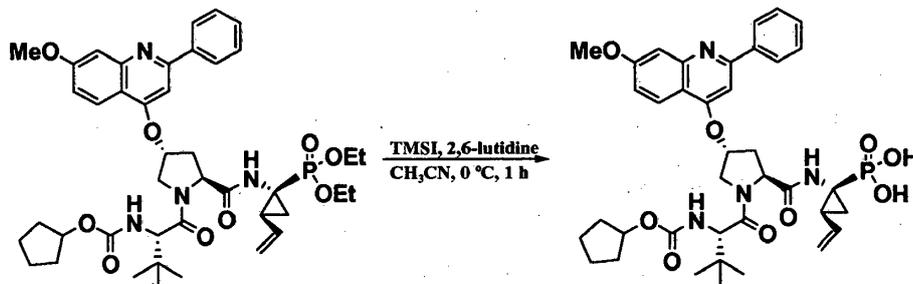
Ejemplo 22: Preparación del compuesto 22.



Ver el Ejemplo 17.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8,36 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,06-8,11 (m, 2H), 7,70-7,82 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 9,3$ and 2,1 Hz, 1H), 5,98 (dt, $J = 17,1$ and 9,9 Hz, 1H), 5,83 (a, 1H), 5,25 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,08 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 4,62-4,72 (m, 2H), 4,45 (a, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,06-4,20 (m, 3H), 4,06 (s, 3H), 2,73-2,83 (m, 1H), 2,43-2,54 (m, 1H), 2,05-2,17 (m, 1H), 1,31-1,70 (m, 12H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,01-1,08 (m, 2H), 1,05 (s, 9H); ^{31}P NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 21,30; LC/MS: 763 ($\text{M}^+ + 1$).

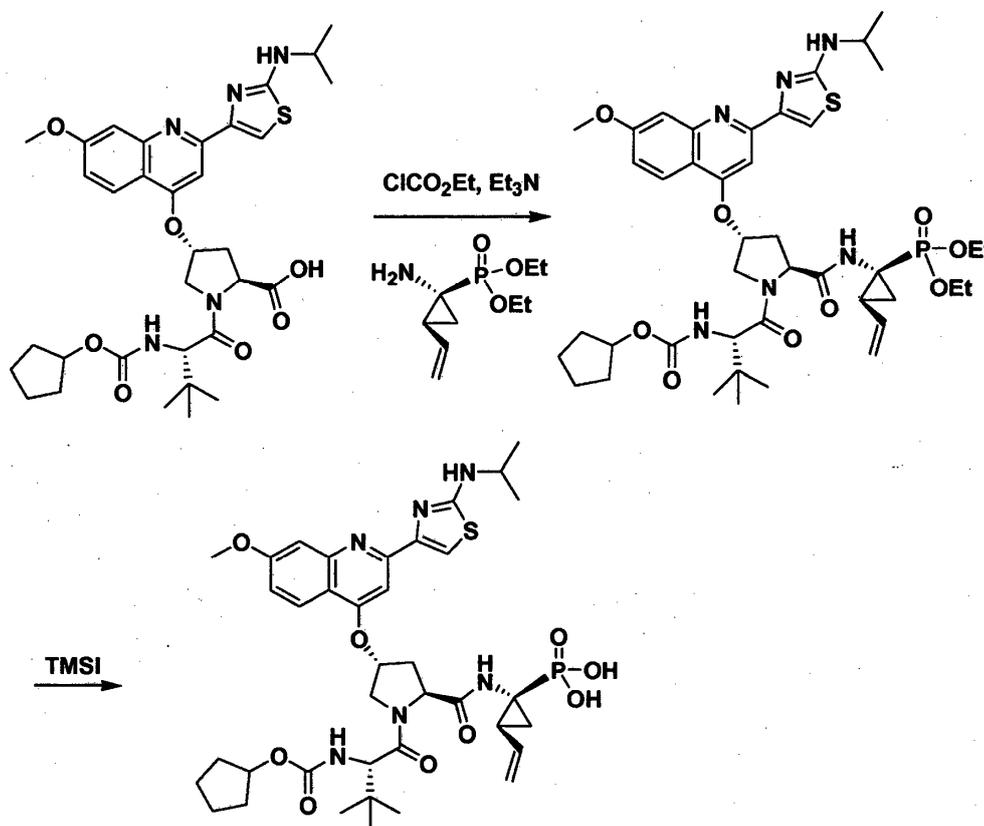
Ejemplo 23: Preparación del compuesto 23.



A una solución del fosfonato de dietilo (3,60 g, 4,55 mmol) en 30 ml de CH_3CN a 0 °C, se le agregaron yodo-trimetil-silano (3,24 ml, 22,78 mmol) y 2,6-lutidina. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, se concentró, y se co-evaporó con tolueno. El residuo se trató con metanol, y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante Gilson (ácido trifluoro-acético al 0,1 %/ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$), para dar el ácido fosfónico 23 (1,68 g, 50%) como un sólido blanco: ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,40 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,75 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 7,5$ Hz,

1H), 6,00 (m, 1H), 5,80 (s, amplia, 1H), 5,25 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 4,50 (s, amplia, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,80-1,40 (m, 12H), 1,00 (m, 9H); ³¹P RMN (CD₃OD) δ 20,10.

5 **Ejemplo 24: Preparación del compuesto 24.**



10 El ácido carboxílico (2,24 g, 3,42 mmol) se absorbió en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) en un matraz de fondo redondo, y se enfrió a -30 °C. Se agregaron cloroformato de etilo (0,65 ml, 6,84 mmol) y trietil-amina (1,4 ml, 10,26 mmol), y la reacción se agitó manteniéndose la temperatura entre -20 °C y -30 °C durante 30 minutos. La desaparición del material de partida se monitoreó mediante LC/MS. El amino-fosfonato B (0,93 g, 4,25 mmol) se agregó en tetrahidrofurano (5 ml), y la reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. La reacción se apagó entonces con una solución saturada de NH₄Cl, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se concentró, y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea, para proporcionar el tripéptido (1,4 g, 48 %). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1,05 (s, 9H), 1,33 (m, 15H), 1,50-1,62 (m, 8H), 2,15 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 4,04-4,24 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,63 (m, 2H), 5,13 (dd, 1H, J=10,5 Hz, 1,5 Hz), 5,30 (dd, 1H, J=17 Hz, 1,5 Hz), 5,77 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 7,31 (dd, 1H, J=9 Hz, 2,2 Hz), 7,75 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J=9,3 Hz), 8,54 (s, 1H). ³¹P NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 23,39. LC/MS: 856 (M+1).

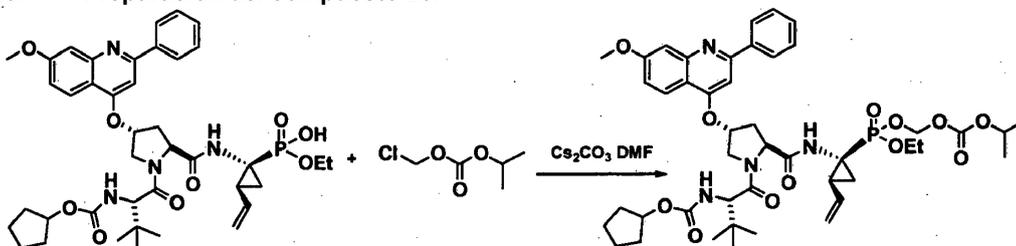
20 A una solución del tripéptido (50 mg, 0,059 mmol) en 1 mililitro de piridina, se le agregó una porción de NaI (45 mg, 0,029 mmol). La mezcla de la solución se agitó a 95 °C durante 1 hora. Entonces se agregó la segunda porción de NaI (45 mg, 0,029 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante otras 6 horas. La mezcla se concentró al vacío utilizando una bomba de alto vacío a 40 °C, y se agregaron 3 gotas de una solución 1 M de HCl. La mezcla cruda se disolvió en 1 mililitro de MeOH. La mezcla se concentró al vacío, se disolvió en 1 mililitro de MeOH, y se purificó mediante HPLC de fase inversa (eluido con del 10 % al 75 % de H₂O/CH₃CN) para dar el 24 como un sólido amarillo (18 mg, 37 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,27 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,33 (dd, J = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 6,05-5,90 (m, 1H), 5,76 (s a, 1H), 5,25 (d, J = 18 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,73-4,60 (m, 2H), 4,50-4,40 (m, 1H), 4,25-4,05 (m, 4H), 4,04 (s, 3H), 2,82-2,75 (m, 1H), 2,58-2,40 (m, 1H), 2,20-2,00 (m, 1H), 1,70-1,40 (m, 9H), 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,05 (s, 9H), 0,97 (s, 1H). ³¹P RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 21,3. LC/MS: 827 (M⁺ + 1).

25 **Ejemplo 25: Preparación del compuesto 25.**

35 El fosfonato de dietilo del Ejemplo 24 (380 mg, 0,45 mmol) se absorbió en acetonitrilo (5 ml), y se trató con TMSI (0,32 ml, 2,23 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, y se monitoreó mediante LC/MS. Luego se agregó 2,6-lutidina (1,5 ml), seguida por metanol (2 ml). La mezcla se concentró y se evaporó con

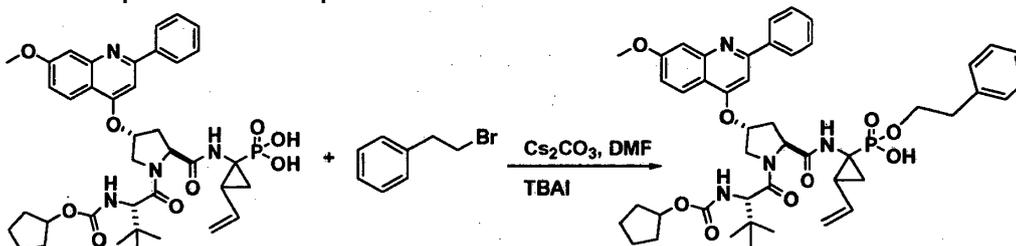
tolueno (20 mililitros, tres veces). El residuo se purificó entonces mediante HPLC, para proporcionar el diácido **25** (240 mg, 67 %). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1,04 (s, 9H), 1,34 (d, 6H, $J = 6,3$ Hz), 1,37-1,62 (m, 11H), 2,05 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,09-4,19 (m, 3H), 4,46 (m, 1H), 4,65 (m, 2H), 5,05 (dd, 1H, $J = 10,2$ Hz, 1,5 Hz), 5,21 (dd, 1H, $J = 17$ Hz, $J = 1,5$ Hz), 5,76 (m, 1H), 6,00 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H, $J = 9$ Hz, 2,2 Hz), 7,74 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz). ^{31}P RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 20,03. LC/MS: 799 (M+1).

Ejemplo 26: Preparación del compuesto 26.



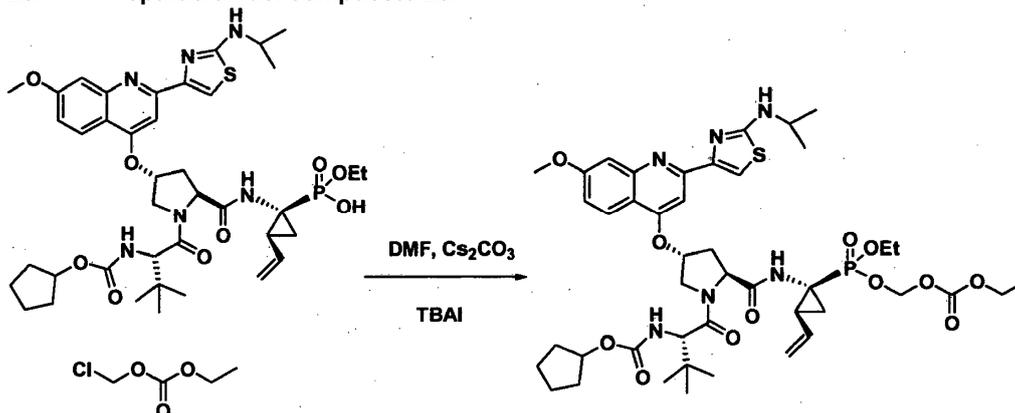
El precursor de mono-ácido del compuesto **22** (200 mg, 0,262 mmol) se suspendió en 6 ml de dimetil-formamida bajo N_2 . Se agregaron Cs_2CO_3 (427 mg, 1,31 mmol), seguido por carbonato de cloro-metil-isopropilo (199 mg, 1,31 mmol), y yoduro de tetrabutil-amonio (TBAI) (9,6 mg, 0,026 mmol). La solución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

Ejemplo 27: Preparación del compuesto 27.



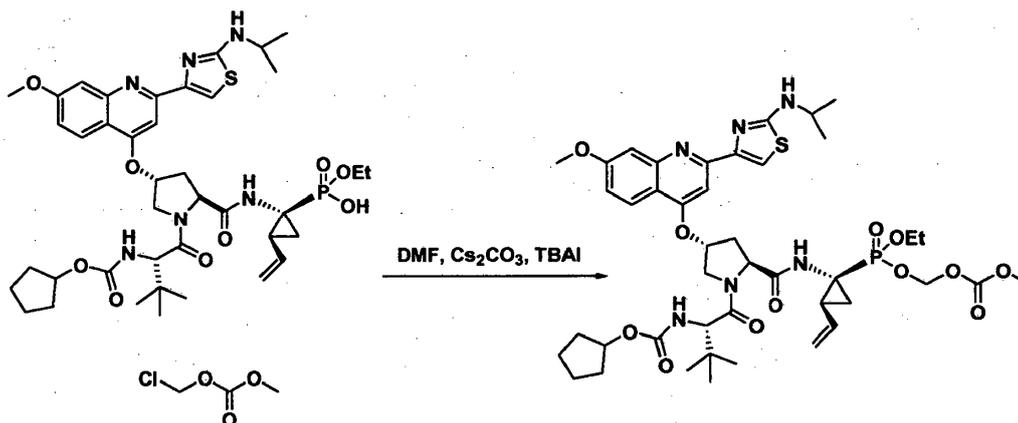
El diácido del compuesto **23** (22,8 mg, 0,03 mmol) se suspendió en 1 mililitro de dimetil-formamida bajo N_2 . Se agregaron Cs_2CO_3 (17 mg, 0,05 mmol), yoduro de tetrabutil-amonio (TBAI) (5 mg, 0,015 mmol), y (2-bromo-etil)-benceno (7 μl , 0,05 mmol), y la solución se agitó a temperatura ambiente.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

Ejemplo 28: Preparación del compuesto 28.



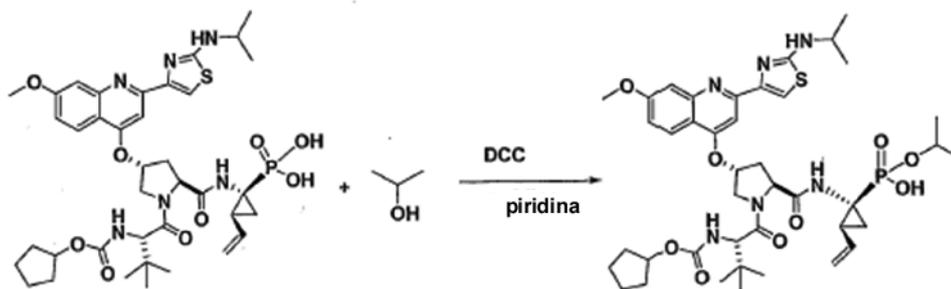
El mono-ácido (200 mg, 0,24 mmol) se suspendió en 8 ml de dimetil-formamida bajo N₂. Se agregaron Cs₂CO₃ (394 mg, 1,21 mmol), seguido por clorofornato de cloro-metil-etilo (8) (167 mg, 1,21 mmol), y yoduro de tetrabutil-amonio (TBAI) (8,8 mg, 0,024 mmol). La solución se calentó a 55 °C durante 2 horas.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

10 **Ejemplo 29: Preparación del compuesto 29.**

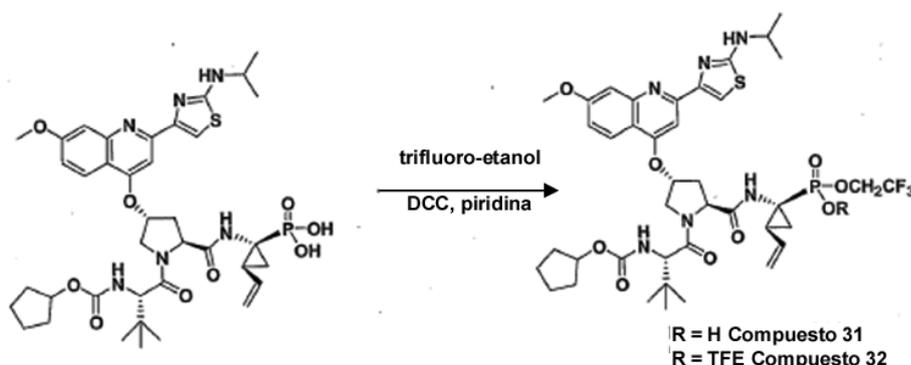


El mono-ácido (220 mg, 0,26 mmol) se suspendió en 7 ml de dimetil-formamida. Se agregaron Cs₂CO₃ (433 mg, 1,33 mmol), seguido por el metil-éster de cloro-metil-éster del ácido carbónico (184 mg, 1,33 mmol), y yoduro de tetrabutil-amonio (TBAI) (9,6 mg, 0,026 mmol). La solución se calentó a 55 °C durante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

25 **Ejemplo 30: Preparación del compuesto 30.**



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

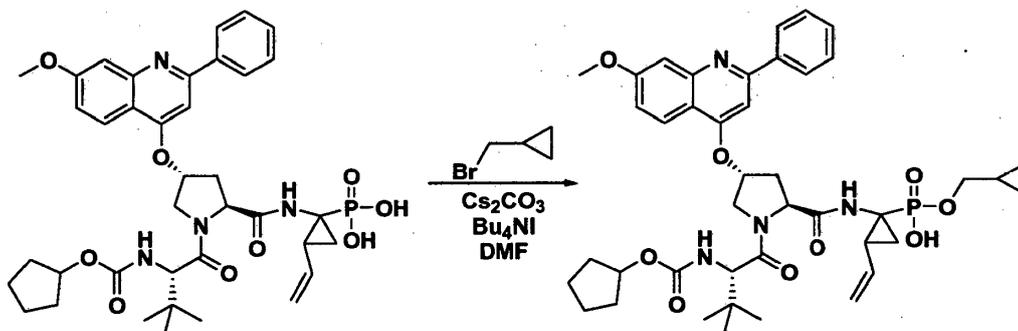
Ejemplos 31 y 32: Preparación de los compuestos 31 y 32.

5 A un matraz de fondo redondo se le agregó el diácido (112 mg, 0,14 mmol) en piridina (2 ml). Se agregaron trifluoro-
 etanol (0,081 ml, 1,12 mmol) y DCC (0,7 ml, 0,7 mmol), y la reacción se calentó a 70 °C. La reacción se monitoreó
 mediante LC/MS, y se detuvo cuando la proporción del mono-trifluoro-etilo al bis-trifluoro-etilo fue de
 aproximadamente 1:1. La reacción se apagó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con HCl 0,5 M, y con
 una solución saturada de bicarbonato de sodio. Entonces la capa orgánica se secó, se concentró, y se purificó
 10 mediante HPLC, para proporcionar el producto de mono-TFE **31** (16,5 mg, rendimiento del 12 %), y el producto de
 bis-TFE **32** (20 mg, rendimiento del 16 %).

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

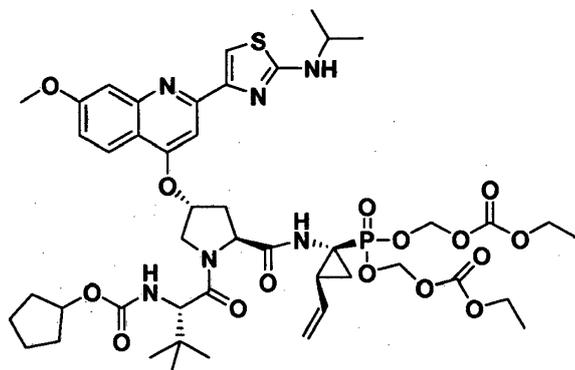
32: ¹H RMN (300 MHz) δ 1,03 (s, 9H), 1,48 (d, 9H, J = 6,3 Hz), 1,47-1,80 (m, 17H), 2,14 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,91
 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,94 (s, 4H), 4,24-4,45 (m, 7H), 4,71 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 5,09 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 5,20-5,41
 (m, 5H), 5,85 (m, 1H), 7,02 (dd, 1H, J = 9 Hz, 2,1 Hz), 7,38 (s,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

20

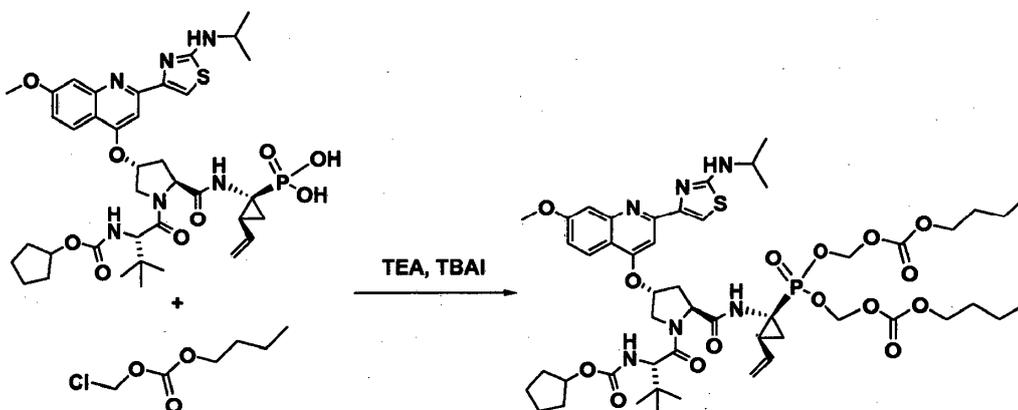
Ejemplo 33: Preparación del compuesto 33.

25 Una mezcla de 24,5 miligramos (33,3 micromoles) de la mezcla diaestereomérica del diácido, 6,1 miligramos (16,5
 micromoles) de yoduro de tetra-n-butil-amonio, 16,2 miligramos (49,7 micromoles) de carbonato de cesio en 1
 mililitro de dimetil-formamida, se agitó a temperatura ambiente, a medida que se agregaban 5 µl (51,6 micromoles)
 de bromuro de ciclopropil-metilo. Después de que la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y a
 70 °C durante 4 horas, se agregaron 5 µl más (51,6 micromoles) del bromuro, y la mezcla se agitó a 70 °C durante
 30 20 horas. Se agregaron 12,0 miligramos adicionales (36,8 micromoles) de carbonato de cesio, y la mezcla se agitó a
 70 °C durante 3,5 horas, antes de agregar 12 µl (123,7 micromoles) del bromuro, y se agitaron a 70 °C durante 1,5
 horas. Después de una adición más de 10 µl (103,1 micromoles) del bromuro, y de agitar la mezcla a 70 °C durante
 1,5 horas, la mezcla se filtró. El producto del filtrado se purificó mediante HPLC, y se obtuvieron 6,2 miligramos
 (24 %) del compuesto 33 después de la liofilización como una mezcla de dos diaestereómeros: ¹H RMN (300 MHz,
 35 CD₃OD): δ 8,37 (br d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,08-8,11 (m, 2H), 7,71-7,81 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,54 (br d, J = 2,1 Hz, 1H),
 7,40 (br d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,90-6,04 (m, 1H), 5,83 (a, 1H), 5,27 (t, J = 17,5 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,62-
 4,71 (m, 2H), 4,46 (a, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,04-4,12 (a, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,78-3,95 (m, 2H), 2,75-2,83 (m, 1H), 2,46-
 2,57 (m, 1H), 1,98-2,15 (m, 1H), 1,28-1,68 (m, 10H), 1,05-1,20 (m, 1H), 1,05 y 1,03 (dos s, 9H), 0,46-0,55 (m, 2H),
 40 0,26-0,32 (m, 2H); ³¹P RMN (75 MHz, CD₃OD) δ 20,41, 20,55; LC/MS: 789 (M⁺ + 1).

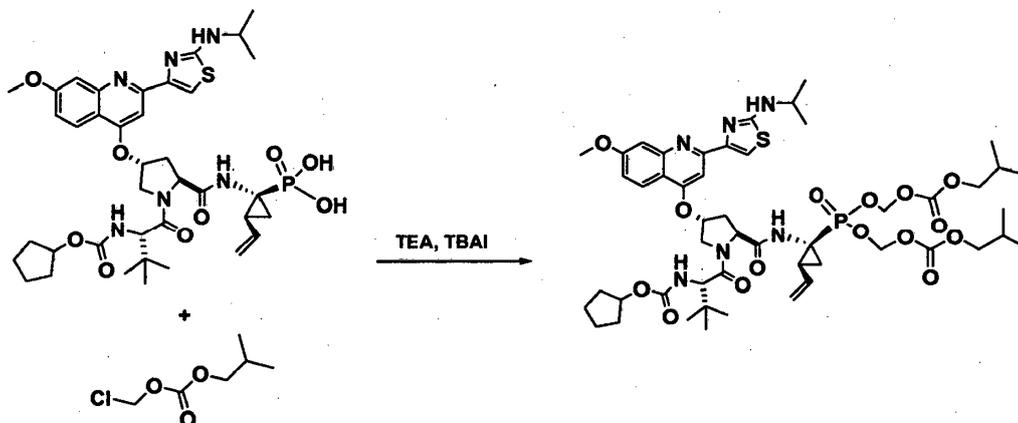
40

Ejemplo 34: Preparación del compuesto 34.

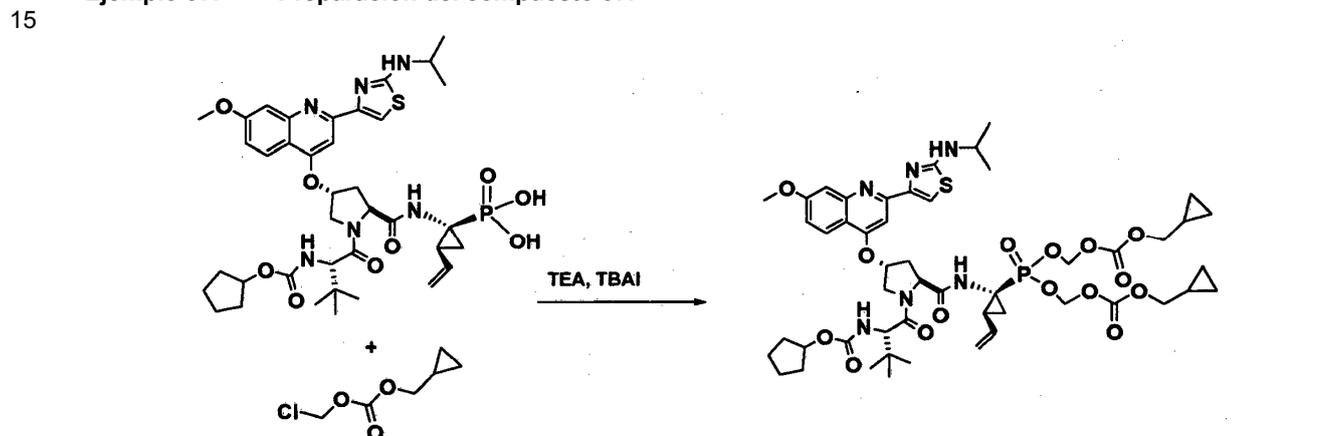
5 Una solución de 1,028 gramos (1,29 mmol) del diácido, 118,2 miligramos (0,32 mmol), y 2,7 ml (19,4 mmol) de trietil-
 10 amina en 20 ml de N-metil-pirrolidona (20 ml), se agitó a temperatura ambiente, a medida que se agregaban 2,054
 gramos (14,8 mmol) del etil-éster de cloro-metil-éster del ácido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

Ejemplo 35: Preparación del compuesto 35.

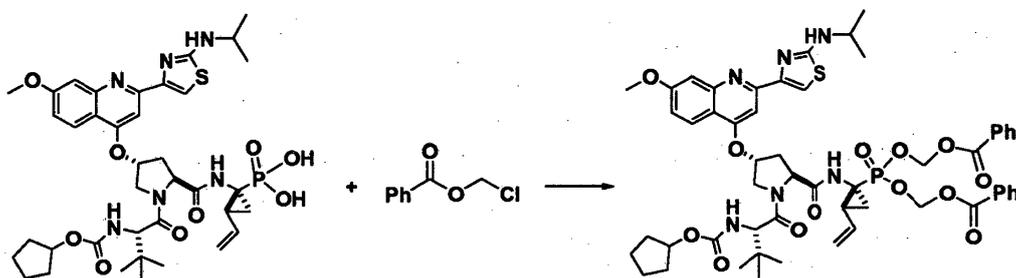
20 El diácido (150 mg, 0,187 mmol) se suspendió en 3 ml de dimetil-formamida. Se agregaron carbonato de butil-cloro-
 metilo (311 mg, 1,87 mmol), trietil-amina (390 µl, 2,80 mmol), y yoduro de tetrabutil-amonio (TBAI) (17 mg,
 0,05 mmol). La solución se calentó a 50 °C durante 6 horas, y a 70 °C durante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

Ejemplo 36: Preparación del compuesto 36.

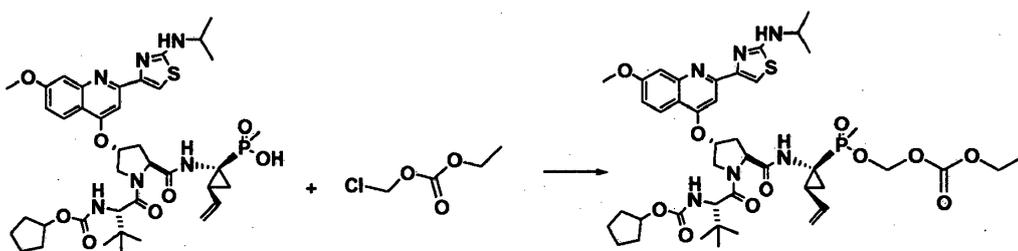
- 5 El diácido (150 mg, 0,187 mmol) se suspendió en 3 ml de dimetil-formamida. Se agregaron carbonato de cloro-metil-isobutilo (311 mg, 1,87 mmol), trietil-amina (390 μ l, 2,80 mmol), y yoduro de tetrabutil-amonio (TBAI) (17 mg, 0,05 mmol). La solución se calentó a 70 °C durante 5 horas. La solución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

Ejemplo 37: Preparación del compuesto 37.

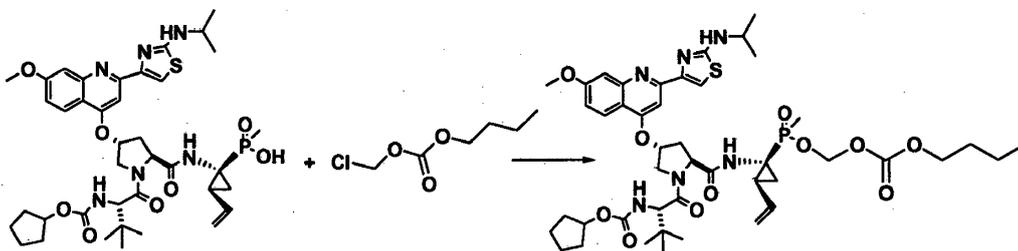
- 20 El diácido (150 mg, 0,187 mmol) se suspendió en 3 ml de dimetil-formamida. Se agregaron carbonato de cloro-metil-ciclopropil-metilo (307 mg, 1,87 mmol), trietil-amina (390 μ l, 2,80 mmol), y yoduro de tetrabutil-amonio (TBAI) (17 mg, 0,05 mmol). La solución se calentó a 70 °C durante 5 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se purificó utilizando una HPLC Gilson de Fase Inversa para dar el compuesto **37** (35 mg, 18 %) como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,00 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,06 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,97-5,88 (m, 1H), 5,70-5,62 (m, 4H), 5,50 (s, 1H), 5,26 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,67 (t, 1H), 4,42 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,64 (m, 7H), 1,35 (d, 6H), 1,09 (s, 9H), 0,59 (t, 2H), 0,29 (m, 2H). ³¹P (75 MHz, CD₃OD): δ 21,772.
- 25

Ejemplo 38: Preparación del compuesto 38.

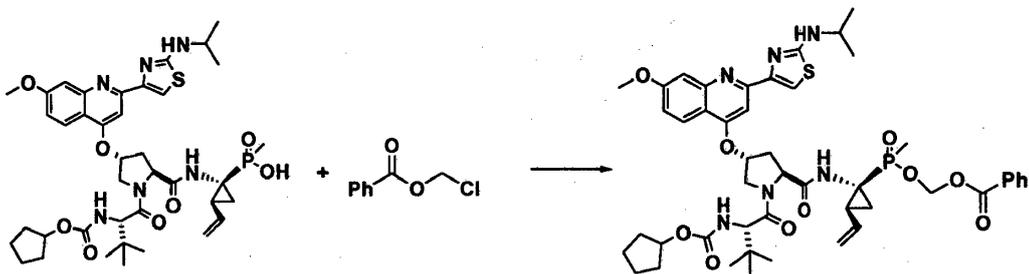
5 El diácido (150 mg, 0,187 mmol) se suspendió en 3 ml de dimetil-formamida. Se agregaron benzoato de cloro-metilo (319 mg, 1,87 mmol), trietil-amina (390 μ l, 2,80 mmol), y yoduro de tetrabutil-amonio (TBAI) (17 mg, 0,05 mmol). La solución se calentó a 70 °C durante 5 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se purificó utilizando una HPLC Gilson de Fase Inversa para dar el compuesto **38** (60 mg, 30 %) como un sólido amarillo claro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,01 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,48 (dd, 2H), 7,06(d, J=9,7 Hz, 1H), 5,99 (m, 3H), 5,40(s, 1H), 5,15 (d, J=10 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,56 (t, 1H), 4,47 (d, 2H), 4,27 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,64 (m, 6H), 1,29 (d, 6H), 1,04 (s, 9H). ^{31}P (75 MHz, CD_3OD): δ 23,662, 22,873.

Ejemplo 39: Preparación del compuesto 39.

15 El ácido fosfínico (83 mg, 0,102 mmol) se suspendió en 1,5 ml de dimetil-formamida. Se agregaron cloroformato de cloro-etilo (142 mg, 1,02 mmol), trietil-amina (213 μ l, 1,53 mmol), y yoduro de tetrabutil-amonio (TBAI) (9 mg, 0,02 mmol). La solución se calentó a 70 °C durante 2 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se purificó utilizando una HPLC Gilson de Fase Inversa para dar el compuesto **39**. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,03 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H) 7,33 (s, 1H), 7,03 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,60 (d, 2H), 5,44 (s, 1H), 5,33 (dd, 1H), 5,17 (t, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,52 (d, J=9,4, 1H), 4,56 (t, 1H), 4,47 (d, 2H), 4,27 (s, 1H), 4,24 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,64 (m, 6H), 1,33 (d, 6H), 1,20 (t, 3H), 1,29 (d, 6H), 1,04 (s, 9H). ^{31}P (75 MHz, CD_3OD): δ 53,082, 57,428.

Ejemplo 40: Preparación del compuesto 40.

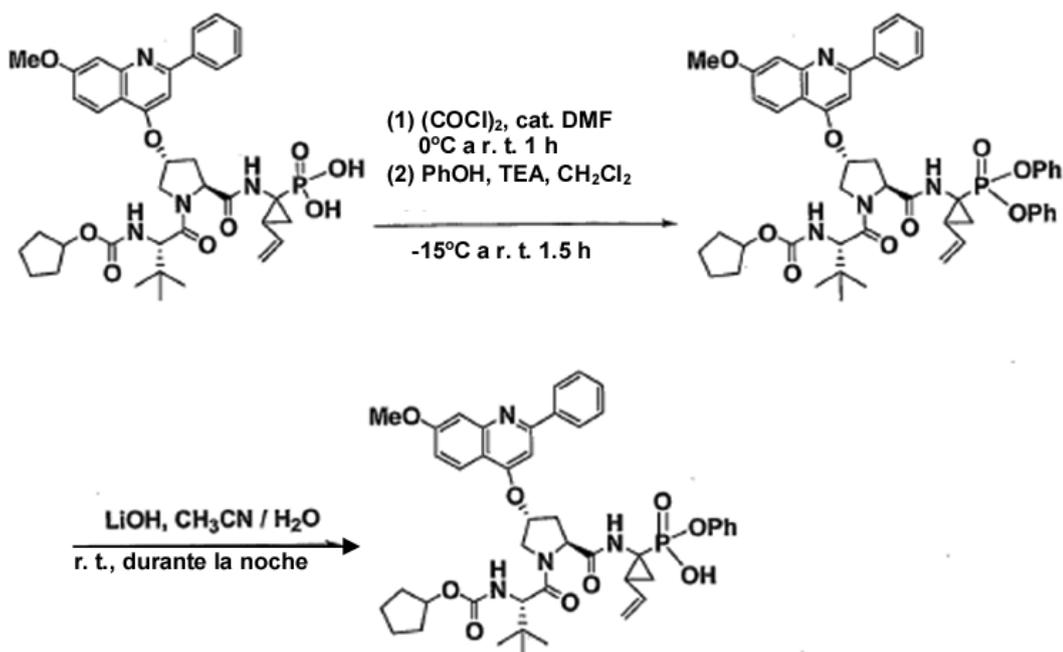
30 El ácido difosfínico (63 mg, 0,079 mmol) se suspendió en 1 mililitro de dimetil-formamida. Se agregaron carbonato de butil-cloro-metilo (131 mg, 0,79 mmol), trietil-amina (165 μ l, 1,18 mmol), y yoduro de tetrabutil-amonio (TBAI) (7 mg, 0,01 mmol). La solución se calentó a 70 °C durante 2 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se purificó utilizando una HPLC Gilson de Fase Inversa para dar el compuesto **40**. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,06 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J=6,4 Hz, 1H) 7,43 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,04 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,60 (d, 2H), 5,44 (s, 1H), 5,33 (dd, 1H), 5,17 (t, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,52 (d, J=9,4, 1H), 4,56 (t, 1H), 4,47 (d, 2H), 4,27 (s, 1H), 4,24 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,64 (m, 6H), 1,33 (d, 6H), 1,20 (t, 3H), 1,29 (d, 6H), 1,04 (s, 9H). ^{31}P (75 MHz, CD_3OD): δ 53,060, 57,414.

Ejemplo 41: Preparación del compuesto 41.

- 5 El ácido difosfónico (65 mg, 0,08 mmol) se suspendió en 1,5 ml de dimetil-formamida. Se agregaron benzoato de cloro-metilo (113 mg, 0,81 mmol), trietil-amina (167 μ l, 1,20 mmol), y yoduro de tetrabutil-amonio (TBAI) (7 mg, 0,02 mmol). La solución se calentó a 70 °C durante 3 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se purificó utilizando una HPLC Gilson de Fase Inversa para dar el compuesto 41 (20 mg, 27 %). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,08 (dd, 2H), 7,63 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=6,4$ Hz, 1H) 7,42 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,04 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,60 (d, 2H), 5,44 (s, 1H), 5,33 (d, 1H), 5,18 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 5,14 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,52 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 4,56 (d, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,64 (m, 6H), 1,33 (d, 6H), 1,04 (s, 9H). ^{31}P (75 MHz, CD_3OD): δ 52,994, 57,542.

Ejemplo 42: Preparación del compuesto 42.

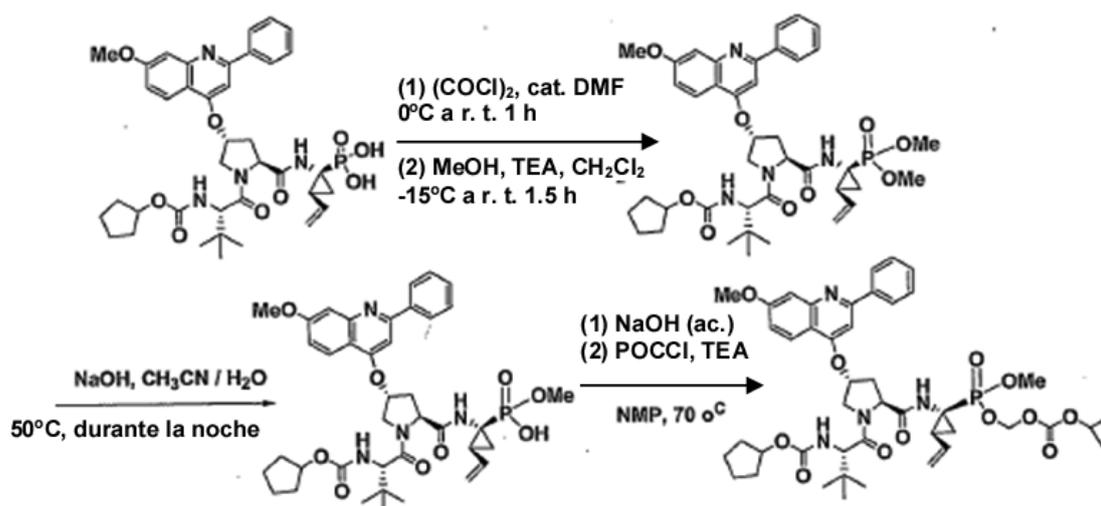
15



- 20 A una solución del diácido (0,448 g, 6,10 mmol) en 6 ml de CH_2Cl_2 a 0 °C, se le agregó cloruro de oxalilo (0,55 ml, 0,122 moles), y una cantidad catalítica de dimetil-formamida (150 μ l). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, y se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se removió en un evaporador giratorio, se co-evaporó con tolueno, y se secó al vacío para dar un sólido amarillo pálido, el cual se disolvió en 8 ml de CH_2Cl_2 , y se enfrió a -15 °C. Se agregaron trietil-amina (0,43 ml, 30,50 mmol) y fenol (0,574 g, 61,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -15 °C durante 1 hora, y se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl acuoso, y se extrajo con CH_2Cl_2 (tres veces). Las capas orgánicas se lavaron con H_2O , se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (3% de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), para dar el fosfonato de difenilo **42** (0,360 g, 67 %, mezcla diaestereomérica de 1:1) como un sólido grisáceo: ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,06 (m, 3H), 7,50 (m, 5H), 7,30-7,03 (m, 11H), 5,93 (m, 1H), 5,36 (m, 2H), 5,02 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,50-4,30 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,82-1,50 (m, 12H), 1,00 (s, 9H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 16,18, 15,49.
- 25 LC/MS: 888 ($\text{M}^+ + 1$).
- 30

Ejemplo 43: Preparación del compuesto 43.

A una solución de fosfonato de difenilo **42** (25 mg, 0,028 mmol) en 3 ml de solventes (1:1 de CH₃CN/H₂O) a temperatura ambiente, se le agregó LiOH (10 mg, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se acidificó con HCl 6 N, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC Gilson (0,1 % de TFA/CH₃CN/H₂O), para dar el fosfonato de mono-fenilo **43** (13 mg, 60 %) como un sólido blanco: ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,37 (m, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,78 (m, 3H), 7,63 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,24 (m, 4H), 7,05 (m, 1H), 6,01 (m, 1H), 5,80 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,05 (m, 3H), 2,76 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,70-1,30 (m, 12H), 1,00 (m, 9H); ³¹P RMN (CD₃OD) δ 16,69.
LC/MS: 811 (M⁺ + 1).

Ejemplo 44: Preparación del compuesto 44.

A una solución del diácido (0,15 g, 0,20 mmol) en 2 ml de CH₂Cl₂ a 0 °C, se le agregaron cloruro de oxalilo (0,36 ml, 4,00 mmol), y una cantidad catalítica de dimetil-formamida (70 µl). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, y se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se removió en un evaporador giratorio, se co-evaporó con tolueno, y se secó al vacío para dar un sólido amarillo pálido, el cual se disolvió en 8 ml de CH₂Cl₂, y se enfrió a 0 °C. Se agregaron trietil-amina (0,14 ml, 1,00 mmol) y metanol (1,00 ml). La mezcla de reacción se agitó a -15 °C durante 0,5 horas, y se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl acuoso, y se extrajo con EtOAc (tres veces). Las capas orgánicas se lavaron con H₂O, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (3 % de MeOH/CH₂Cl₂), para dar el fosfonato de dimetilo **44** (0,132 g, 85 %) como un sólido blanco: ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,05 (m, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,02 (m, 2H), 6,00 (m, 1H), 5,36 (m, 2H), 5,10-4,90 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,50-4,30 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,70 (m, 6H), 3,00 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,80-1,40 (m, 12H), 1,00 (s, 9H); ³¹P RMN (CDCl₃) δ 25,67.
LC/MS: 863 (M⁺ + 1).

Ejemplo 45: Preparación del compuesto 45.

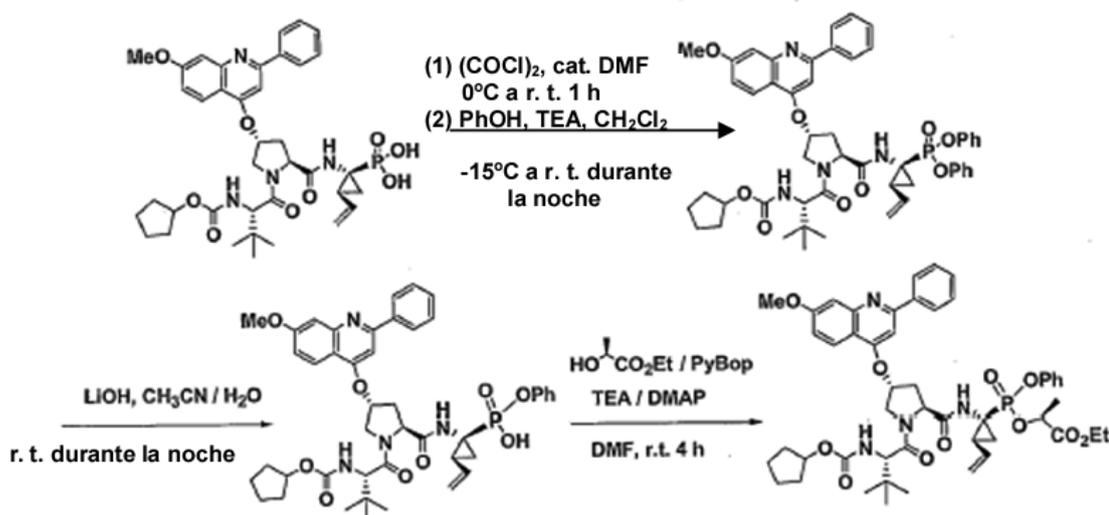
A una solución del fosfonato de dimetilo **44** (0,11 g, 0,14 mmol) en 3 ml de solventes (1:1 de CH₃CN/H₂O) a temperatura ambiente, se le agregó NaOH (0,11 g, 2,80 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C, y se agitó durante la noche, se acidificó con HCl 6 N, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC Gilson (0,1 % de TFA/CH₃CN/H₂O), para dar el fosfonato de monometilo **45** (70 mg, 68 %) como un sólido blanco: ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,37 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,78 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,80 (s, amplia, 1H), 5,20 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,70 (m, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,60-1,30 (m, 12 H), 1,00 (s, 9H); ³¹P RMN (CD₃OD) δ 22,49.
LC/MS: 749 (M⁺ + 1).

Ejemplo 46: Preparación del compuesto 46.

Una solución del fosfonato de mono-metilo **45** (50 mg, 0,07 mmol) en 0,3 ml de CH₃CN, se trató con NaOH 1,0 N (0,14 ml, 0,14 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas y se liofilizó. La sal de sodio se suspendió en 1,0 ml de N-metil-pirrolidiona, y se calentó a 70 °C. Se agregaron trietil-amina (37 µl, 0,27 mmol) y POCCl. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante Gilson (CH₃CN/H₂O) para dar el fosfonato de monometil-mono-POC **46** (8 mg, 13 %, mezcla diaestereomérica de 1:1) como un sólido blanco: ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,10 (m, 2H), 7,58-7,23 (m, 5H), 7,06 (m,

2H), 6,00 (m, 1H), 5,65 (m, 2H), 5,30 (m, 2H), 5,17 (m, 1H), 5,00 (s, amplia, 1H), 4,90-4,60 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,80 (m, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,80-1,40 (m, 12H), 1,20 (m, 6H), 1,00 (s, 9H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 23,83, 23,23. LC/MS: 865 ($\text{M}^+ + 1$).

5 Ejemplo 47: Preparación del compuesto 47.



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

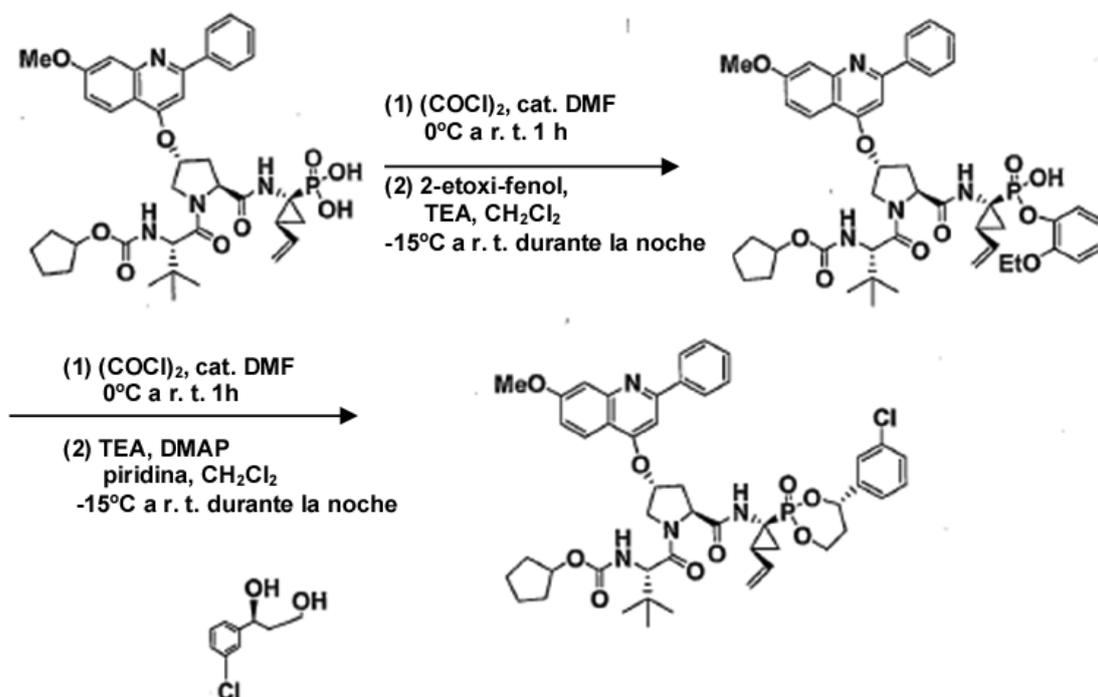
Ejemplo 48: Preparación del compuesto 48.

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

Ejemplo 49: Preparación del compuesto 49.

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

45

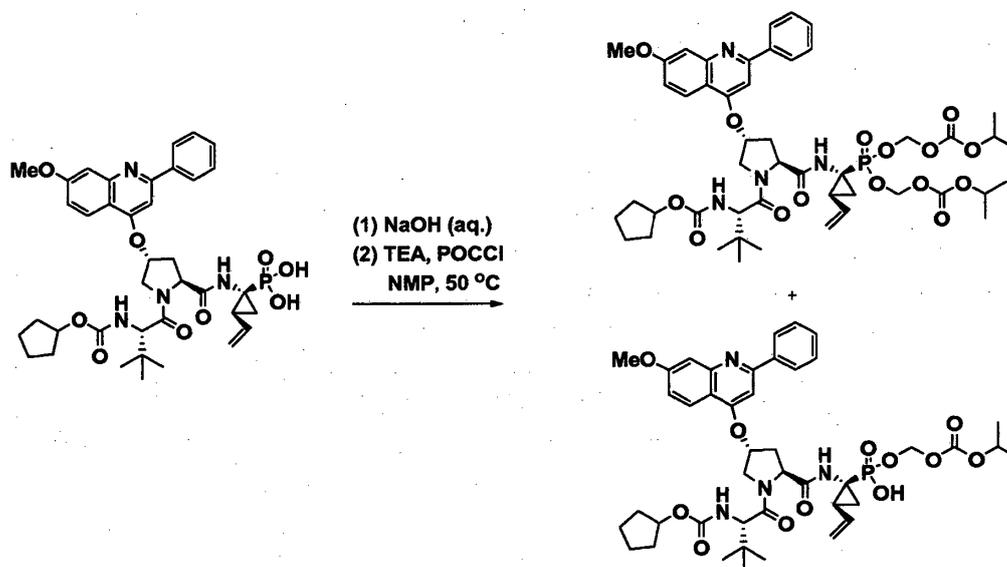
Ejemplo 50: Preparación del compuesto 50.

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

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

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

40

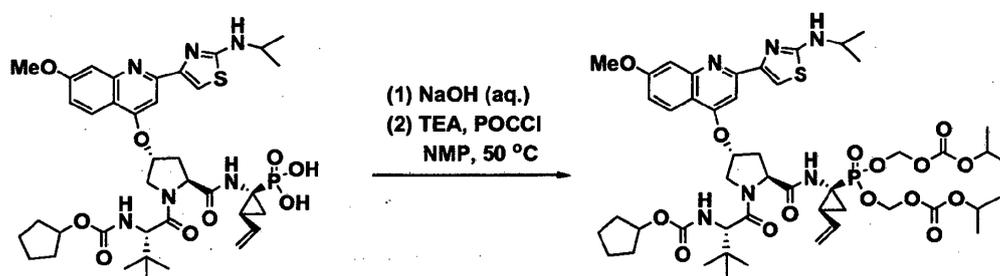
Ejemplo 53: Preparación del compuesto 53.

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

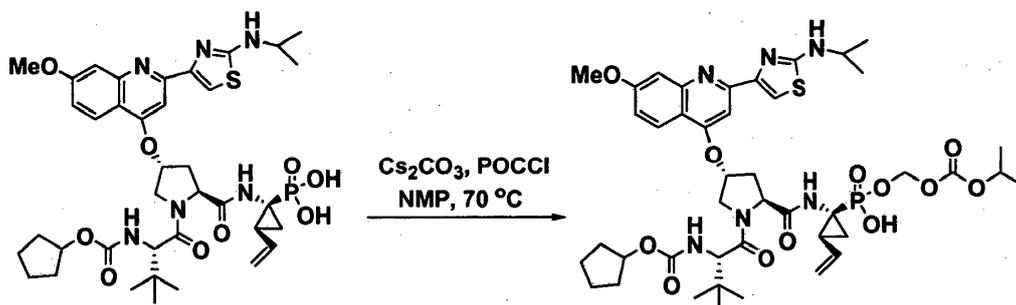
15 Ejemplo 54: Preparación del compuesto 54.

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

20 LC/MS: 967 (M⁺ + 1). ¹H RMN (CD₃OD) para el fosfonato de mono-POC: δ 8,40 (m, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,75 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,82 (s, amplia, 1H), 5,60 (m, 1H), 5,20-5,00 (m, 2H), 4,95-4,50 (m, 4H), 4,20-4,00 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,65 (m, 12H), 1,2 (m, 6H), 1,00 (s, 9H); ³¹P RMN (CD₃OD) δ 17,59.
LC/MS: 851 (M⁺ + 1).

25 Ejemplo 55: Preparación del compuesto 55.

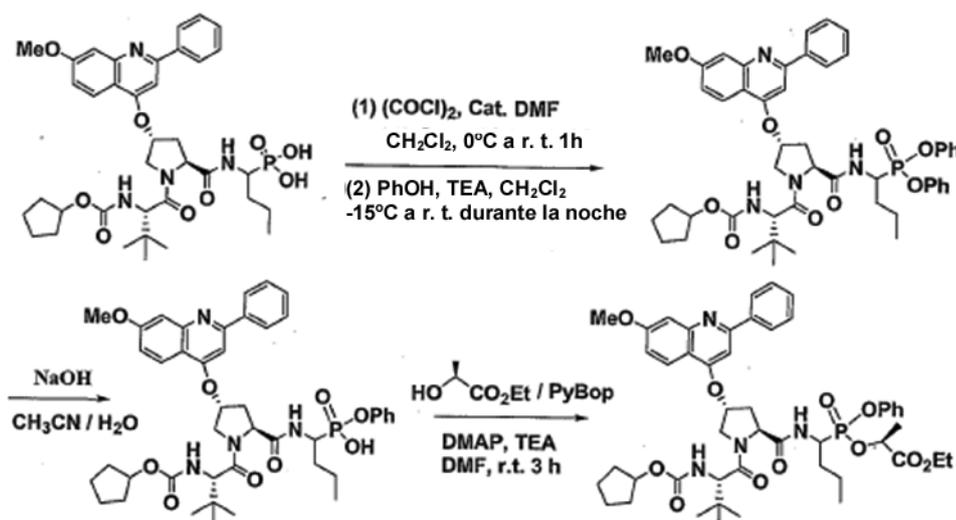
30 Una solución del diácido (0,15 g, 0,19 mmol) en 1,0 ml de CH₃CN, se trató con NaOH 1,0 N (0,38 ml, 0,38 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, y se liofilizó. La sal de sodio se suspendió en 1,5 ml de N-metilpirrolidina, y se calentó a 70 °C. Se agregaron trietil-amina (0,10 ml, 0,76 mmol) y POCCl (0,286 g, 1,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante una Gilson (0,1 % de TFA/CH₃CN/H₂O), para dar el fosfonato de bis-POC **55** (35 mg, 18 %) como un sólido amarillo pálido: ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,00 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 3H), 7,05 (m, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,70 (m, 4H), 5,45-5,20 (m, 3H), 4,90 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,00 (m, 4H), 3,90 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,80 (m, 12H), 1,40 (m, 18H), 1,00 (s, 9H); ³¹P RMN (CDCl₃) δ 21,55.
LC/MS: 1032 (M⁺ + 1).

Ejemplo 56: Preparación del compuesto 56.

5 El diácido (50 mg, 0,06 mmol) en 1,0 ml de N-metil-pirrolidiona, se trató con carbonato de cesio (82 mg, 0,25 mmol), y se calentó a 70 °C. Se agregó POCCl (48 mg, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante una Gilson (0,1 % de TFA/CH₃CN/H₂O), para dar el fosfonato de mono-POC **56** (11 mg, 19 %, GS 330334), como un sólido amarillo pálido: ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,30 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,80 (m, 1H), 5,60 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,60 (m, 3H), 4,20 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,80 - 2,60 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,60 (m, 12H), 1,40-1,20 (m, 12H), 1,00 (s, 9H); ³¹P RMN (CD₃OD) δ 18,70. LC/MS: 915 (M⁺ + 1).

Ejemplo 57: Preparación del compuesto 57.

15



20 A una solución del diácido (0,26 g, 0,36 mmol) en 3 ml de CH₂Cl₂ a 0 °C, se le agregaron cloruro de oxalilo (0,65 ml, 7,20 mmol), y una cantidad catalítica de dimetil-formamida (100 µl). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 horas, y se calentó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El disolvente se removió en un evaporador giratorio, se co-evaporó con tolueno, y se secó al vacío, para dar el dicloridato como un sólido amarillo pálido, el cual se disolvió en 3 ml de CH₂Cl₂, y se enfrió a -15 °C. Se agregaron trietil-amina (0,50 ml, 3,60 mmol) y fenol (0,338 g, 3,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -15 °C durante 0,5 horas, y se calentó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl acuoso, se extrajo con EtOAc (tres veces), y se concentró, para dar el fosfonato de difenilo como el producto crudo, el cual se llevó adelante para la reacción del siguiente paso sin purificación.

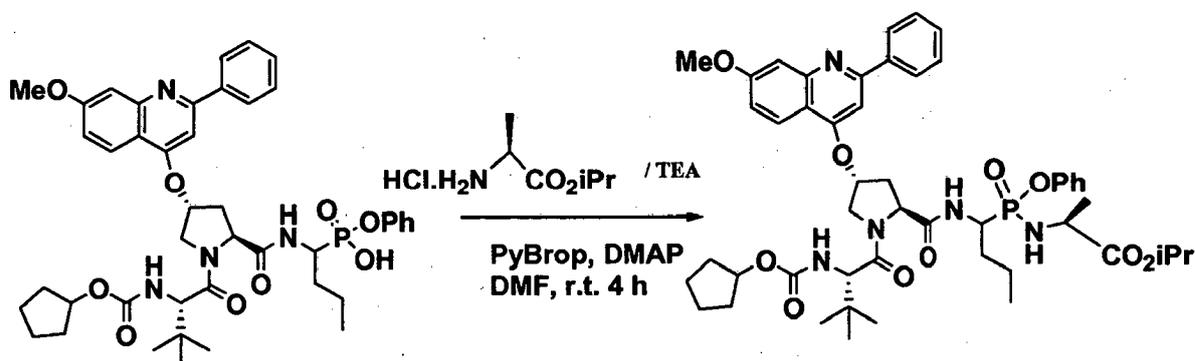
30 A una solución del fosfonato de difenilo crudo en 4 ml de solventes (1:1 de CH₃CN/H₂O) a temperatura ambiente, se le agregó NaOH (0,143 g, 3,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se acidificó con HCl 6 N, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante una HPLC Gilson (0,1 % de TFA/CH₃CN/H₂O), para dar el fosfonato de mono-fenilo **57** (0,129 g, 45 %) como un sólido amarillo pálido: ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,40 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,80 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (s, amplia, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,00 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,55 (s, amplia, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 1,90-1,60 (m, 14H), 1,00 (s, 9H), 0,90 (t, J = 7,5 Hz, 3H); ³¹P RMN (CD₃OD) δ 17,67.

35

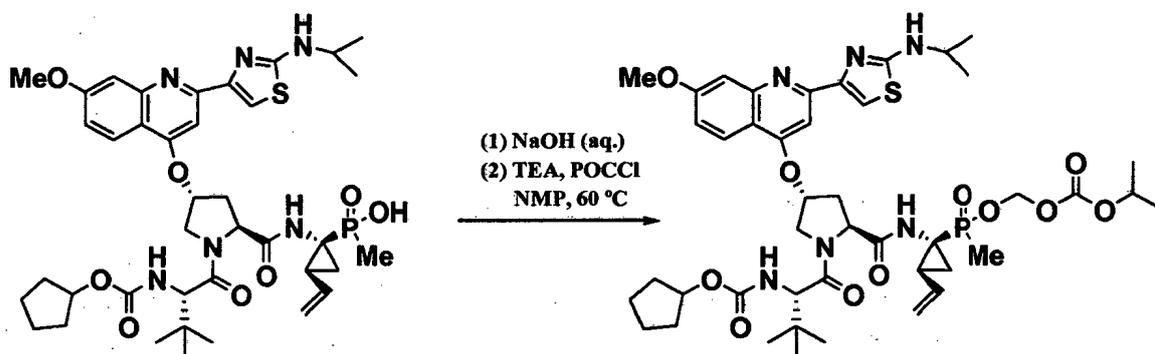
LC/MS: 801 (M⁺ + 1).

Ejemplo 58: Preparación del compuesto 58.

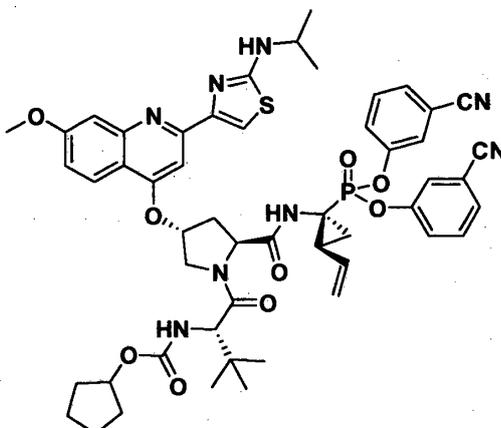
A una solución del fosfonato de mono-fenilo (0,10 g, 0,12 mmol) y (S)-(-)-lactato de etilo (0,148 g, 1,20 mmol) en 1 mililitro de dimetil-formamida, se le agregaron PyBop (0,325 g, 0,60 mmol), trietil-amina (87 μ l, 0,60 mmol), y DMAP (3 miligramos). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y el disolvente se removió en un evaporador giratorio. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl acuoso, y se extrajo con EtOAc (tres veces). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (3 % de MeOH/ CH_2Cl_2), para dar el mono-lactato **58** (28 mg, 25 %) como un sólido grisáceo: ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,10 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,40-7,00 (m, 9H), 5,40 (m, 2H), 5,00 (s, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,00 (m, 4H), 2,65-2,40 (m, 2H), 2,00-1,50 (m, 14H), 1,30 (m, 4H), 1,10-0,97 (m, 12H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 22,38. LC/MS: 901 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 59: Preparación del compuesto 59.

A una solución del fosfonato de mono-fenilo del Ejemplo 57 (30 mg, 0,04 mmol), y clorhidrato de isopropil-éster de L-alanina (50 mg, 0,30 mmol) en 0,5 ml de dimetil-formamida, se le agregaron PyBop (84 mg, 0,19 mmol), trietil-amina (52 μ l, 0,37 mmol), y DMAP (3 miligramos). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y el disolvente se removió en un evaporador giratorio. El residuo se disolvió en EtOAc, y se vertió en NH_4Cl acuoso. El producto se extrajo con EtOAc (tres veces), y se concentró. El producto crudo se purificó mediante una Gilson ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$), para dar el mono-fosfoamidato **59** (5 mg, 15 %) como un sólido blanco: ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,05 (m, 3H), 7,50 (m, 4H), 7,24 (m, 4H), 7,06 (m, 3H), 5,40 (m, 2H), 5,00-4,80 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,10-3,90 (m, 4H), 3,45 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 1,90-1,45 (m, 14H), 1,30 (m, 6H), 1,10 (m, 3H), 1,05 (s, 9H), 0,96 (m, 3H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 25,48. LC/MS: 914 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 60: Preparación del compuesto 60.

Una solución del ácido fosfínico (10 mg, 0,001 mmol) en 0,2 ml de CH_3CN , se trató con NaOH 1,0 N (50 μ l, 0,004 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, y se liofilizó. La sal de sodio se suspendió en 0,3 ml de N-metil-pirrolidiona, y se calentó a 70 °C. Se agregaron trietil-amina (7 μ l, 0,004 mmol) y POCCl (19 mg, 0,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante una Gilson (0,1 % de TFA/ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$), para dar el fosfinato de POC **60** (4,5 mg, 39 %, mezcla diaestereomérica de 1:1), como un sólido amarillo pálido: ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,25 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,30 (m, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,80-5,60 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,60 (m, 12H), 1,30 (m, 14H), 1,02 (m, 12H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 57,17, 52,94. LC/MS: 913 ($\text{M}^+ + 1$).

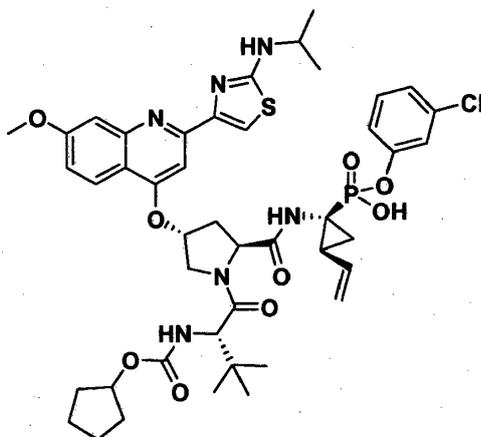
Ejemplo 61: Preparación del compuesto 61.

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

Ejemplo 62: Preparación del compuesto 62.

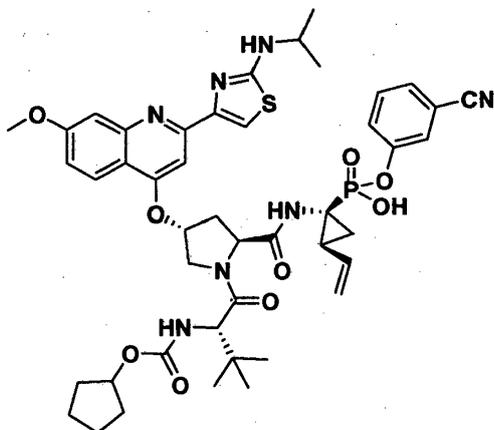
20
 25
 30
 35

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

Ejemplo 63: Preparación del compuesto 63.

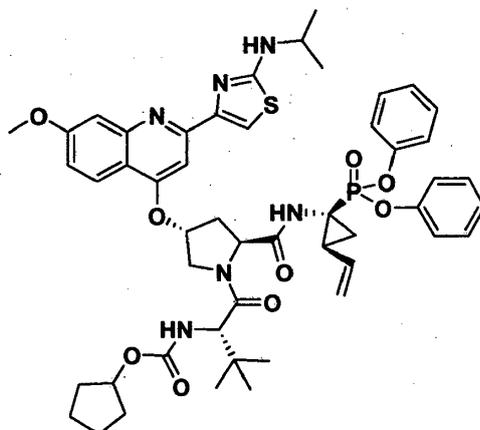
5 A una solución del compuesto **62** (50 mg, 0,049 mmol) en 3 ml de ACN a 0 °C, se le agregó 1 mililitro de NaOH 1,0 M en agua. La mezcla de la solución se dejó llegar hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se ajustó a un pH = 2 con HCl al 10 % en agua. La mezcla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

15

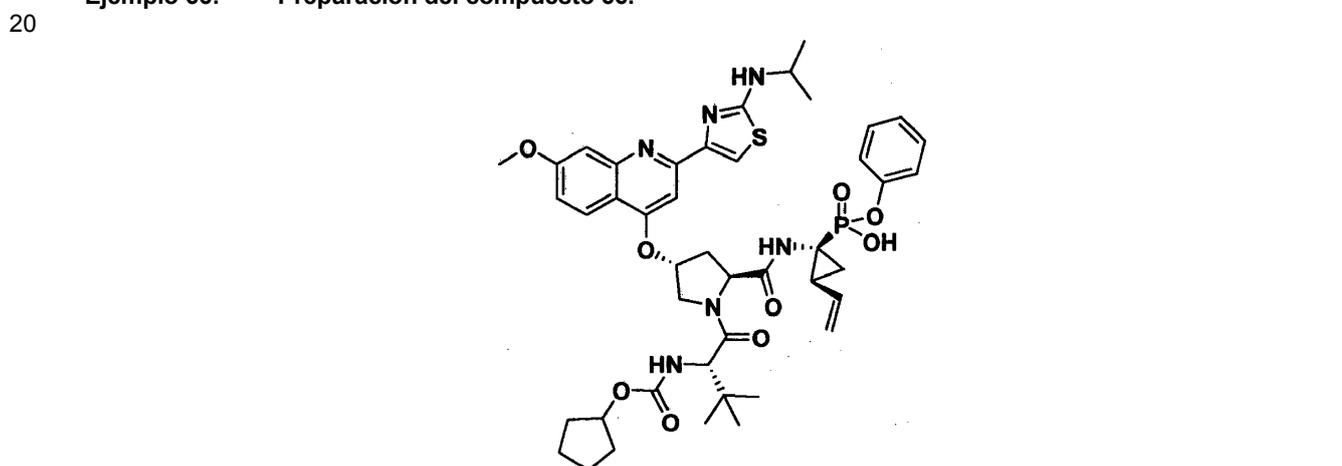
Ejemplo 64: Preparación del compuesto 64.

20 A una solución del **61** (50 mg, 0,049 mmol) en 3 ml de ACN a 0 °C, se le agregó 1 mililitro de NaOH 1,0 M en agua. La mezcla de la solución se dejó llegar hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se ajustó a un pH = 2 con HCl al 10 % en agua. La mezcla cruda se diluyó en acetato de etilo, y se extrajo con HCl al 10 % en agua, seguido por salmuera. Los orgánicos se separaron y se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el disolvente se removió bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó mediante HPLC de preparación en fase inversa (ACN/agua), para proporcionar el **64** como un sólido amarillo (6 mg, 13 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,25 (d, J=9,1 Hz, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,73-7,24 (s a, 5H), 6,77 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 6,01 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,20 (d, J=17,7 Hz, 1H), 4,94 (m, 2H), 4,63-4,23 (s a, 3H), 4,12-3,98 (s a, 7H), 3,64 (s, 1H), 2,65-2,12 (s a, 3H), 1,92-0,99 (s a, 15H). ³¹P RMN (300 MHz, CD₃OD): δ ppm:14,45 (s, 1P). LC/MS: 900 (M⁺ + 1).

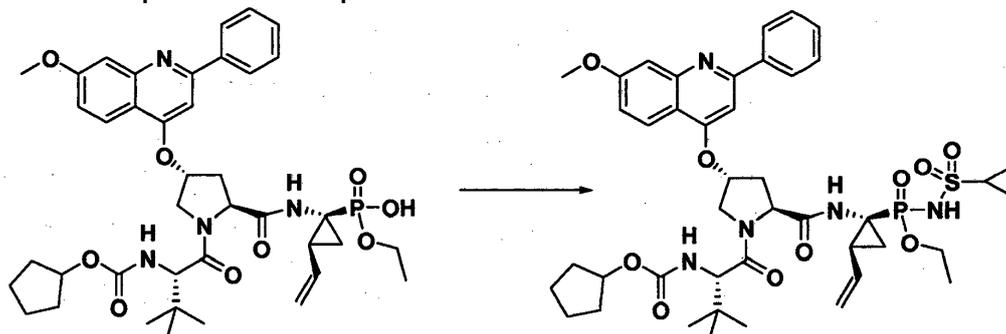
25

Ejemplo 65: Preparación del compuesto 65.

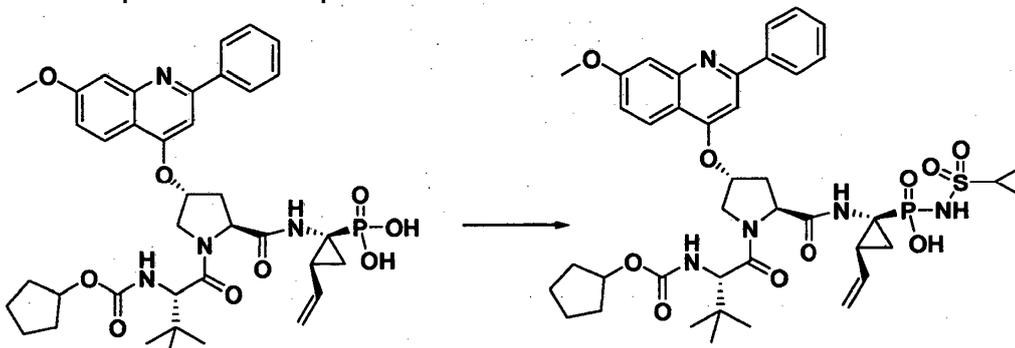
- 5 A una solución del ácido carboxílico del dipéptido de amino-tiazol-quinolina (150 mg, 0,229 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano a -50°C durante 1 hora, se le agregó trietil-amina (81 μl , 0,572 mmol), seguida por cloro-formato de etilo (32 μl , 0,240 mmol). Después de 1 hora, se agregó difenil-fosfonato de amino-vinil-ciclopropilo, y la reacción se calentó a temperatura ambiente lentamente, y se agitó durante la noche. El disolvente se removió bajo presión reducida, y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla cruda se extrajo con acetato de etilo y HCl al 10 %, seguido por salmuera. Las capas se separaron, y los orgánicos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se evaporaron. Luego el material crudo se purificó en HPLC de preparación en fase inversa (ACN/agua), para proporcionar el 65 como un sólido amarillo (65 mg, 30 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,84 (s, 1H), 8,16 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,33-7,14 (s a, 10H), 5,95 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,35 (d, $J=16,4$, 1H), 5,13 (m, 2H), 4,87 (t, $J=10,5$ Hz, 1H), 4,68 (d, $J=12,8$ Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,13 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,92 (d, $J=10,1$ Hz, 1H), 3,58 (t, $J=6,7$ Hz, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,27 (q, $J=8,7$ Hz, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,64-1,26 (s a, 8H), 0,93 (s, 9H). ^{31}P RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm: 16,13 (s, 1P). LC/MS: 951 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 66: Preparación del compuesto 66.

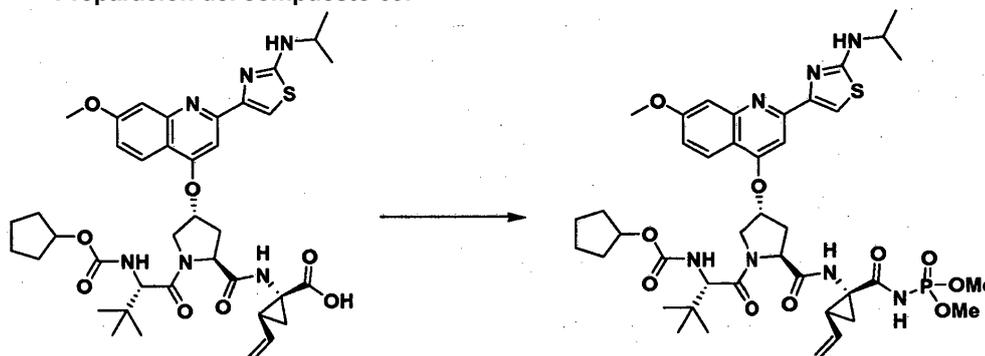
- 25 A una solución del **65** (36 mg, 0,038 mmol) en 5 ml de ACN a 0°C , se le agregaron 0,54 ml de NaOH 1,0 M en agua. La mezcla de la solución se dejó llegar hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se ajustó a un pH = 2 con HCl al 10 % en agua. La mezcla cruda se diluyó en acetato de etilo, y se extrajo con HCl al 10 % en agua, seguido por salmuera. Los orgánicos se separaron y se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y el disolvente se removió bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó mediante HPLC de preparación en fase inversa (ACN/agua), para proporcionar el **66** como un sólido amarillo (13 mg, 39 %). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ ppm: 8,29 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,33-7,10 (s a, 8H), 6,01 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,29 (d, $J=17,4$ Hz, 1H), 5,07 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,48 (s, 1H), 4,17-4,04 (s a, 7H), 4,13 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,63-1,33 (s a, 13H), 1,03 (s, 9H), 0,99 (s, 1H). ^{31}P RMN (300 MHz, CD_3OD): δ ppm: 17,57 (s, 1P). LC/MS: 875 ($\text{M}^+ + 1$).
- 30

Ejemplo 67: Preparación del compuesto 67.

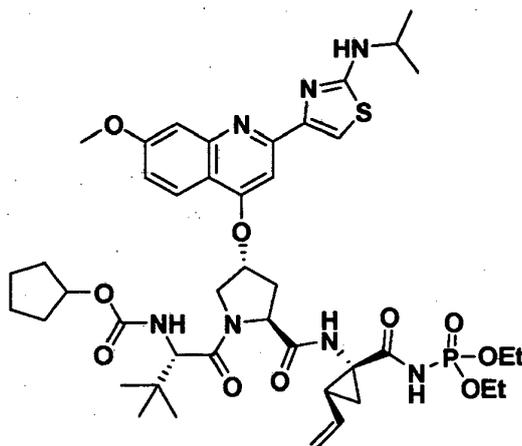
Una solución de 125,2 miligramos (164,1 micromoles) del mono-ácido, y 20 μ l (258,3 micromoles) de dimetil-formamida en dicloro-metano (1,5 ml), se agitó en un baño a 0 °C, a medida que se agregaban por goteo 145 μ l (1,66 mmol) de cloruro de oxalilo. Después de agitar durante 30 minutos a 0 °C, la solución se diluyó con tolueno, y se concentró. El residuo se secó al vacío durante 30 minutos, se disolvió en acetonitrilo (1,5 ml), y se agitó a 0 °C, a medida que se agregaban 99,8 miligramos (823,7 micromoles) de ciclopropil-sulfonamida y 0,13 ml (869,3 micromoles) de DBU. Después de 1 hora a 0 °C, se agregaron 67 μ l (869,7 micromoles) de ácido trifluoro-acético a 0 °C, y la mezcla se filtró a través de un filtro de membrana. El filtrado se purificó mediante HPLC de preparación, seguida por cromatografía en gel de sílice, utilizando una columna de 12 g, para obtener 64,8 miligramos (46 %) del compuesto 67: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,19-8,26 (m, 1H), 8,05-8,12 (m, 2H), 7,59-7,67 (a, 3H), 7,42-7,48 (a, 2H), 7,23 (br d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 5,95-6,15 (m, 1H), 5,71 (a, 1H), 54,97-5,33 (m, 2H), 4,53-4,67 (m, 2H), 4,25 (a, 1H), 4,02-4,21 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 2,7-2,9 (m, 1H), 2,45-2,7 (m, 2H), 1,27-2,04 (m, 13H), 1,24 (t, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,5 (s, 9H), 0,94-1,00 (m, 1H), 0,79-0,89 (m, 2H); ^{31}P RMN (75 MHz, CD_3OD) δ 17,21, 14,83 (~0,9P); LC/MS: 866 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 68: Preparación del compuesto 68.

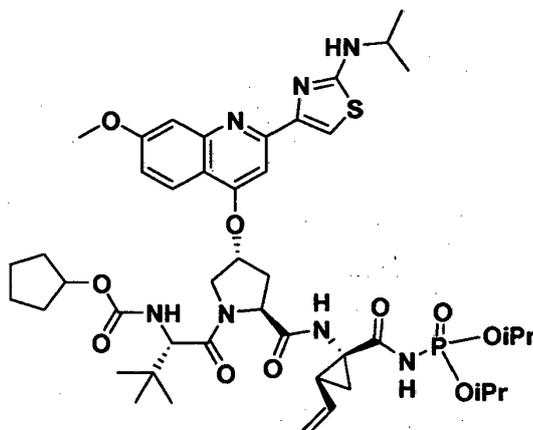
Una suspensión de 102,4 miligramos (139,4 micromoles) del diácido, y 25 μ l (323 micromoles) de dimetil-formamida en dicloro-metano (1,5 ml), se agitó a 0 °C, a medida que se agregaban 0,25 ml (2,87 mmol) de cloruro de oxalilo. Después de que se agitó la mezcla durante 30 minutos a 0 °C, y durante 1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

Ejemplo 69: Preparación del compuesto 69.

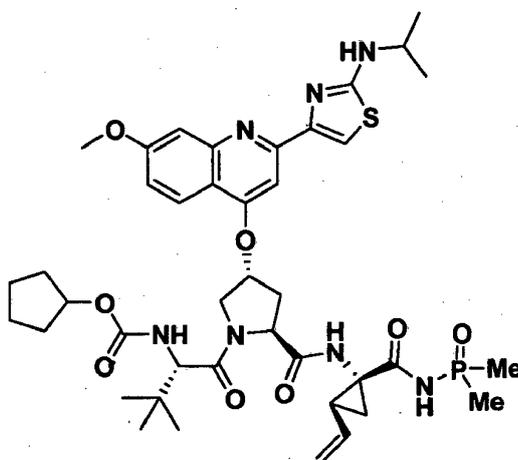
5 A una solución del ácido del tripéptido (75 mg, 0,0983 mmol) en 2 ml de tetrahidrofurano, se le agregó CDI (40 mg, 0,246 mmol). La mezcla de la solución se puso a reflujo durante 2 horas. A la mezcla enfriada se le agregó el fosforamidato (49 mg, 0,392 mmol), seguido por DBU (103 μ l, 0,69 mmol), y se puso a reflujo durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío, se disolvió en 1 mililitro de MeOH, y se purificó mediante HPLC en fase inversa (eluida con del 10 % al 75 % de H₂O/CH₃CN), para dar el **69** como un sólido amarillo (24 mg, 28 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,60-8,45 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60-7,45 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,85-5,70 (m, 2H), 5,55-5,30 (m, 2H), 5,25 (d, J=18 Hz, 1H), 5,11 (d, J=11,9 Hz, 1H), 4,73-4,50 (m, 3H), 4,22 (d, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,85-3,70 (m, 6H), 3,60-3,50 (m, 1H), 2,78-2,58 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 1H), 1,80-1,40 (m, 9H), 1,43 (d, J=6,4 Hz, 6H), 1,05 (s, 9H). ³¹P RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,44. LC/MS: 871 (M⁺ + 1).

Ejemplo 70: preparación del compuesto 70.

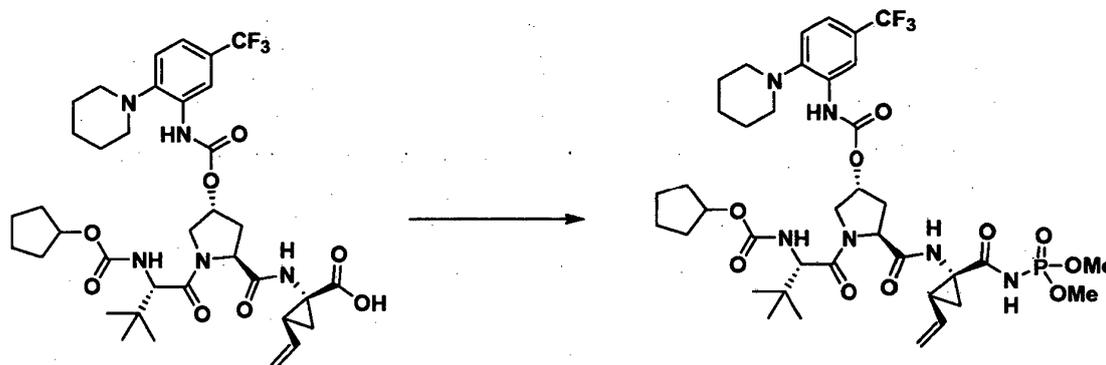
15
20 A una solución de ácido (150 mg, 0,197 mmol) en 3 ml de tetrahidrofurano, se le agregó CDI (80 mg, 0,49 mmol). La mezcla de la solución se puso a reflujo durante 2 horas. A la solución enfriada, se le agregó el fosforamidato (121 mg, 0,79 mmol), seguido por DBU (200 μ l, 1,38 mmol), y se puso a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

Ejemplo 71: Preparación del compuesto 71.

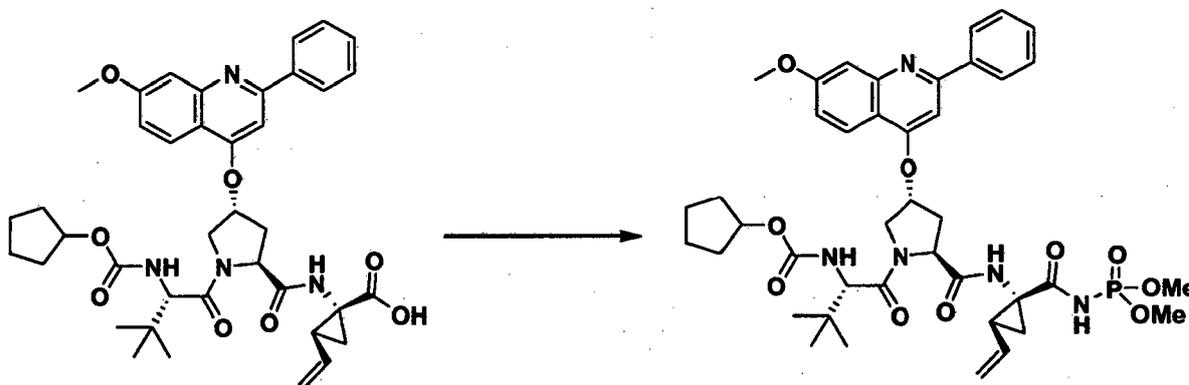
5 A una solución de ácido (200 mg, 0,262 mmol) en 3 ml de tetrahidrofurano, se le agregó CDI (85 mg, 0,52 mmol). La mezcla de la solución se puso a reflujo durante 2 horas. A la mezcla enfriada, se le agregó el fosforamidato (142 mg, 0,79 mmol), seguido por DBU (275 μ l, 1,83 mmol), y se puso a reflujo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

15 Ejemplo 72: Preparación del compuesto 72.

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

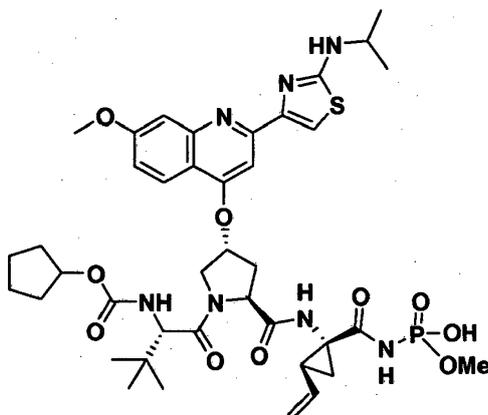
Ejemplo 73: Preparación del compuesto 73.

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

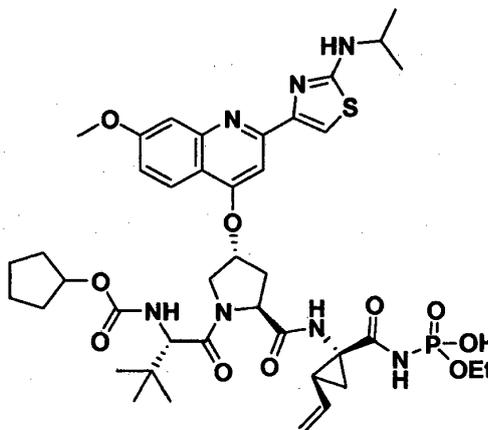
Ejemplo 74: Preparación del compuesto 74.

20 A una solución del ácido (200 mg, 0,287 mmol) en 2 ml de DCM, se le agregó CDI (93 mg, 0,574 mmol). La mezcla de la solución se puso a reflujo durante 1 hora 30 minutos. A la mezcla enfriada se le agregó el fosforamidato (72 mg, 0,392 mmol), seguido por DBU (245 μ l, 1,43 mmol), y se puso a reflujo durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío, se disolvió en 1 mililitro de MeOH, y se purificó mediante HPLC de fase inversa (eluida con del 10 % al 75 % de H₂O/CH₃CN), para dar el **74** como un sólido blanco (103 mg, 45 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,50 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,90 (s a, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,42 (s a, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,07 (s a, 1H), 5,74 (qu, 1H), 5,58 (s a, 1H), 5,45 (d, 1H), 5,25 (d, J=18 Hz, 1H), 5,15 (d, J=11,9 Hz, 1H), 4,90-4,80 (m, 1H), 4,75-4,60 (m, 2H), 4,25 (d, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,95-3,75 (m, 6H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,73-2,60 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,80-1,50 (m, 8H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,05 (s, 9H). ³¹P RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,4. LC/MS: 807 (M⁺ + 1).

30

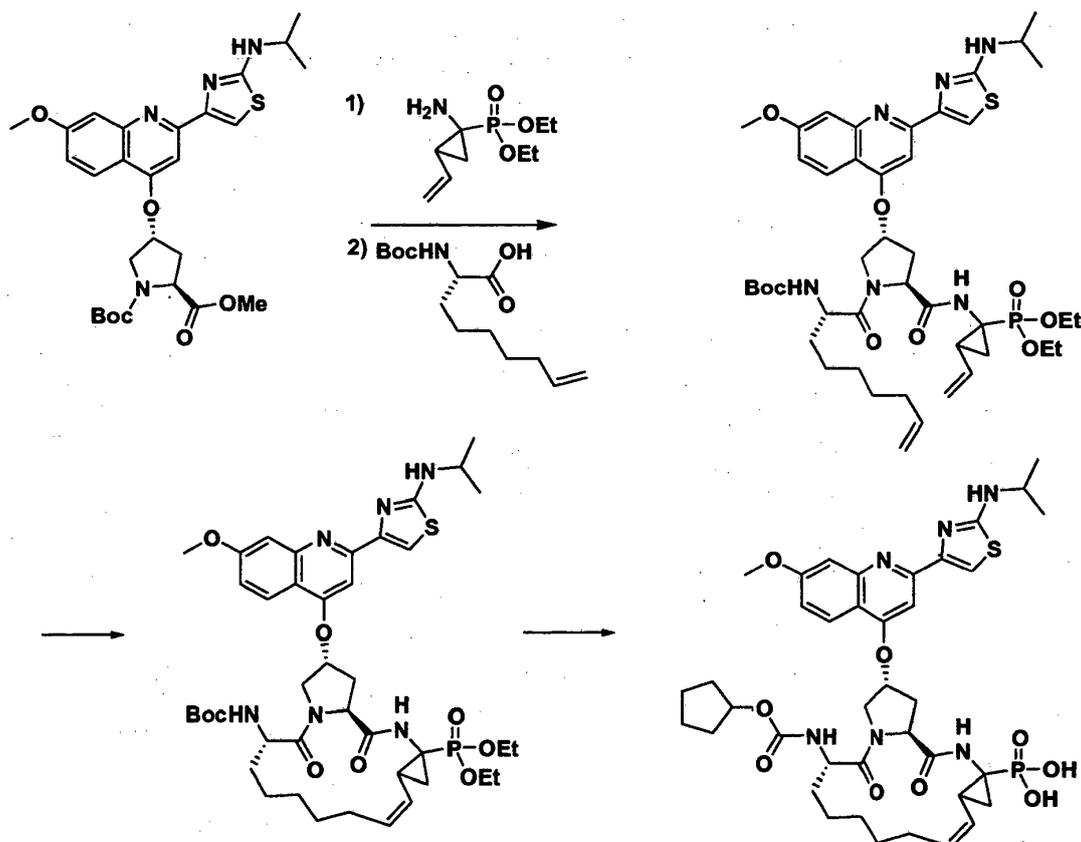
Ejemplo 75: Preparación del compuesto 75.

- 5 A una solución del **69** (47 mg, 0,054 mmol) en 1 mililitro de piridina, se le agregó una porción de NaI (40 mg, 0,270 mmol). La mezcla de la solución se agitó a 95 °C durante 1 hora. Luego se agregó la segunda porción de NaI (40 mg, 0,270 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante otra hora. La mezcla se concentró al vacío utilizando una bomba de alto vacío a 40 °C, y se agregaron tres gotas de una solución 1 M de HCl. La mezcla cruda se disolvió en 1 mililitro de MeOH. La mezcla se concentró al vacío, se disolvió en 1 mililitro de MeOH, y se purificó mediante HPLC de fase inversa (eluida con del 10 % al 75 % de H₂O/CH₃CN), para dar el **75** como un sólido amarillo (27 mg, 58 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 9,23 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,35 (dd, 1H), 5,85-5,76 (m, 2H), 5,27 (d, J=18 Hz, 1H), 5,09 (d, J=11,9 Hz, 1H), 4,65-4,50 (m, 3H), 4,15-4,05 (m, 3H), 4,10-4,00 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,70-3,60 (m, 3H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,55-2,40 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,75-1,43 (m, 6H), 1,50-1,30 (m, 3H), 1,35 (d, J=6,4 Hz, 6H), 1,05 (s, 9H). ³¹P RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,78. LC/MS: 856 (M⁺ + 1).

Ejemplo 76: Preparación del compuesto 76.

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

Ejemplo 77: Preparación del compuesto 77.



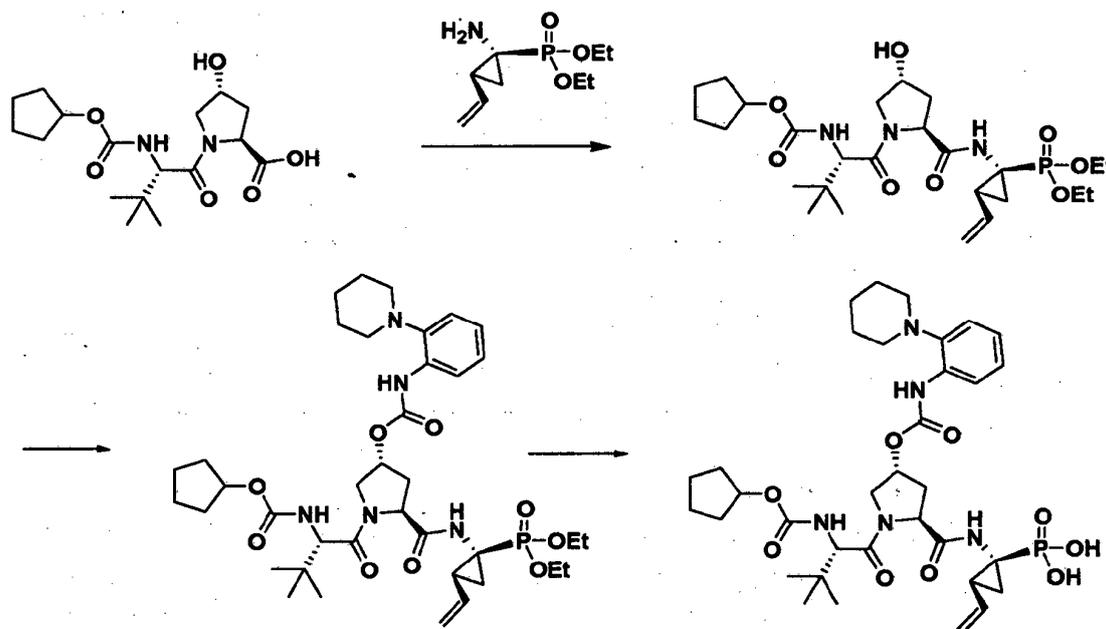
- 5 Paso 1. Al metil-éster (1,3 g, 2,39 mmol) disuelto en 45 ml de una mezcla en solución de 3/2/1 de THF/MeOH/H₂O, se le agregó LiOH (500 mg, 11,95 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego la reacción se acidificó a un pH de 4 utilizando una solución al 37 % de HCl en H₂O, y se extrajo tres veces con dicloro-
- 10 metano. La fase orgánica se evaporó al vacío, y se destiló azeotrópicamente tres veces con tolueno, para dar el intermediario de ácido. Al ácido (2,39 mmol) en 40 ml de tetrahidrofurano a -40 °C, se le agregó trietil-amina (500 µl, 3,58 mmol), seguida por clorofornato de etilo (345 µl, 2,39 mmol). La solución se agitó durante 30 minutos a -40 °C, y se agregó un equivalente más de trietil-amina (333 µl, 2,39 mmol) y clorofornato de etilo (228 µl, 2,39 mmol). La mezcla se agitó durante otros 30 minutos, y se agregó una solución de amino-fosono (915 mg, 3,58 mmol) con trietil-amina (500 µl, 3,58 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano. El disolvente se evaporó al vacío, y la mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando SiO₂ (eluida con del 0 % al 100 % de EtOAc/hexano), para dar el intermediario de fosfonato P1 como un sólido color naranja oscuro (870 mg, 50 %). LC/MS: 730 (M⁺ + 1).
- 15 Paso 2. Al fosfonato P1 (450 mg, 0,617 mmol) disuelto en 10 ml de dicloro-metano, se le agregaron 5 ml de ácido trifluoro-acético. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y el disolvente se concentró al vacío utilizando una bomba de alto vacío a 30 °C, y se destiló azeotrópicamente tres veces con tolueno, para dar la amina libre. A la amina (0,617 miligramos) en 30 ml de tetrahidrofurano, se le agregó NMM (200 µl, 1,85 mmol), seguido por HATU (350 mg, 0,92 mmol) y ácido (200 mg, 0,74 mmol). La solución se agitó durante 6 horas, se apagó con una solución saturada de NH₄Cl en H₂O, se extrajo con dicloro-metano, y se evaporó al vacío. El producto crudo se disolvió en 100 ml de EtOAc, y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ en H₂O tres veces. El EtOAc se removió al vacío, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando SiO₂ (eluida con del 0 % al 100 % de EtOAc/hexano), para dar el intermediario de fosfonato P3 como un sólido color naranja oscuro (510 mg, 94 %).
- 20 ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,24 (d, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,25 (dd, 1H), 6,00-5,90 (m, 2H), 5,67 (s a, 1H), 5,32 (dd, 1H), 5,15 (dd, 1H), 5,05-4,90 (m, 1H), 4,70-4,50 (m, 1H), 4,33-3,90 (m, 8H), 2,85-2,65 (m, 1H), 2,35-2,45 (m, 1H), 2,25-2,00 (m, 3H), 1,80-1,65 (m, 1H), 1,65-1,15 (m, 16H), 1,22 (s, 9H). ³¹P RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 23,5 y 23,2 (ambos diaestereómeros). LC/MS: 883 (M⁺ + 1).
- 25 Paso 3. Al intermediario de fosfonato P3 (200 mg, 0,227 mmol) y catalizador G1 Grubb (56 mg, 0,068 mmol) bajo argón, se les agregaron 24 ml de dicloro-metano desgasificado. La reacción se puso a reflujo durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío, se secó, se cargó sobre SiO₂, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando SiO₂ (eluida con del 0 % al 100 % de EtOAc/hexano), para dar el producto ciclado como un sólido color naranja oscuro (64 mg, 32 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,73 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,25 (dd, 1H), 5,82 (s a, 1H), 5,70 (q, 1H), 5,35 (t, 1H), 4,62 (t, 1H), 4,38-4,03 (m, 7H), 4,04 (s, 3H), 3,00-2,82 (m, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,62-2,50 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,62-1,38 (m, 8H), 1,40-1,25 (m, 16H), 1,08 (s, 9H).
- 30
- 35

LC/MS: 855 ($M^+ + 1$).

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

A una solución del producto ciclado (120 mg, 0,140 mmol) en 2 ml de dicloro-metano a 0 °C, se le agregó TMSI (160 μ l, 1,12 mmol). La mezcla de la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío utilizando una bomba de alto vacío a 30 °C, y se destiló azeotrópicamente tres veces con tolueno. La mezcla cruda se disolvió en 1 mililitro de dicloro-metano. Se agregó una tercera parte de la trietil-amina (52 μ l, 0,373 mmol), seguida por la adición lenta del clorofornato preparado anteriormente. Luego se agregó el resto de trietil-amina (104 μ l, 0,746 mmol) a la mezcla. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de una solución de 1 M de HCl en agua hasta que se alcanzó un pH de 3. La mezcla se extrajo con dicloro-metano, se concentró al vacío, se disolvió en 1 mililitro de MeOH, y se purificó mediante HPLC de fase inversa (eluida con del 0 % al 60 % de H_2O/CH_3CN), para dar el fosfonato de dietilo 77 como un sólido amarillo (3 mg, 3 %). 1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,31 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,76-7,72 (m, 2H), 7,33 (bdd, 1H), 5,84 (s a, 1H), 5,70-5,60 (m, 1H), 5,38-5,25 (m, 1H), 4,80-4,68 (m, 1H), 4,38-4,10 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,85-2,73 (m, 1H), 2,73- 2,50 (m, 1H), 1,65-1,30 (m, 9H), 1,34 (d, $J=6,4$ Hz, 6H). ^{31}P RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 21,2. LC/MS: 812 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 78: Preparación del compuesto 78.

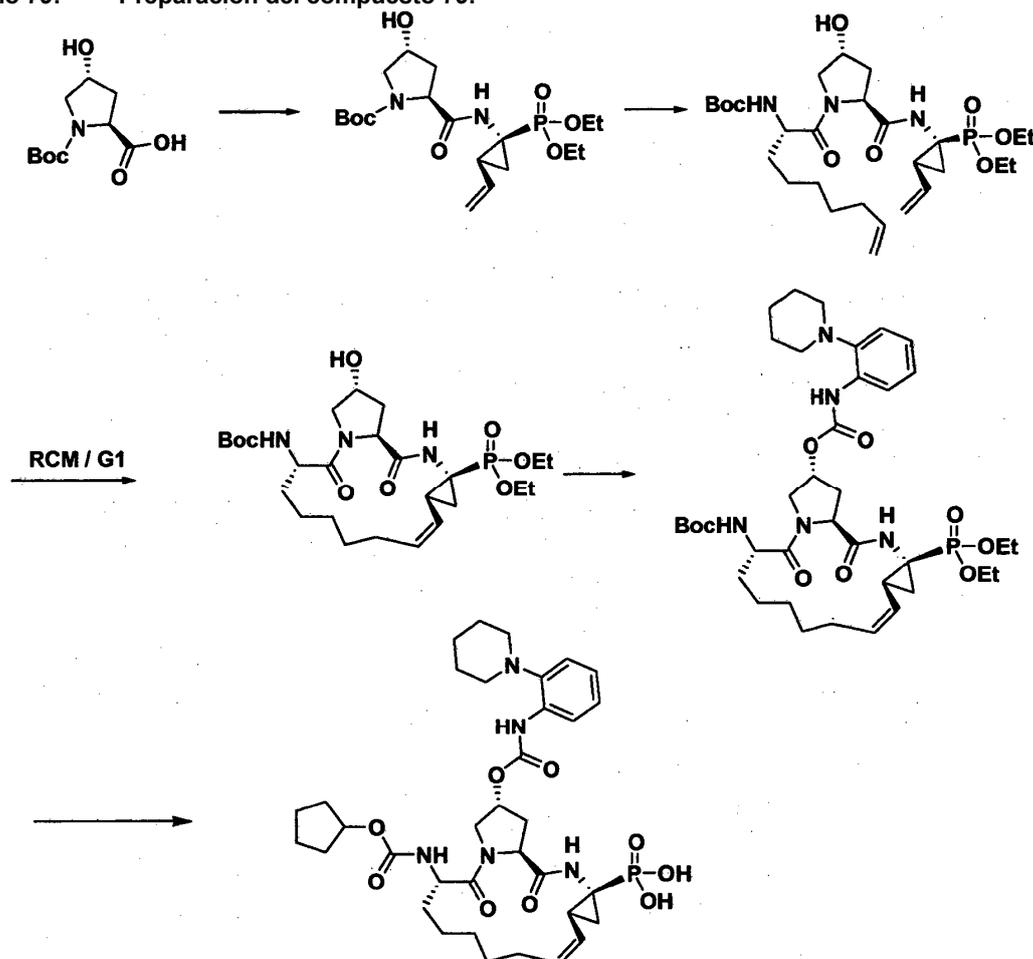


Paso 1. Al ácido de partida (1,2 g, 3,36 mmol) disuelto en 30 ml de dimetil-formamida, se le agregaron la amina (880 mg, 4,03 mmol), TBTU (2,16 g, 6,72 mmol), y DIPEA (1,14 ml, 10,08 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se apagó con una solución saturada de NH_4Cl en H_2O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

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

5 Paso 3. A una solución del carbamato (146 mg, 0,192 mmol) en 5 ml de CH₃CN a 0 °C, se le agregó TMSI (220 µl, 1,15 mmol), seguido por 2,6-lutidina (178 µl, 1,53 mmol). La mezcla de la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío utilizando una bomba de alto vacío a 30 °C, y se destiló azeotrópicamente tres veces con tolueno. La mezcla de reacción se apagó entonces con MeOH. El MeOH se evaporó al vacío. La mezcla cruda se disolvió en 1 mililitro de MeOH, y se purificó mediante HPLC de fase inversa (eluida con del 10 % al 75 % de H₂O/CH₃CN), para dar el 78 como un sólido blanco (45 mg, 33 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7,62-7,58 (m, 2H), 7,40-7,22 (m, 3H), 6,05-5,90 (m, 1H), 5,43 (s a, 1H), 5,25 (dd, J=17, 1,5 Hz, 1H), 5,06 (dd, J=10,4, 1,8 Hz, 1H), 4,51 (bt, 1H), 4,35 (bd, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,00-3,95 (m, 1H), 2,55-2,43 (m, 1H), 2,38-2,24 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,99-1,83 (m, 5H), 1,80-1,60 (m, 9H), 1,60-1,40 (m, 5H), 1,06 (s, 9H), 1,05 (s, 9H). ³¹P RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 20,7. LC/MS: 704 (M⁺ + 1).

Ejemplo 79: Preparación del compuesto 79.



15 Paso 1. Al ácido de prolina (905 mg, 3,92 mmol) disuelto en 40 ml de dimetil-formamida, se le agregaron el amino-fosfonato de dietilo (1,03 g, 4,7 mmol), TBTU (2,2 g, 6,86 mmol), y DIPEA (1,8 ml, 15,68 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se apagó con una solución saturada de NH₄Cl en H₂O, se extrajo con dicloro-metano, y se evaporó al vacío. El producto crudo se disolvió en 100 ml de EtOAc, y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ en H₂O tres veces. El EtOAc se removió al vacío, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando SiO₂ (eluida con del 0 % al 100 % de EtOAc/hexano), para dar el intermediario P1 como un sólido amarillo (470 mg, 28 %). Al fosfonato P1 (470 mg, 0,73 mmol) disuelto en 10 ml de dicloro-metano, se le agregaron 5 ml de ácido trifluoro-acético. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y el disolvente se concentró al vacío utilizando una bomba de alto vacío a 30 °C, y se destiló azeotrópicamente tres veces con tolueno, para dar la amina libre. A la amina (0,73 mmol) en 30 ml de tetrahidrofurano, se le agregó NMM (240 µl, 2,19 mmol), seguida por HATU (415 mg, 1,095 mmol), y ácido carboxílico (275 mg, 1,22 mmol). La solución se agitó durante 6 horas, se apagó con una solución saturada de NH₄Cl en H₂O, se extrajo con dicloro-metano, y se evaporó al vacío. El producto crudo se disolvió en 100 ml de EtOAc, y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ en H₂O tres veces. El EtOAc se removió bajo vacío, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando SiO₂ (eluida con del 0 % al 100 % de EtOAc/hexano), para dar el intermediario de tripéptido como un sólido color naranja oscuro (187 mg, 43 %).

20

25

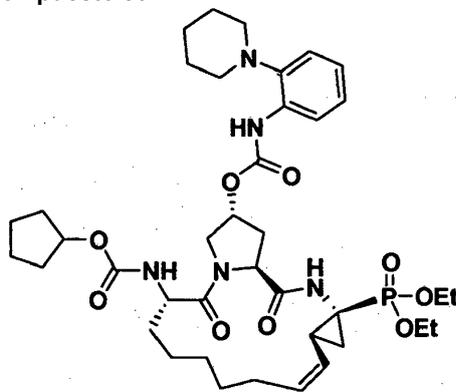
30

Paso 2. Al intermediario de tripéptido (137 mg, 0,234 mmol) y el catalizador G1 Grubb (56 mg, 0,058 mmol) bajo argón, se les agregaron 25 ml de dicloro-metano desgasificado. La reacción se puso a reflujo durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío, se secó, se cargó sobre SiO₂, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando SiO₂ (eluida con del 0 % al 100 % de EtOAc/hexano), para dar el producto macrocíclico como un sólido amarillo (93 mg, 71 %).

Paso 3. Al producto macrocíclico (110 mg, 0,197 mmol) disuelto en 5 ml de tetrahidrofurano, se le agregó DSC (101 mg, 0,394 mmol), seguido por NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral) (15 mg, 0,394 mmol). La reacción se puso a reflujo durante 6 horas, se apagó con 30 ml de una solución 1 M de HCl en agua, se extrajo con EtOAc, y se secó utilizando sulfato de magnesio anhidro. La fase orgánica se concentró al vacío, se disolvió en 1,5 ml de dicloro-metano, y se agregó a un matraz de microondas. A la solución se le agregó 2-piperidin-1-il-fenil-amina (69 mg, 0,394 mmol). El matraz de microondas se selló y se puso en el aparato de microondas. La reacción se calentó a 65 °C durante 1 hora. La reacción se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando SiO₂ (eluida con del 0 % al 100 % de EtOAc/hexano), para dar el carbamato como un sólido amarillo (50 mg, 33 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,10-7,90 (m, 2H), 7,18-7,06 (m, 2H), 7,05-6,96 (m, 1H), 6,80 (s a, 1H), 5,75-5,60 (m, 1H), 5,50-5,33 (m, 2H), 4,63-4,40 (m, 2H), 4,22-4,07 (m, 4H), 4,05-3,93 (m, 2H), 2,59-2,40 (m, 3H), 2,20-1,80 (m, 5H), 1,80-1,50 (m, 10H), 1,38 (s, 9H), 1,28 (t, 6H), 1,60-1,40 (m, 8H). LC/MS: 761 (M⁺ + 1).

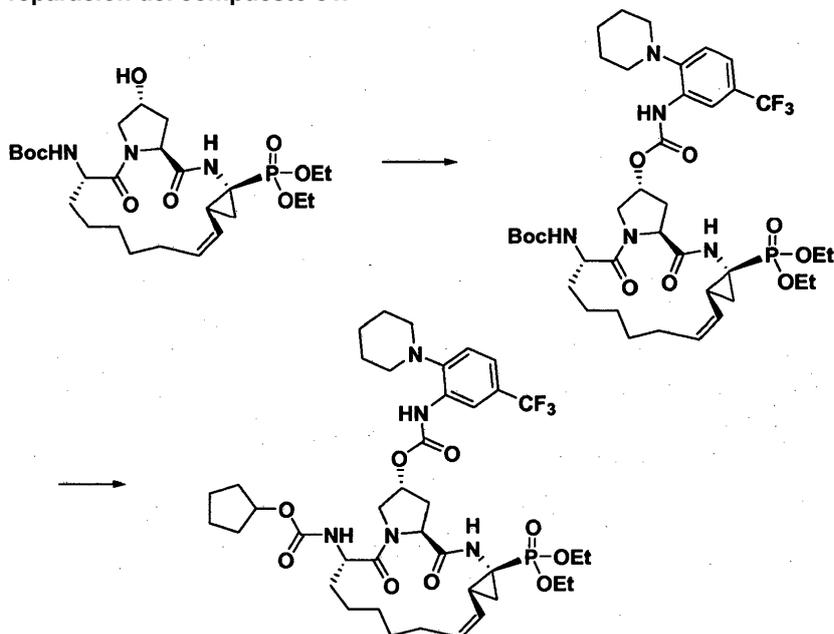
Paso 4. A una solución del carbamato (70 mg, 0,092 mmol) en 3 ml de CH₃CN a 0 °C, se le agregó TMSI (105 µl, 0,736 mmol). La mezcla de la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3/4 de hora. La mezcla se concentró al vacío utilizando una bomba de alto vacío a 30 °C, y se destiló azeotrópicamente tres veces con tolueno. La mezcla cruda se disolvió en 1 mililitro de dicloro-metano. Se agregó una tercera parte de la trietil-amina (38 µl, 0,276 mmol), seguida por la adición lenta del cloroformato. Luego se agregó a la mezcla el resto de la trietil-amina (76 µl, 0,552 mmol). La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de dos gotas de una solución 1 M de HCl. La mezcla se concentró al vacío, se disolvió en 1 mililitro de MeOH, y se purificó mediante HPLC de fase inversa (eluida con del 10 % al 75 % de H₂O/CH₃CN), para dar el 69 como un sólido blanco (32 mg, 49 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7,73 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,50-7,38 (m, 3H), 5,65-5,58 (m, 1H), 5,51 (s a, 1H), 5,30 (bt, 1H), 4,85 (s a, 1H), 4,62-4,50 (m, 2H), 4,30-4,22 (m, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,65-3,50 (m, 4H), 2,50-2,40 (m, 3H), 2,22-2,10 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 5H), 1,98-1,78 (m, 5H), 1,80-1,60 (m, 6H), 1,70-1,60 (m, 6H), 1,60-1,40 (m, 8H). ³¹P RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 21,3. LC/MS: 716 (M⁺ + 1).

Ejemplo 80: Preparación del compuesto 80.



A una solución del tripéptido de N-Boc obtenido para el Ejemplo 79 (125 mg, 0,164 mmol) en 3 ml de dicloro-metano, se le agregaron 3 ml de ácido trifluoro-acético. La mezcla de la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3/4 hora. La mezcla se concentró al vacío utilizando una bomba de alto vacío a 40 °C, y se destiló azeotrópicamente tres veces con tolueno. La mezcla cruda se disolvió en 1 mililitro de dicloro-metano. Se agregó una tercera parte de la trietil-amina (38 µl, 0,276 mmol), seguida por la adición lenta del cloroformato. Luego se agregó a la mezcla el resto de la trietil-amina (76 µl, 0,552 mmol). La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de 2 gotas de una solución 1 M de HCl. La mezcla se concentró al vacío, se disolvió en 1 mililitro de MeOH, y se purificó mediante HPLC de fase inversa (eluida con del 10 % al 95 % de H₂O/CH₃CN), para dar el 80 como un sólido blanco (42 mg, 33 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,66 (s, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,22 (s a, 2H), 5,67 (q, J=9,5 Hz, 1H), 5,47 (s a, 1H), 5,37 (t, J=10,0 Hz, 1H), 4,55-4,45 (m, 2H), 4,30-4,00 (m, 5H), 3,95 (dd, J=3,9 Hz, 1H), 3,30-3,00 (m, 2H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,00-1,80 (m, 5H), 1,75-1,40 (m, 15H), 1,33 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3H). ³¹P RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 23,8. LC/MS: 772 (M⁺ + 1).

Ejemplo 81: Preparación del compuesto 81.



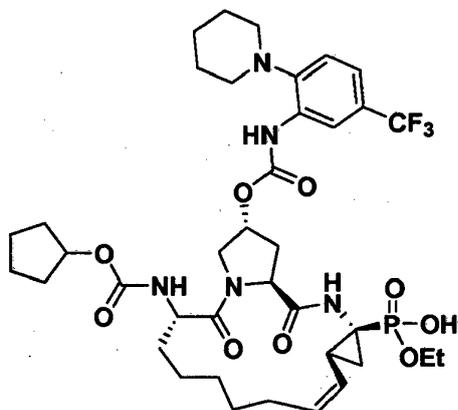
5 Paso 1. Al alcohol macrocíclico (300 mg, 0,538 mmol) disuelto en 20 ml de tetrahidrofurano, se le agregó DSC (275 mg, 1,076 mmol), seguido por NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral) (15 mg, 1,345 mmol). La reacción se puso a reflujo durante 6 horas, se apagó con 30 ml de una solución 1 M de HCl en agua, se extrajo con EtOAc, y se secó utilizando sulfato de magnesio anhidro. La fase orgánica se concentró al vacío, se disolvió en 3 ml de dicloro-

10 metano, y se agregó a un matraz de microondas. A la solución se le agregó 2-piperidin-1-il-5-trifluoro-metil-fenil-amina (394 mg, 1,61 mmol). El matraz de microondas se selló y se puso en el aparato de microondas. La reacción se calentó a 65 °C durante 7 horas. La reacción se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando SiO₂ (eluida con del 0 % al 100 % de EtOAc/hexano), para dar el producto deseado como un sólido amarillo (350 mg, 79 %).

15 Paso 2. A una solución del carbamato (350 mg, 0,423 mmol) en 3 ml de dicloro-metano, se le agregaron 3 ml de ácido trifluoro-acético. La mezcla de la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3/4 de hora. La mezcla se concentró al vacío utilizando una bomba de alto vacío a 40 °C, y se destiló azeotrópicamente tres veces con tolueno. La mezcla cruda se disolvió en 1 mililitro de dicloro-metano. Se agregó una tercera parte de la trietil-amina (200 µl, 1,4 mmol), seguida por la adición lenta del cloroformato. Luego se agregó a la mezcla el resto de la trietil-amina (400 µl, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se apagó después de 2 horas mediante la adición de una solución

20 saturada de NaHCO₃ en agua. La mezcla se extrajo con dicloro-metano, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en fase normal utilizando SiO₂, para dar el producto deseado como un sólido blanco (270 mg, 76 %).

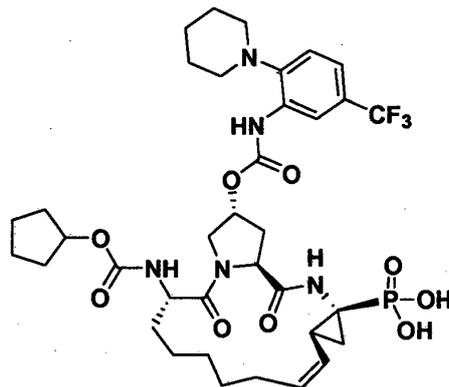
25 ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,64 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,33 (s, 2H), 5,65 (q, J=10,1 Hz, 1H), 5,44 (s a, 1H), 5,34 (t, J=9,7 Hz, 1H), 4,77 (s a, 1H), 4,55-4,45 (m, 2H), 4,30-4,00 (m, 5H), 3,93 (dd, J=11,3, 3,3 Hz, 1H), 3,00-2,75 (m, 5H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 2H), 1,90-1,70 (m, 5H), 1,70-1,38 (m, 13H), 1,34 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,26 (t, J=7,0 Hz, 3H). ³¹P RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 23,7. LC/MS: 840 (M⁺ + 1).



30 Paso 3. A una solución del carbamato (120 mg, 0,143 mmol) en 2 ml de piridina, se le agregó una porción de NaI (110 mg, 0,71 mmol). La mezcla de la solución se agitó a 95 °C durante 1 hora. Entonces se agregó la segunda

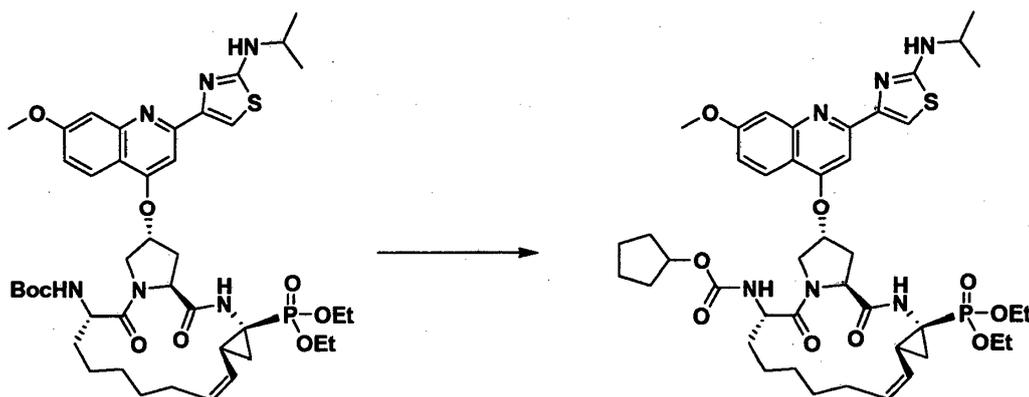
porción de NaI (110 mg, 0,71 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante otras 6 horas. La mezcla se concentró al vacío utilizando una bomba de alto vacío a 40 °C, y se agregaron tres gotas de una solución 1 M de HCl. La mezcla cruda se disolvió en 1 mililitro de MeOH. La mezcla se concentró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

Ejemplo 82: Preparación del compuesto 82.

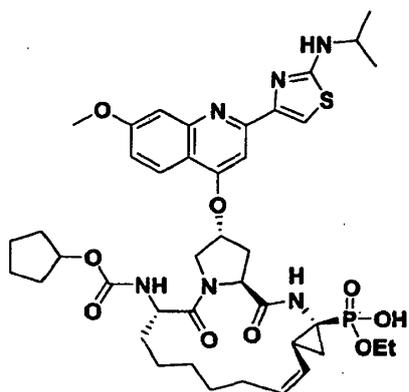


A una solución del fosfonato de dietilo (150 mg, 0,179 mmol) en 3 ml de CH₃CN a 0 °C, se le agregó TMSI (125 μl, 1,07 mmol). La mezcla de la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3/4 de hora. La mezcla se concentró al vacío utilizando una bomba de alto vacío a 30 °C, y se destiló azeotrópicamente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

Ejemplo 83: Preparación del compuesto 83.

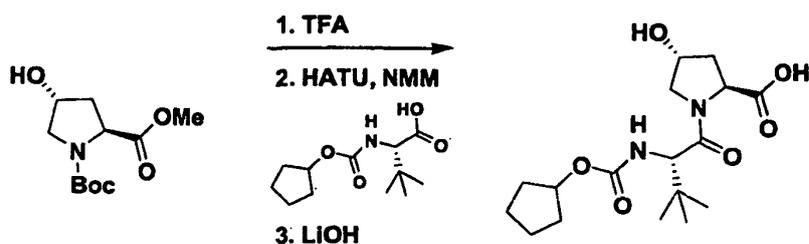


Paso 1. A una solución del fosfonato de dietilo macrocíclico (240 mg, 0,281 mmol) en 3 ml de dicloro-metano, se le agregaron 3 ml de ácido trifluoro-acético. La mezcla de la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3/4 hora. La mezcla se concentró al vacío utilizando una bomba de alto vacío a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

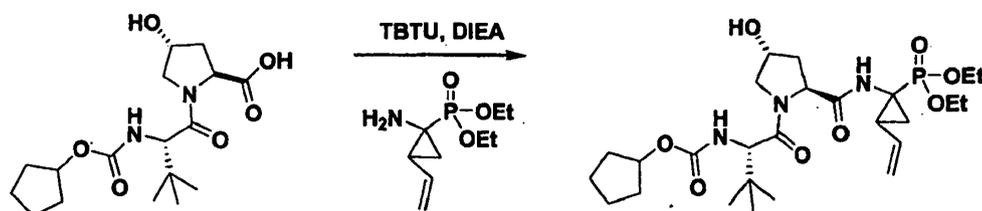


Paso 2. A una solución del intermediario obtenido anteriormente (62 mg, 0,072 mmol) en 1 mililitro de piridina, se le agregó una porción de NaI (55 mg, 0,036 mmol). La mezcla de la solución se agitó a 95 °C durante 1 hora. Entonces se agregó la segunda porción de NaI (55 mg, 0,036 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante otras 6 horas. La mezcla se concentró al vacío utilizando una bomba de alto vacío a 40 °C, y se agregaron tres gotas de una solución 1 M de HCl. La mezcla cruda se disolvió en 1 mililitro de MeOH. La mezcla se concentró al vacío, se disolvió en 1 mililitro de MeOH, y se purificó mediante HPLC de fase inversa (eluida con del 10 % al 75 % de H₂O/CH₃CN), para dar el **83** como un sólido amarillo (33 mg, 55 %). LC/MS: 838 (M).

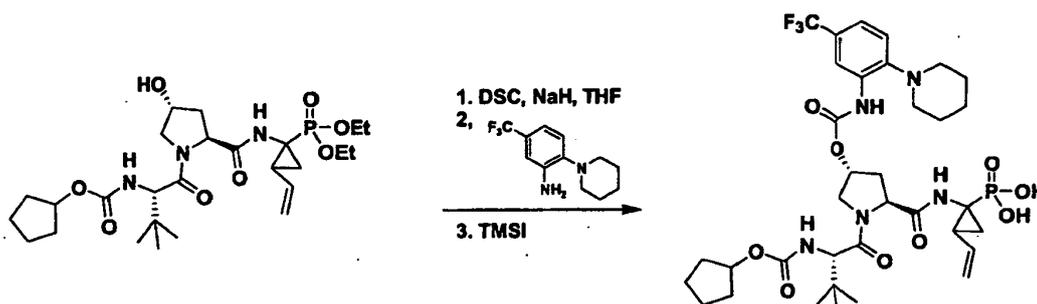
Ejemplo 85: Preparación del compuesto 85.



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

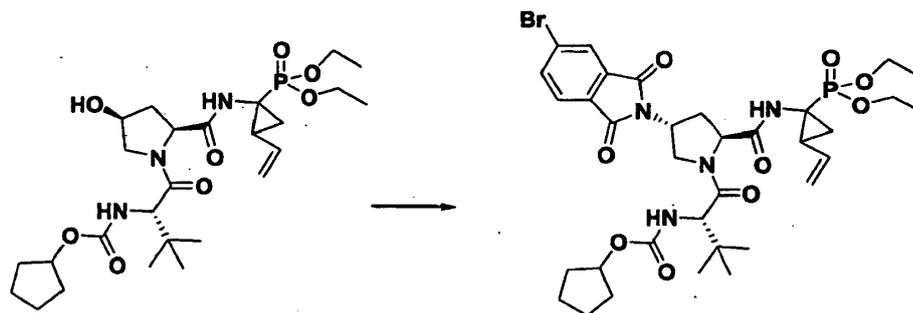


Paso 2. El ácido carboxílico (7 g, 19,6 mmol), y el amino-fosfonato (5,6 g, 25,5 mmol) se absorbieron en dimetil-formamida (200 ml). Se agregaron TBTU (12,6 g, 39 mmol), y DIEA (10,1 g, 78,4 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente, y se monitoreó mediante LC/MS hasta terminar. Luego la mezcla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



5 Paso 3. El alcohol (200 mg, 0,36 mmol) se absorbió en tetrahidrofurano (5 ml). Se agregaron NaH (43 mg, 1,08 mmol), y disuccinimida-carbonilo (276 mg, 1,08 mmol). La reacción se puso a reflujo durante 6 horas hasta
 10 terminar, mediante análisis de LC/MS. Se agregaron acetato de etilo y HCl 1 M. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó, y se concentró. El residuo se absorbió en dicloro-metano (1 mililitro), y se agregó la anilina (175 mg, 0,72 mmol). La mezcla se calentó en el reactor de microondas a 65 °C durante 1 hora. Entonces la
 15 reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea, para proporcionar el carbamato deseado (30 miligramos). Este fosfonato de dietilo se absorbió entonces en acetonitrilo (1 mililitro), y se agregó 2,6-lutidina (11,6 mg, 0,11 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C, y luego se agregó TMSI (22 mg, 0,11 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 2 horas. Luego la reacción se apagó con trietil-
 amina, luego metanol, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC (acetonitrilo:agua), para proporcionar el ácido 85 deseado (1,6 miligramos). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,05 (m, 12H), 1,35-1,83 (m, 19H), 2,11 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,41 (m, 1H), 5,98 (m, 1H), 7,37 (s, 2H), 8,23 (s, 1H). ³¹P RMN (300 MHz) δ 20,08. LC/MS: 772 (M+1).

Ejemplo 102: Preparación del compuesto 102.



20 Paso 1. A una solución del metil-éster de *cis*-hidroxi-prolina (20 g, 81 mmol) en dicloro-metano (200 ml) se le agregó ácido trifluoro-acético (40 ml). La reacción se agitó durante 2 horas con monitoreo mediante LC/MS. Se separó el
 25 disolvente y se co-evaporó con tolueno dos veces, y luego con cloroformo tres veces. Se removió el exceso de ácido trifluoro-acético mediante la colocación de la mezcla de reacción bajo un alto vacío durante 5 horas, lo cual proporcionó la sal de ácido trifluoro-acético (aproximadamente 21 gramos) como un aceite viscoso color naranja. LC/MS: 260 (M⁺ + 1).

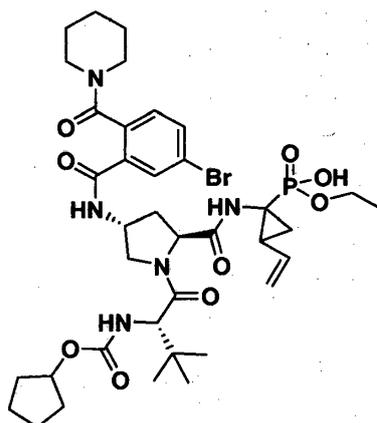
30 A una solución de la sal de ácido trifluoro-acético (10,0 g, 40,7 mmol) en dimetil-formamida (125 ml) se le agregó el ácido ciclopentiloxi-carbonil-terleucin-carboxílico (12 g, 48 mmol), y HATU (23 g, 61 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se agregó lentamente base de Hunig (28 ml, 163 mmol) durante 5 minutos. La reacción se dejó
 35 calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. Se removió el disolvente bajo presión reducida, y se diluyó con acetato de etilo. Los orgánicos se extrajeron con bicarbonato de sodio saturado, agua, y salmuera. La purificación del producto sobre gel de sílice (del 10 al 100 % de acetato de etilo/hexano) proporcionó el dipéptido (14,2 g, 94 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 5,51 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,44 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 3,96-3,91 (s a, 4H), 3,83 (m, 1H), 2,47 (m, 2H), 1,89-1,47 (s a, 10H), 1,09 (s, 9H). LC/MS: 371 (M⁺ + 1).

40 Paso 2. A una solución del metil-éster (15,2 g, 41 mmol) en 200 ml de tetrahidrofurano, y 20 ml de metanol, se le agregó hidróxido de litio (4 g, 167 mmol) en 120 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los orgánicos se removieron bajo presión reducida, y el pH se ajustó a 2-3 utilizando HCl al 10 %. La solución ácida se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se removió el disolvente bajo
 45 presión reducida, para proporcionar el ácido (14,6 g, 100 %) como un sólido blanco. El producto se utilizó como estaba para la siguiente reacción. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 5,51 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,44 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 2,47 (m, 2H), 1,89-1,47 (s a, 10H), 1,09 (s, 9H). LC/MS: 357 (M⁺ + 1).

Paso 3. A una solución del ácido (2,0 g, 5,61 mmol) en dimetil-formamida (20 ml) se le agregaron fosfonato de vinil-ciclopropil-amino-dietilo racémico (1,20 g, 5,1 mmol) y HATU (2,32 g, 6,12 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C durante 10 minutos, y luego se agregó base de Hunig (3,1 ml, 17,8 mmol) durante 5 minutos. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y se continuó la agitación durante 1 hora. El disolvente se removió bajo presión reducida, y se diluyó con acetato de etilo. Los orgánicos se extrajeron con bicarbonato saturado, agua, y luego salmuera. Los orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el disolvente se removió bajo presión reducida. Se purificó sobre sílice (del 0 al 5 % de metanol/dicloro-metano), para proporcionar el tripéptido (694 mg, 23 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 5,99 (m, 1H), 5,37-5,02 (s a, 5H), 4,66 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,36-4,01 (s a, 6H), 3,94 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 2,47 (m, 2H), 2,01-1,47 (bs; 10H), 1,36 (m, 7H), 1,04 (s, 9H). LC/MS: 558 (M⁺ + 1).

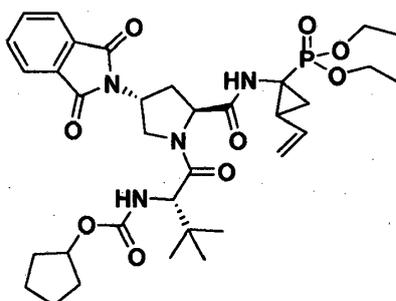
Paso 4. A una solución del precursor de tripéptido de hidroxil-prolina (200 mg, 0,359 mmol) en 4 ml de dimetil-formamida a temperatura ambiente, se le agregaron 4-bromo-ftalimida (97 mg, 0,430 mmol) y trifetil-fosfina (206 mg, 0,789 mmol). Se sonicó hasta disolverse, y se agregó DIAD (152 µl, 0,789 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se removió el disolvente bajo presión reducida, y se extrajo con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se separaron. Se purificó utilizando cromatografía en gel de sílice (eluyendo con del 10 al 100 % de acetato de etilo en hexano). Se purificó adicional en HPLC de fase inversa (ACN/agua), para proporcionar el **102** como un sólido blanco (98 mg, 36 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (s, 1H), 7,88 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,03 (m, 1H), 5,37 (d, J= 15,5 Hz, 1H), 5,31-5,07 (s a, 5H), 4,91 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,23-4,03 (s a, 7H), 3,81 (t, J= 7,9 Hz, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,68-1,50 (s a, 8H), 1,30 (q, J= 7,0 Hz, 6H), 1,10 (s, 1H), 0,99 (s, 9H). ³¹P RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 22,92 (s, 1P), 22,75 (s, 1P). LC/MS: 766 (M⁺ + 1).

Ejemplo 103. Preparación del compuesto 103.



Una solución del **102** (85 mg, 0,111 mmol) en 2 ml de piperidina, se calentó a 80 °C durante la noche, en un recipiente a presión. El disolvente se removió bajo presión reducida, y se purificó en HPLC de preparación en fase inversa (ACN/agua), para proporcionar el **103** (48,5 mg, 53 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,71 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,30-5,15 (s a, 2H), 4,97 (d, J= 11,3 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,98-3,71 (s a, 3H), 3,16-3,05 (s a, 3H), 2,40-2,20 (s a, 2H), 2,15-1,15 (s a, 8H), 1,02 (s, 9H). ³¹P RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 15,86 (s, 1P), 14,91 (s, 1P). LC/MS: 824 (M⁺ + 1).

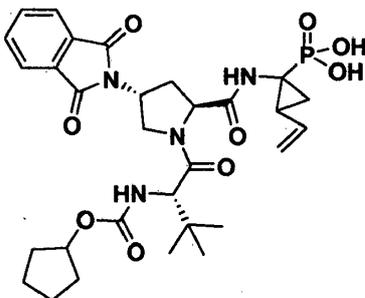
Ejemplo 104: Preparación del compuesto 104.



A una solución del tripéptido de hidroxil-prolina (50 mg, 0,08 mmol) en 1 mililitro de dimetil-formamida a temperatura ambiente, se le agregaron ftalimida (16 mg, 0,107 mmol) y trifetil-fosfina (46 mg, 0,176 mmol). Se sonicó hasta disolverse, y se agregó DIAD (34 µl, 0,176 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se removió el disolvente bajo presión reducida, y se extrajo con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y se secaron

sobre MgSO₄, se filtraron, y se separaron. Se purificó utilizando cromatografía en gel de sílice (eluyendo con del 10 al 100 % de acetato de etilo en hexano). Se purificó adicionalmente en HPLC de fase inversa (ACN/agua), para proporcionar el **104** como un sólido blanco (37,4 mg, 69 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,85 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,31-5,12 (s a, 3H), 4,89 (m, 1H), 4,26-4,08 (s a, 3H), 3,88 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,87-1,25 (s a, 10H), 1,10 (s, 1H), 1,00 (s, 9H). ³¹P RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm: 22,95 (s, 1P), 22,76 (s, 1P). LC/MS: 687 (M⁺ + 1).

Ejemplo 105: Preparación del compuesto 105.



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

Descripción del ensayo biológico

Evaluación de los inhibidores de proteasa:

Potencia enzimática de NS3:

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

Potencia y Citotoxicidad del Replicón:

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

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

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

Selectividad enzimática:

5 Se mide la inhibición de las proteasas de mamífero, incluyendo Elastasa Pancreática Porcina, Elastasa de Leucocitos Humanos, Proteasa 3, y Catepsina D, a la K_m para los sustratos respectivos para cada enzima. Se compara la IC_{50} para cada enzima con la IC_{50} obtenida con la proteasa NS3 1b, para calcular la selectividad. Los compuestos representativos de la invención han mostrado actividad.

Citotoxicidad de células MT-4:

10 Las células MT4 se tratan con diluciones en serie de los compuestos durante un período de 5 días. Se mide la viabilidad celular al final del período de tratamiento, utilizando el ensayo Promega CellTiter Glo, y se lleva a cabo la regresión no lineal para calcular la EC_{50} .

Concentración del compuesto asociada con las células a la EC_{50} :

15 Se incuban cultivos de células Huh-luc con el compuesto en concentraciones iguales a la EC_{50} . En múltiples puntos del tiempo (de 0 a 72 horas), las células se lavan dos veces con el medio frío, y se extrae una muestra del medio con acetonitrilo al 85 % en cada punto del tiempo. Las células y los extractos de medio se analizan mediante LC/MS/MS para determinar la concentración molar de los compuestos en cada fracción. Los compuestos representativos de la invención han mostrado actividad.

20

Solubilidad y estabilidad:

25 La solubilidad se determina tomando una alícuota de solución de suministro de sulfóxido de dimetilo 10 mM, y preparando el compuesto en una concentración final de 100 μ M en las soluciones de medio de prueba (suero regulado con fosfato, pH de 7,4, y HCl 0,1 N, pH de 1,5), con una concentración total de sulfóxido de dimetilo del 1 %. La solución de medio de prueba se incuba a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora. Luego la solución se centrifuga, y los sobrenadantes recuperados se ensayan mediante la HPLC/UV. La solubilidad se calculará comparando la cantidad de compuesto detectada en la solución de prueba definida con la cantidad detectada en sulfóxido de dimetilo en la misma concentración. También se determinará la estabilidad de los compuestos después de 1 hora de incubación con suero regulado con fosfato a 37 °C.

30

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

35 Cada compuesto se incuba durante hasta 1 hora en suspensiones de hepatocitos (100 μ l, 80,000 células por pozo) a 37 °C. Los hepatocitos crioconservados se reconstituyen en el medio de incubación sin suero. La suspensión se transfiere a placas de 96 pozos (50 μ l/pozo). Los compuestos se diluyen a 2 μ M en el medio de incubación, y luego se agregan a las suspensiones de hepatocitos para iniciar la incubación. Se toman muestras a los 0, 10, 30, y 60 minutos después del inicio de la incubación, y la reacción se apagará con una mezcla consistente en ácido fórmico al 0,3 % en acetonitrilo al 90 %/agua al 10 %. Se analiza la concentración del compuesto de cada muestra utilizando LC/MS/MS. Se determina la vida media de desaparición del compuesto en la suspensión de hepatocitos, ajustando los datos de concentración-tiempo con una ecuación exponencial monofásica. Los datos también se escalarán hacia arriba para representar la eliminación hepática intrínseca y/o la eliminación hepática total.

40

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

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

50

Permeabilidad a Caco-2:

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

60

65

Enlace de proteína de plasma:

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

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

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

Perfilación de CYP450:

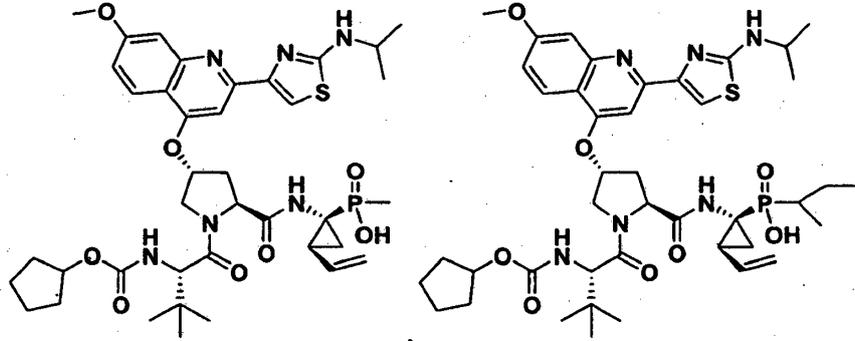
15 Cada compuesto se incuba con cada una de 5 enzimas CYP450 humanas recombinantes, incluyendo CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6, y CYP2C19, en la presencia y en ausencia de NADPH. Se tomarán muestras en serie de la muestra de incubación al principio de la incubación, y a los 5, 15, 30, 45, y 60 minutos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

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

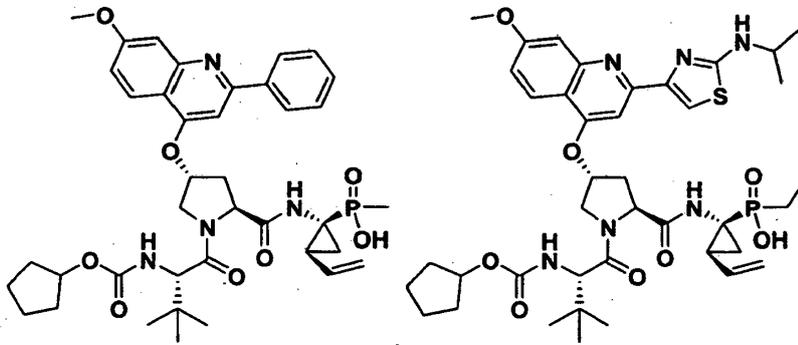
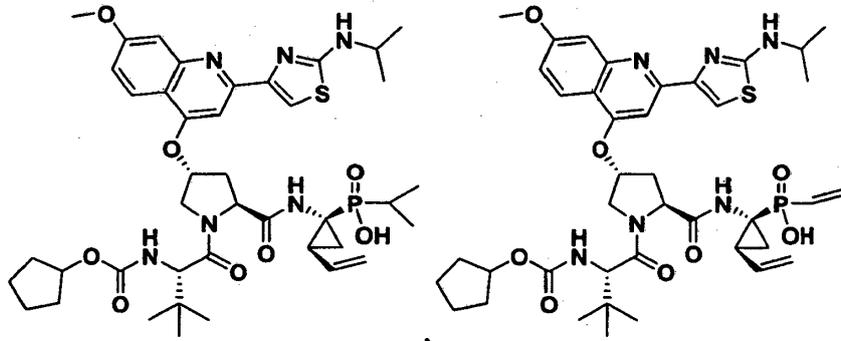
25 Los compuestos se incubarán durante hasta 2 horas en plasma (de rata, perro, mono, o humano) a 37 °C. Se agregan los compuestos al plasma en concentraciones finales de 1 y 10 microgramos/mililitro. Se toman alícuotas a los 0, 5, 15, 30, 60, y 120 minutos después de agregar el compuesto. Se mide la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

REIVINDICACIONES

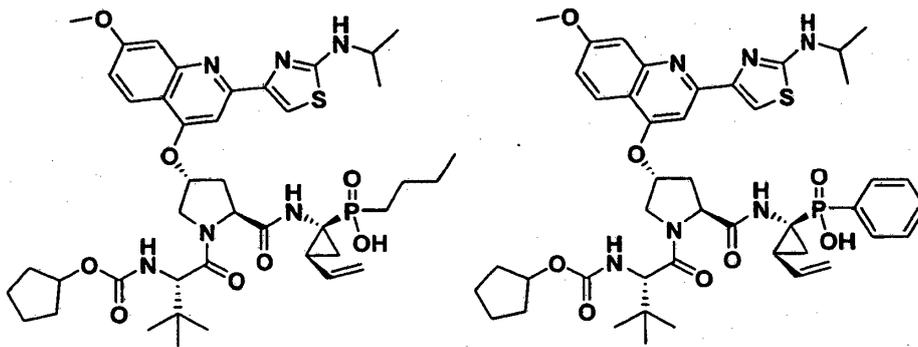
1. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

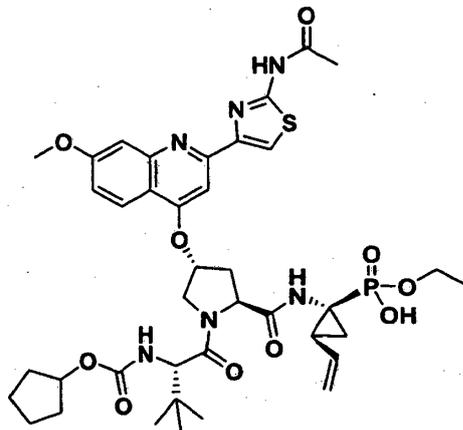
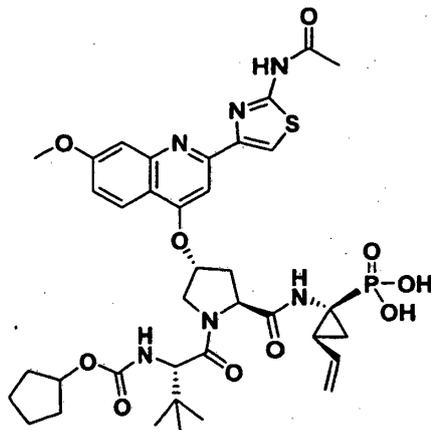
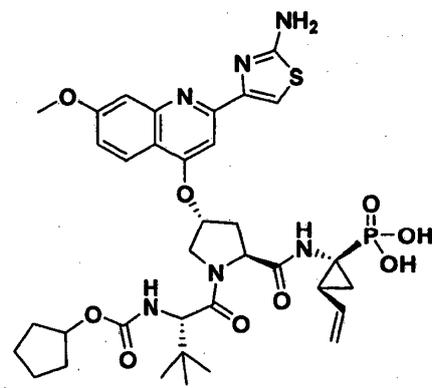
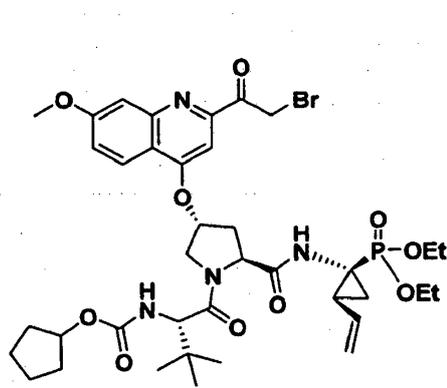
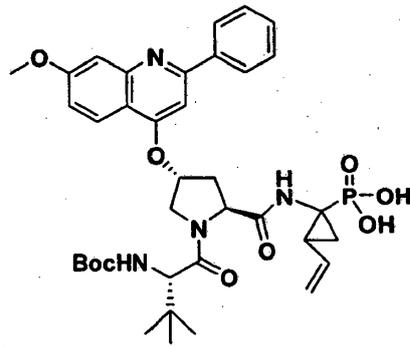
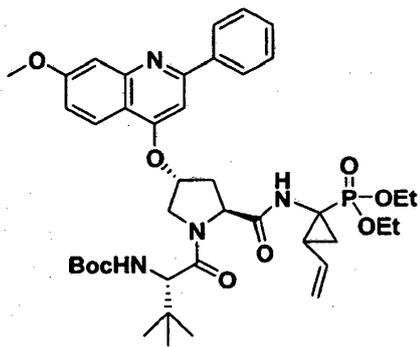


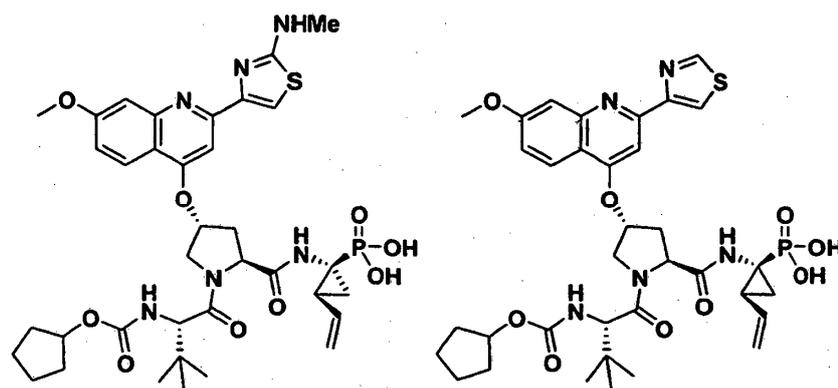
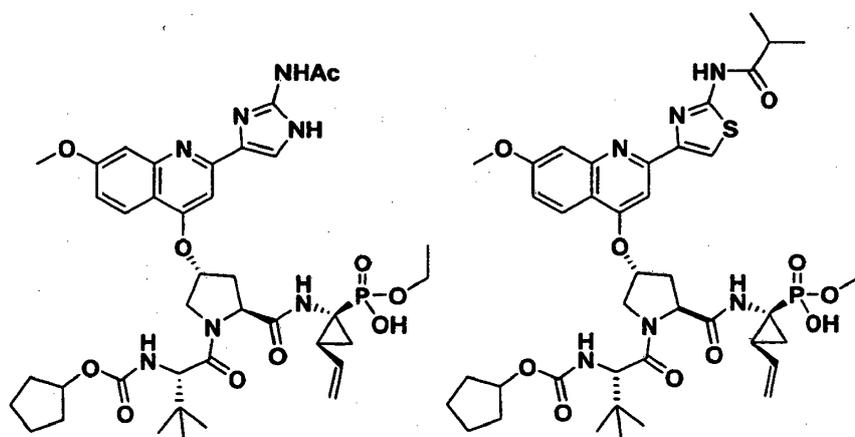
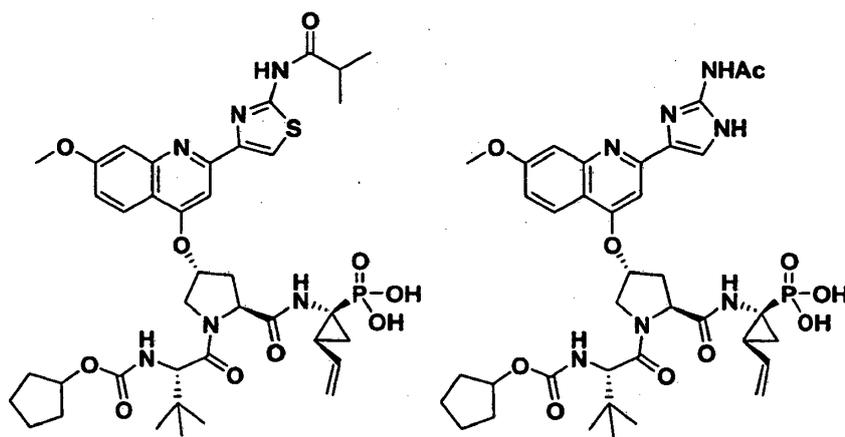
5

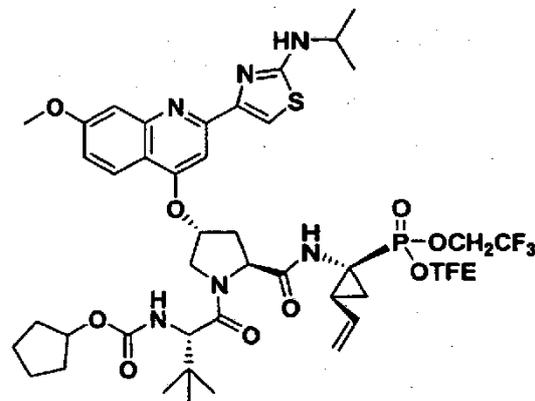
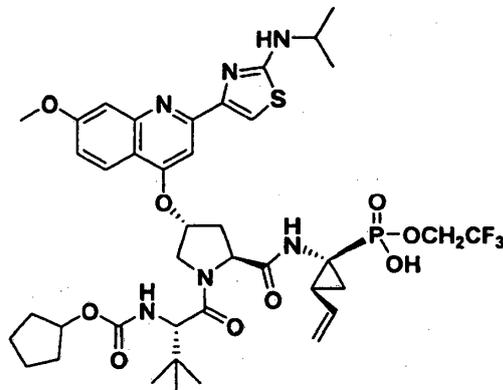
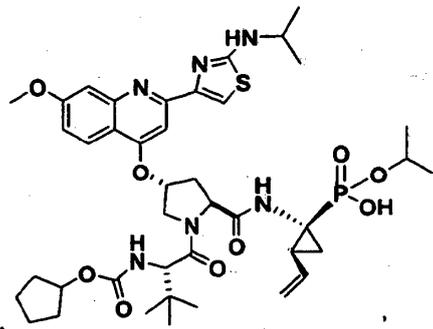
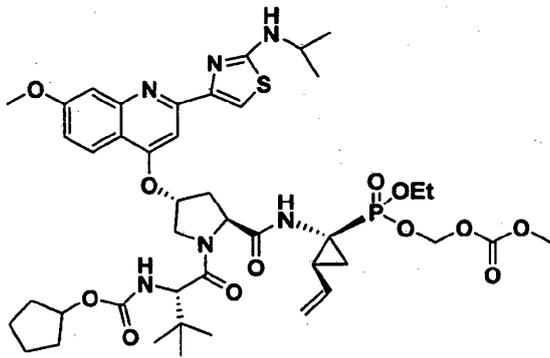
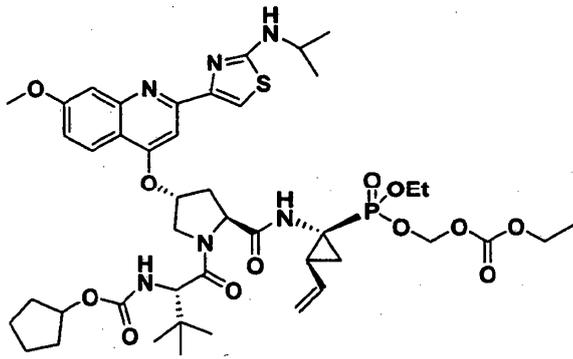


10



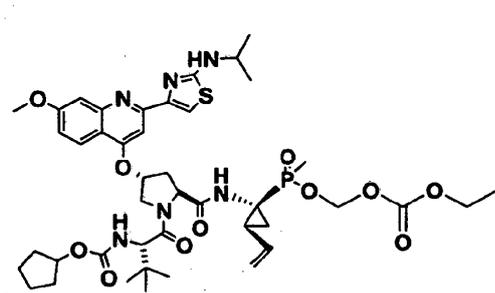
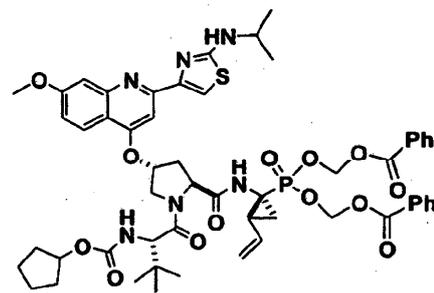
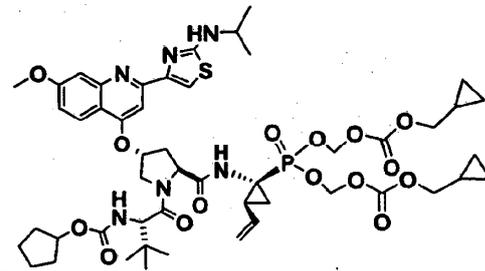
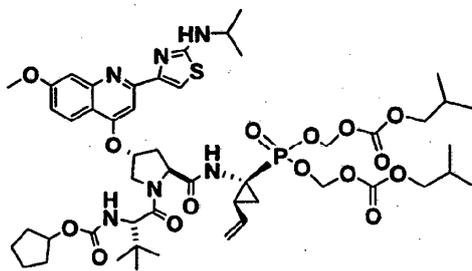
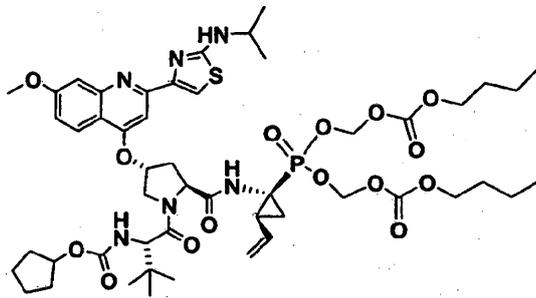
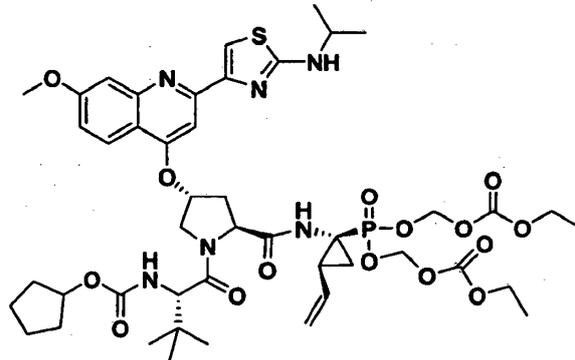
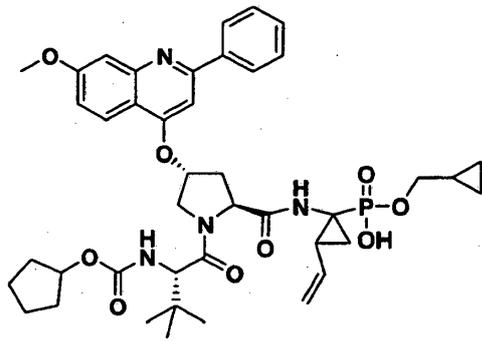




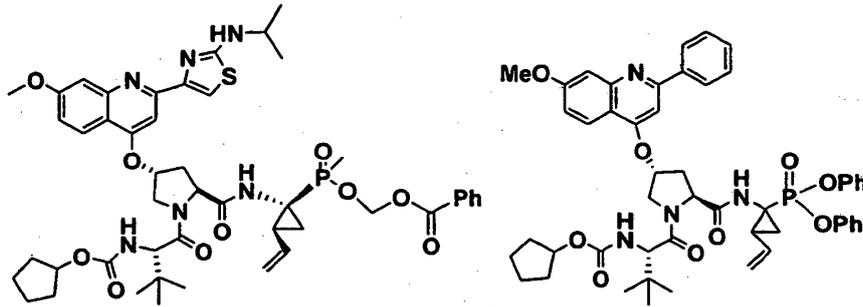
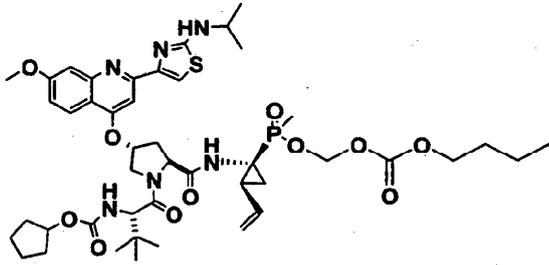


5

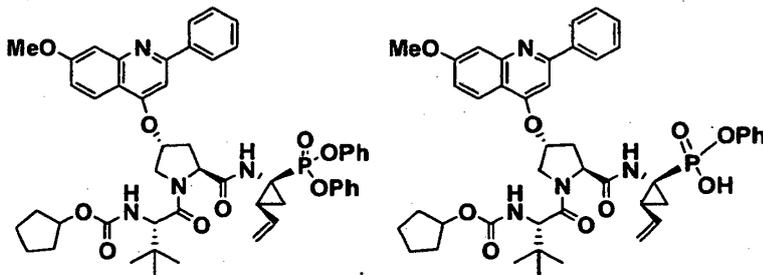
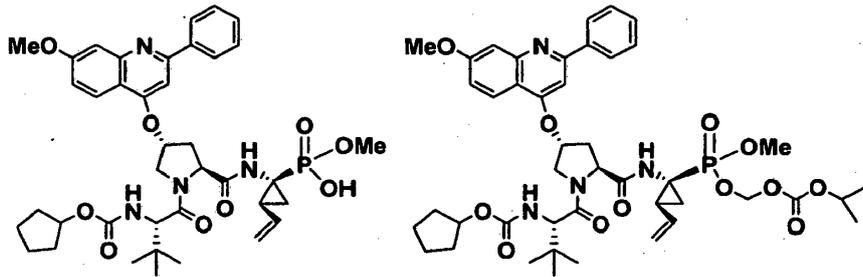
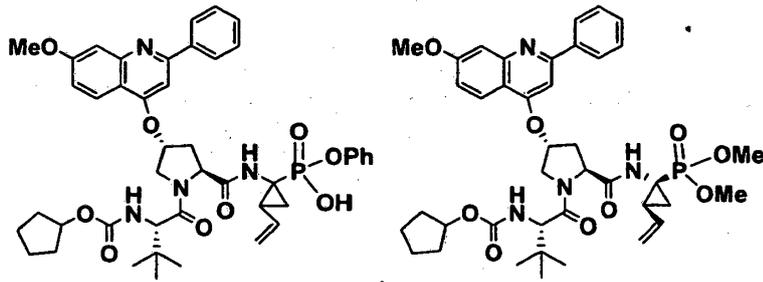
TFE = trifluoroetilo



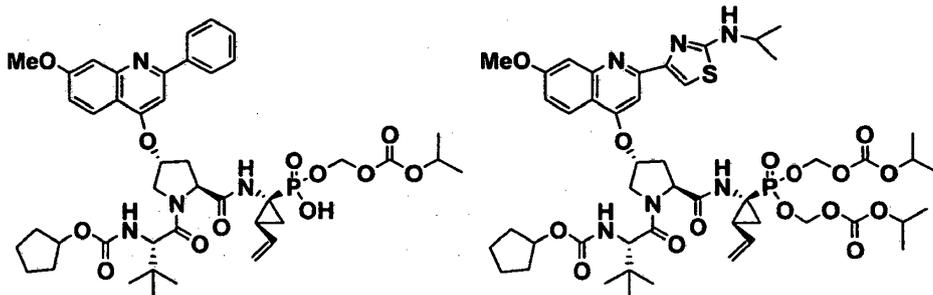
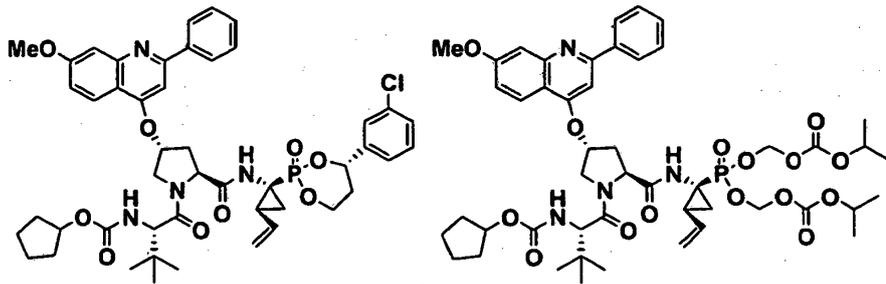
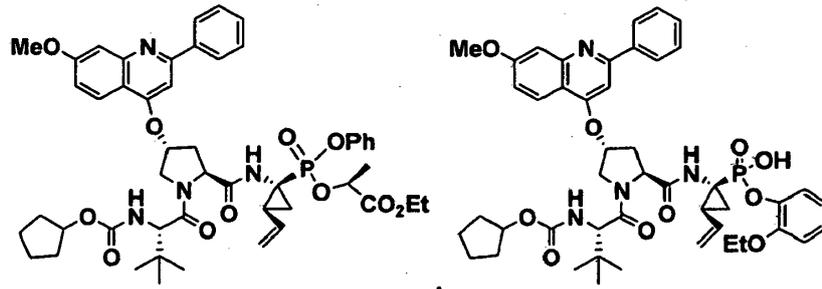
5



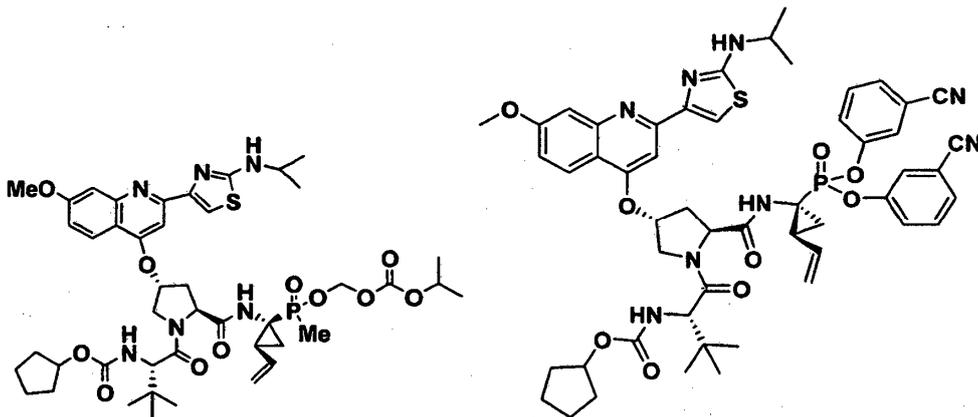
5

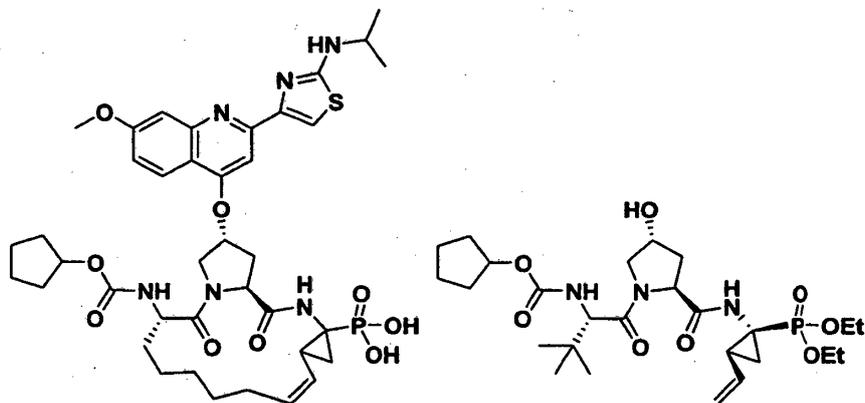
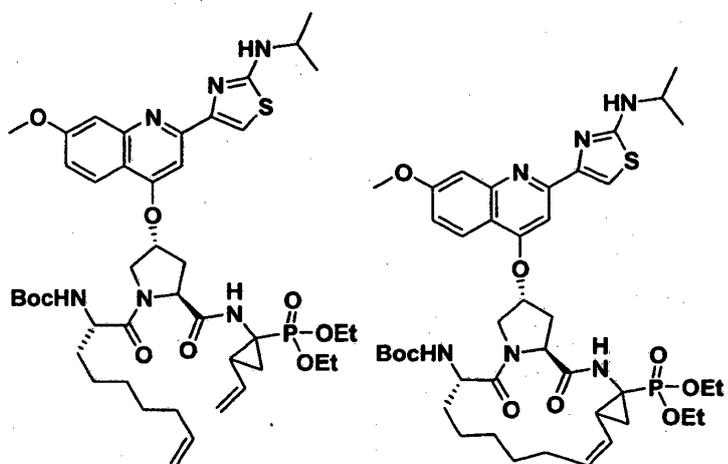
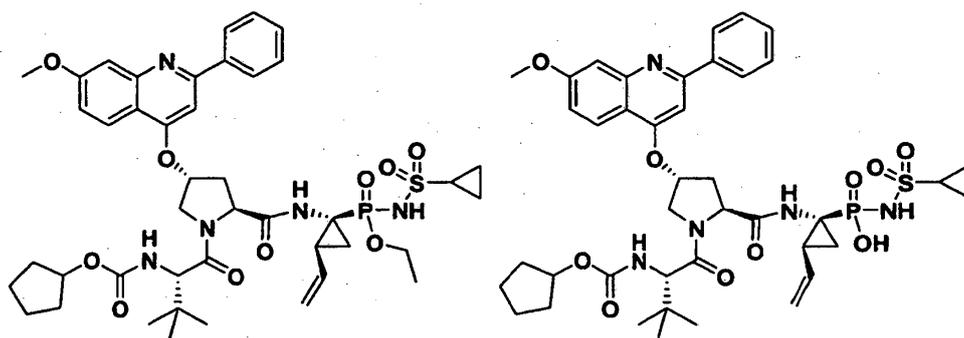


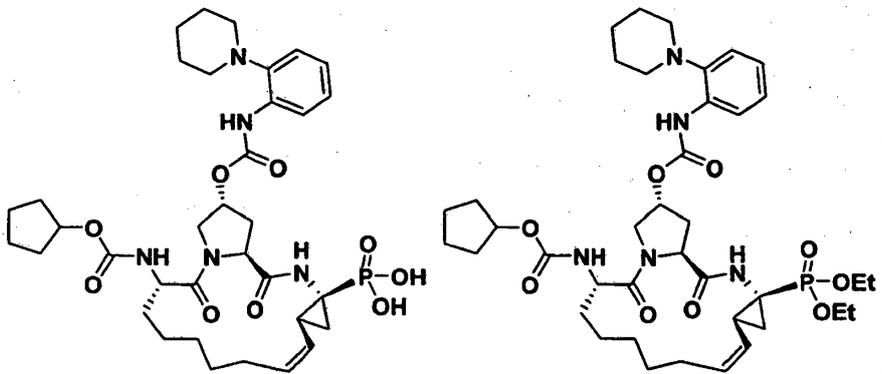
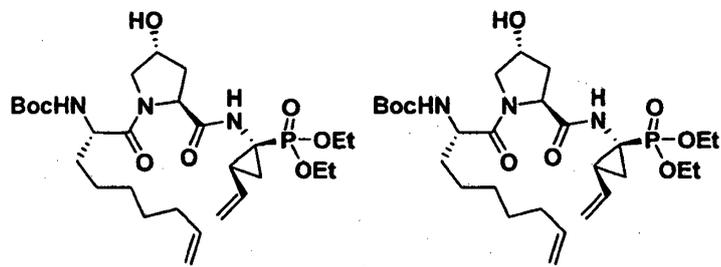
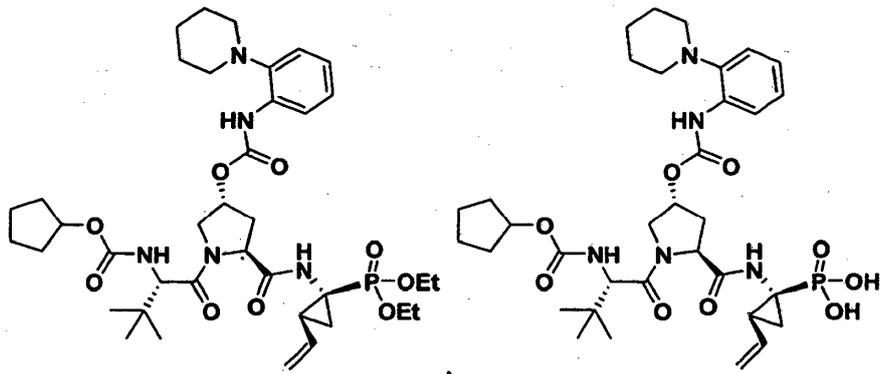
10



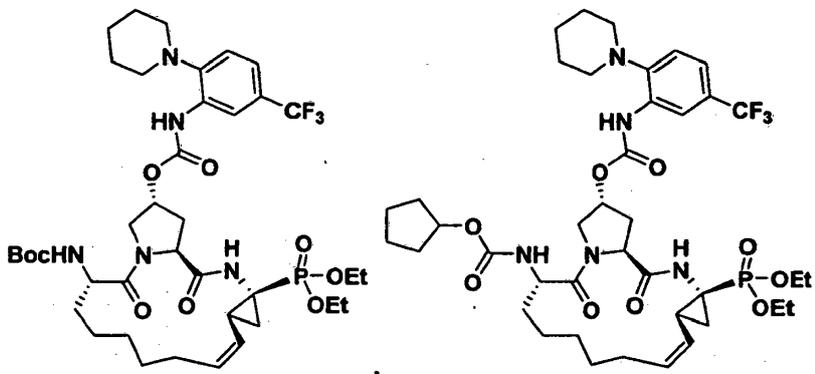
5

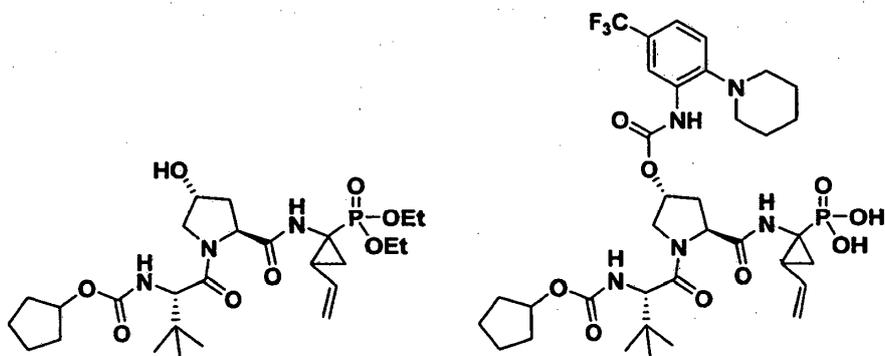
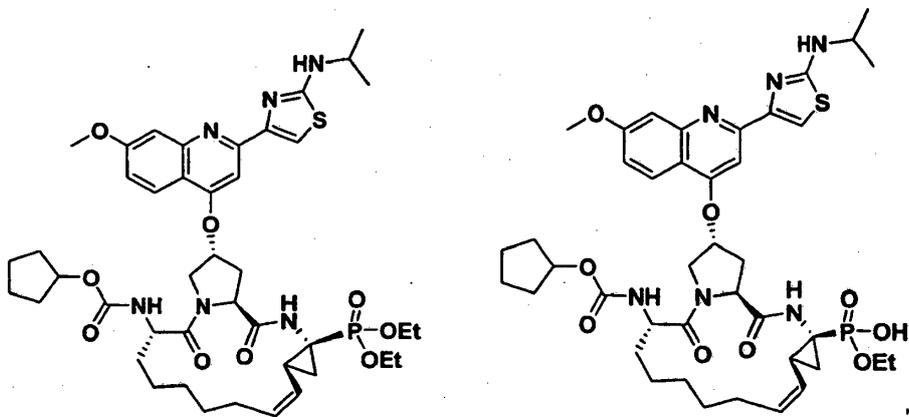
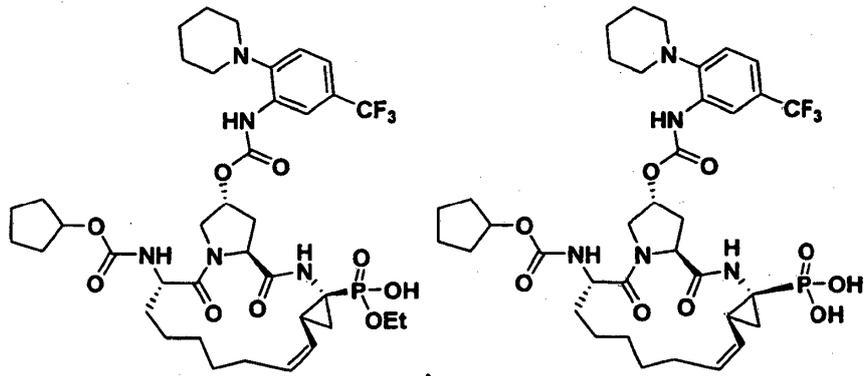


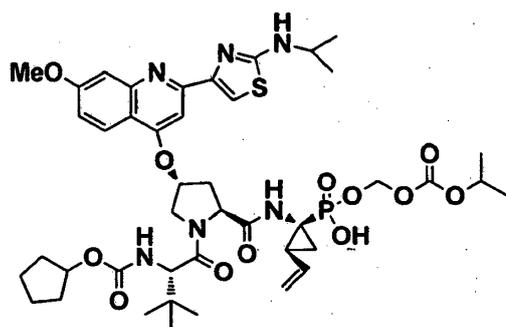
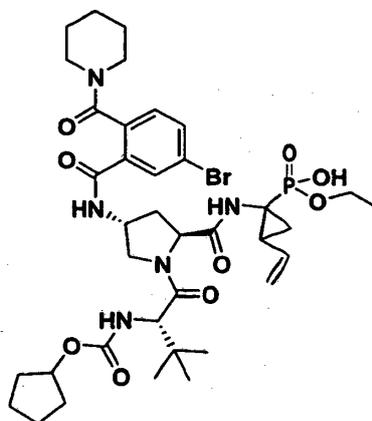
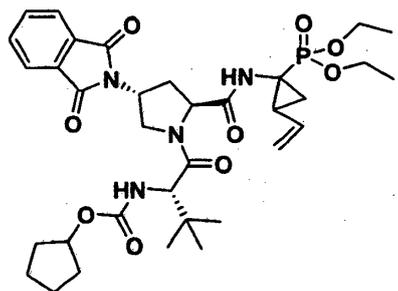
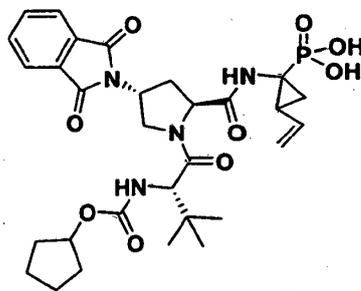
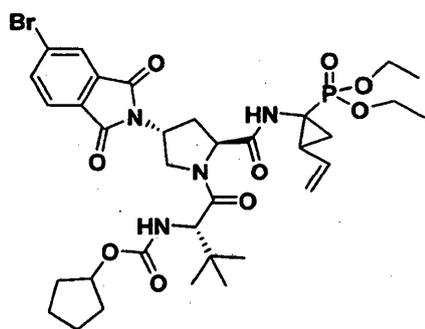




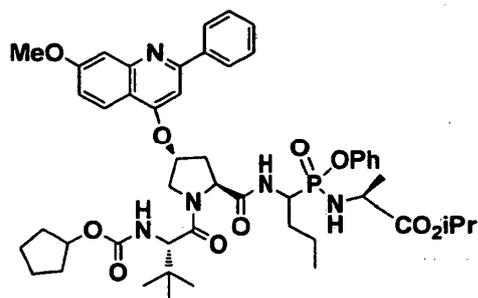
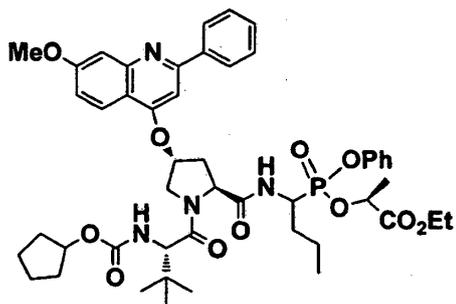
5

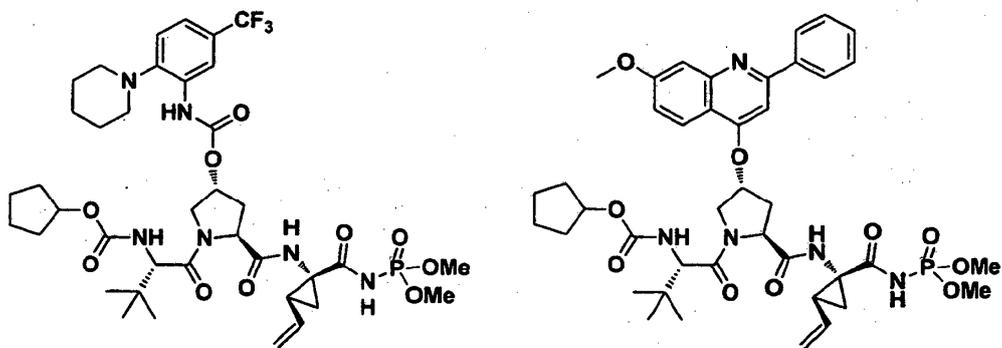
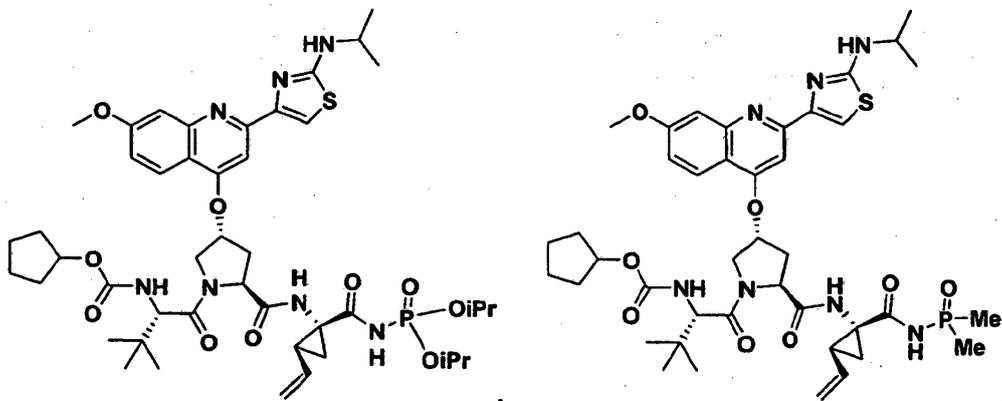
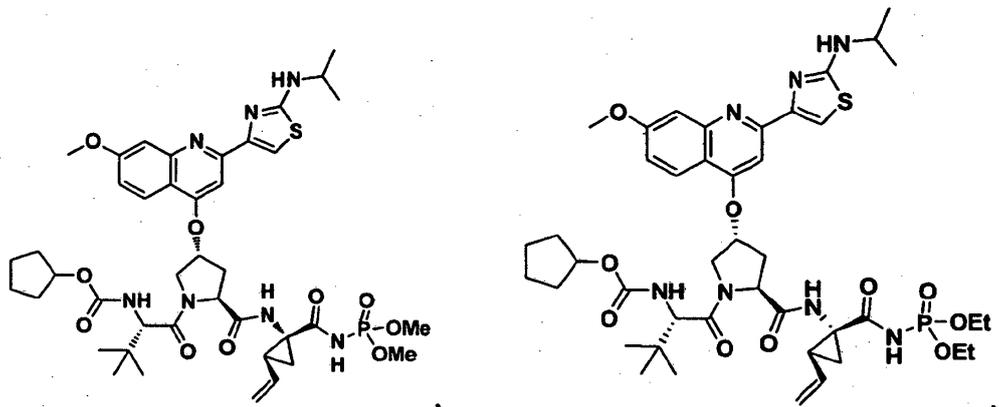




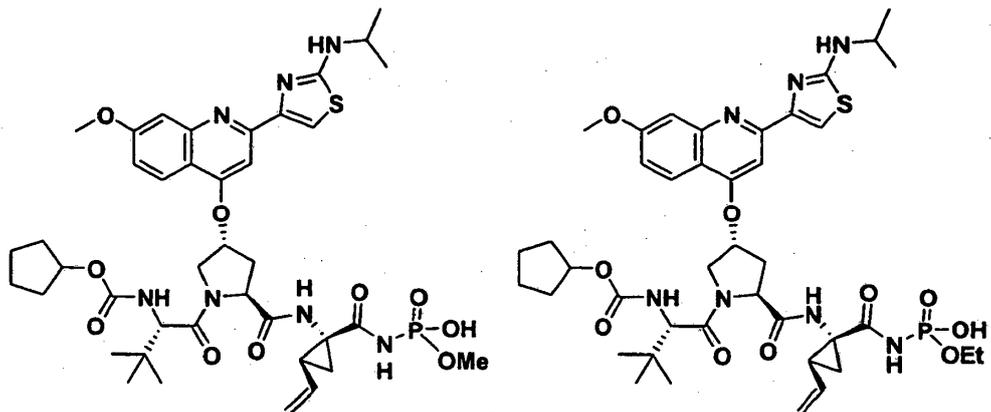


5

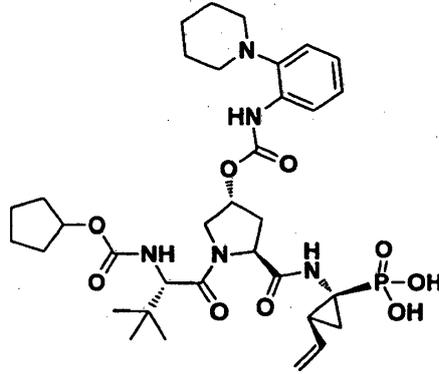




5



y



- 5 y
una sal no tóxica, farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 3. La composición farmacéutica de acuerdo la reivindicación 2 para su uso en el tratamiento de trastornos asociados con el VHC.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, que contiene adicionalmente un análogo de nucleósido.
- 15 5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, que contiene adicionalmente un interferón o un interferón pegilado.
- 20 6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dicho análogo de nucleósido se selecciona entre ribavirina, viremídina, levovirina, un L-nucleósido e isatoribina, y dicho interferón es α -interferón o interferón pegilado.
- 25 7. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en un método para tratar la hepatitis C o un trastorno asociado con la hepatitis C.