

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 315**

51 Int. Cl.:

A61K 31/662 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

C07F 9/572 (2006.01)

C07F 9/6558 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2007 E 11190674 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 2422791**

54 Título: **Compuestos de fosfinato antivíricos**

30 Prioridad:

07.07.2006 US 819488 P

24.07.2006 US 832908 P

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

12.03.2015

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)

333 Lakeside Drive

Foster City, CA 94404, US

72 Inventor/es:

CASAREZ, ANTHONY;

WANG, JIANYING;

CHAUDHARY, KLEEM;

CHO, AESOP;

CLARKE, MICHAEL;

DOERFFLER, EDWARD;

FARDIS, MARIA;

KIM, CHOUNG, U.;

PYUN, HYUNGJUNG y

SHENG, XIAONING C.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 531 315 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 de fosfinato antivíricos

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere de forma general a compuestos de fosfinato con actividad inhibidora del VHC.

10 **Antecedente de la invención**

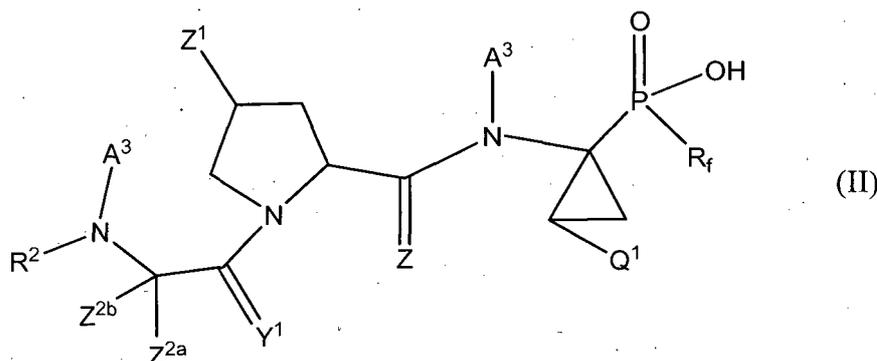
La hepatitis C se reconoce como una enfermedad vírica crónica del hígado que se caracteriza por una enfermedad hepática. Aunque los fármacos que se dirigen al hígado tienen un amplio uso y han mostrado eficacia, la toxicidad y otros efectos secundarios han limitado su utilidad. Los inhibidores de VHC son útiles para limitar el establecimiento y la progresión de la infección por VHC así como en ensayos diagnósticos del VHC.

El documento WO 2006/020276 describe compuestos inhibidores antivíricos sustituidos con fósforo que son útiles para tratar las infecciones por el virus de la hepatitis C.

Existe una necesidad de nuevos agentes terapéuticos contra el VHC.

20 **Sumario de la invención**

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



(II)

25

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

R₁ se selecciona independientemente de H, alquilo, alquenoilo, alquínilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo, halógeno, haloalquilo, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, -C(O)NHS(O)₂-, o -S(O)₂-, opcionalmente sustituido con uno o más A³;

30

R² se selecciona entre,

a) -C(Y¹)(A³),

35

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

en el que dicho alquilo, cicloalquilo y alquil-cicloalquilo pueden estar mono o disustituidos con sustituyentes seleccionados entre hidroxilo y O-alquilo(C1-4), o

40

en el que cada uno de dichos grupos alquilo puede estar mono, di o trisustituido con halógeno, o donde cada uno de dichos grupos cicloalquilo puede tener 5, 6 o 7 miembros, uno o dos grupos -CH₂- que no están unidos directamente entre sí pueden estar opcionalmente sustituidos por -O- de tal manera que el átomo O- esté unido al átomo N al cual se une R² mediante al menos dos átomos de C,

45

c) fenilo, alquil(C1-3)-fenilo, heteroarilo o alquil(C1-3)-heteroarilo, donde los grupos heteroarilo tienen 5 o 6 miembros que tienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, donde dichos grupos fenilo y heteroarilo pueden opcionalmente estar mono, di o trisustituidos con sustituyentes seleccionados entre halógeno, -OH, alquilo (C1-4), O-alquilo (C1-4), S-alquilo (C1-4), -NH₂, -CF₃, -NH(alquilo(C1-4)) y -N(alquilo(C1-4))₂, -CONH₂ y

50

-CONH-alquilo(C1-4); y donde dicho alquilo(C1-3) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno; o

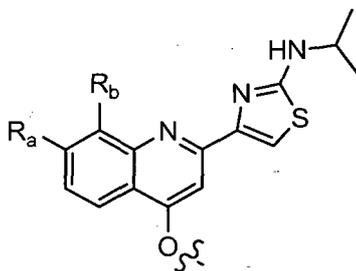
d) -S(O)₂(A³);

R³ es H o alquilo (C1-6);

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

Z es O, S, o NR³;

Z¹ se selecciona entre las siguientes estructuras:



R_a es H o alcoxi(C1-6);

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

R_f es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, o cicloalquilo, que R_f está sustituido con uno o más de R_g; cada R_g es independientemente halo, hidroxilo, ciano, ariltio, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, NR_hR_i, -C(=O)NR_hR_i, donde cada arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo, halo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoiloxi, haloalquilo, o haloalcoxi; y

10 cada R_h y R_i es independientemente H, alquilo, o haloalquilo;

Z^{2a} es H, alquilo (C1-10), alquenilo (C2-10), alquinilo (C2-10), donde cada átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido con un heteroátomo seleccionado entre O, S o N, o Z^{2a} forma opcionalmente un heterociclo con uno o más R¹, R², o A³;

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

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

A³ se selecciona independientemente entre H, -OH, -C(O)OH, ciano, alquilo, alquenilo, alquinilo, amino, amido, imido, imino, halógeno, CF₃, CH₂CF₃, cicloalquilo, nitro, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, heterociclo, -C(A²)₃, -C(A²)₂-C(O)A², -C(O)A², -C(O)OA², -O(A²), -N(A²)₂, -S(A²), -CH₂P(Y¹)(A²)(OA²), -CH₂P(Y¹)(A²)(N(A²)₂), -CH₂P(Y¹)(OA²)(OA²), -OCH₂P(Y¹)(OA²)(OA²), -OCH₂P(Y¹)(A²)(OA²), -OCH₂P(Y¹)(A²)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(Y¹)(OA²)(OA²), -C(O)OCH₂P(Y¹)(A²)(OA²), -C(O)OCH₂P(Y¹)(A²)(N(A²)₂), -CH₂P(Y¹)(OA²)(N(A²)₂), -OCH₂P(Y¹)(OA²)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(Y¹)(OA²)(N(A²)₂), -OCH₂P(Y¹)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -heterociclo(CH₂)_m, -(CH₂)_mC(O)Oalquilo, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-Oalquilo, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-(CH₂)_m-alquilo, -(CH₂)_mO-C(O)-O-alquilo, -(CH₂)_mO-C(O)-O-cicloalquilo, -N(H)C(Me)C(O)O-alquilo, o alcoxi arilsulfonamida,

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

-R¹, -P(Y¹)(OA²)(OA²), -P(Y¹)(OA²)(N(A²)₂), -P(Y¹)(A²)(OA²), -P(Y¹)(A²)(N(A²)₂), o P(Y¹)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -C(=O)N(A²)₂, halógeno, alquilo; alquenilo, alquinilo, arilo, carbociclo, heterociclo, aralquilo, aril sulfonamida, aril alquilsulfonamida, ariloxi sulfonamida, ariloxi alquilsulfonamida, ariloxi arilsulfonamida, alquilsulfonamida, alquiloxi sulfonamida, alquiloxi alquilsulfonamida, ariltio, -(CH₂)_mheterociclo, -(CH₂)_m-C(O)O-alquilo, -O(CH₂)_mOC(O)Oalquilo, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-(CH₂)_m-alquilo, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-alquilo, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-cicloalquilo, -N(H)C(CH₃)C(O)O-alquilo, o alcoxi arilsulfonamida, opcionalmente sustituido con R¹;

35 opcionalmente, cada caso independiente de A³ y Q¹ se pueden tomados junto con uno o más grupos A³ o Q¹ para formar un anillo;

A² se selecciona independientemente entre H, alquilo, alquenilo, alquinilo, amino, aminoácidos, alcoxi, ariloxi, ciano, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilsulfonamida, o arilsulfonamida; y m es 0 o 6.

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

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

La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende además un análogo de nucleósido.

50 La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende además un interferón o interferón pegilado.

55 La presente invención proporciona también una composición farmacéutica donde dicho análogo de nucleósido se selecciona entre ribavirina, viremida levovirina, y L-nucleósido, e isatoribina y dicho análogo es α-interferón o interferón pegilado.

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

5 La presente invención proporciona también un compuesto de la invención para el uso en un método para inhibir el VHC, que comprende administrar a un mamífero que padece una dolencia asociada con la actividad de VHC, una cantidad de un compuesto de la invención, eficaz para inhibir VHC.

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

15 La presente invención proporciona también procedimientos sintéticos y novedosos intermedios descritos en el presente documento que son útiles para preparar los compuestos de la invención. Algunos de los compuestos de la invención son útiles para preparar otros compuestos de la invención.

20 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención para uso en un método de inhibición de la actividad del VHC en una muestra que comprende tratar la muestra con un compuesto de la invención.

25 En una realización, la invención proporciona un compuesto que tiene propiedades inhibitorias o farmacocinéticas mejoradas, incluyendo una actividad potenciada frente al desarrollo de resistencia vírica, biodisponibilidad oral aumentada, mayor potencia o semivida eficaz extendida *in vivo*. Determinados compuestos de la invención pueden tener unos pocos efectos secundarios, calendarios de dosificación menos complicados, o ser oralmente activos.

Descripción detallada de la invención

30 Ahora se hará referencia en detalle a determinadas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no está previsto que la invención se limite a dichas realizaciones. Por el contrario, está previsto que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones, y equivalentes, que se pueden incluir en el alcance de la presente invención definida por las realizaciones.

Compuestos de la invención

35 Siempre que un compuesto descrito en el presente documento se sustituya con más de uno del mismo grupo designado, por ejemplo, "R¹" o "A³", entonces, debe entenderse que los grupos pueden ser iguales o diferentes, es decir, cada grupo se selecciona independientemente.

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

50 "Alquenilo" es un hidrocarburo C₂-C₁₈ que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono, sp². Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etilenilo o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), ciclopentenilo (-C₅H₇), y 5-hexenilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂). "Alquinilo" es hidrocarburo C₂-C₁₈ que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono, sp. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, acetilénico (-C≡CH) y propargilo (-CH₂C≡CH). "Alquilenilo" se refiere a un radical hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada o cíclica de 1-18 átomos de carbono, y que tiene dos centros radicales monovalentes derivados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos diferentes átomos de carbono de un alcano progenitor. Los radicales alquilenilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metileno (-CH₂-), 1,2-etilo (-CH₂CH₂-), 1,3-propilo (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), y similares.

60 "Alquilenilo" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado, de cadena lineal o ramificada o cíclica de 2-18 átomos de carbono, y que tiene dos centros radicales monovalentes derivados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos diferentes átomos de carbono de un alqueno progenitor. Los radicales alquilenilo típicos incluyen, pero no se limitan a, 1,2-etileno (-CH=CH-).

"Alquinileno" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado, de cadena lineal o ramificada o cíclica de 2-18 átomos de carbono, y que tiene dos centros radicales monovalentes derivados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos diferentes átomos de carbono de un alquino progenitor. Los radicales alquinileno típicos incluyen, pero no se limitan a, acetileno ($-C\equiv C-$), propargilo ($-CH_2C\equiv C-$), y 4-pentinilo ($-CH_2CH_2CH_2C\equiv CH-$).

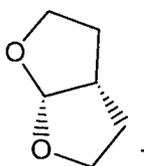
"Arilo" se refiere a un radical hidrocarburo aromático monovalente de 6-20 átomos de carbono obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno de un sólo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático precursor. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados de benceno, bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, bifenilo, y similares.

"Arlalquilo" se refiere a una radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se sustituye con un radical arilo. Los radicales arilalquilo usuales incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo arilalquilo comprende 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquilo, incluyendo grupos alcanilo, alquenilo y alquinilo, del grupo arilalquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo tiene 5 a 14 átomos de carbono.

"Alquilo sustituido", "arilo sustituido", y "arilalquilo sustituido" significa alquilo, arilo, y arilalquilo respectivamente, en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen, cada uno, independientemente, con un sustituyente no de hidrógeno. Los sustituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a, $-X$, $-R$, $-O-$, $-OR$, $-SR$, $-S^+$, $-NR_2$, $-NR_3$, $=NR$, $-CX_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $NC(=O)R$, $-C(=O)R$, $-C(=O)NRR$, $-S(=O)_2O^-$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R$, $-OS(=O)_2OR$, $-S(=O)_2NR$, $-S(=O)R$, $-OP(=O)O_2RR$, $-P(=O)O_2RR$, $-P(=O)(O)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-C(=O)R$, $-C(=O)X$, $-C(S)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)O-$, $-C(S)OR$, $-C(O)SR$, $-C(S)SR$, $-C(O)NRR$, $-C(S)NRR$, $-C(NR)NRR$, en el que cada x es independientemente un halógeno: F, Cl, Br, o I; y cada R es independientemente $-H$, alquilo, arilo, heterociclo, un grupo protector o resto profármaco. Los grupos alquilenilo, alquenileno, y alquinileno se pueden sustituir también similarmente.

"Heterociclo", tal como se usa en el presente documento incluye, por medio de ejemplo y no de limitación estos 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, de 1950 hasta hoy), en particular, los Volúmenes 13, 14, 16, 19, y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. En una realización específica de la invención "heterociclo" incluye un "carbociclo" que se define en el presente documento, donde uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) átomos de carbono se han sustituido por un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S).

Los ejemplos de heterociclos incluyen, por medio de ejemplo y no de limitación piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, triantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purínilo, 4H-quinolizínilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4H-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, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, isatinoílo, y bis-tetrahidrofuranilo.



A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos unidos al átomo de carbono se unen en la posición 2, 3, 4, 5, o 6 de una piridina, posición 3, 4, 5, o 6 de una piridazina, posición 2, 4, 5, o 6 de una pirimidina, posición 2, 3, 5, o 6 de una pirazina, posición 2, 3, 4, o 5 de un furano, tetrahidrofuranilo, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, posición 2, 4, o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, posición 3, 4, o 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, posición 2 o 3 de una aziridina, posición 2, 3, o 4 de una azetidina, posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una quinolina o posición 1, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una isoquinolina. Aún más normalmente, los heterociclos unidos a carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, o 5-tiazolilo.

A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos unidos a nitrógeno están unidos 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, posición 2 de un isoindol, o isoindolina, posición 4 de una morfolina, y posición 9 de un carbazol, o β -carbolina. Aún más normalmente, los heterociclos unidos a nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetidilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo, y 1-piperidinilo.

"Carbociclo" se refiere a un anillo saturado, insaturado o aromático que tiene hasta aproximadamente 25 átomos de carbono. Normalmente, un carbociclo tiene aproximadamente 3 a 7 átomos de carbono como un monociclo, un carbociclo tiene aproximadamente 7 a 12 átomos de carbono como un biciclo, y hasta aproximadamente 25 átomos de carbono como un policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen normalmente de 3 a 6 átomos de anillo, y de forma más típica 5 o 6 átomos de anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen normalmente 7 a 12 átomos en el anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema bicíclico [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos en el anillo dispuestos como un sistema bicíclico [5,6] o [6,6]. El término carbociclo incluye "cicloalquilo" que es un carbociclo saturado o insaturado. Los ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, fenilo, espirilo y naftilo. Cuando Q^1 y Z^{2a} se toman junto con los átomos a los cuales se unen forman un heterociclo, el heterociclo formado por Q^1 y Z^{2a} se toma junto con los átomos a los cuales se une puede comprender normalmente hasta aproximadamente 25 átomos.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superposición del compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que pueden superponerse sobre sus compañeros de imagen especular.

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

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

"Enantiómeros" se refiere a estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares superponibles entre sí.

El término "tratamiento" o "que trata", en una forma amplia se refiere a una enfermedad o dolencia que incluye prevenir que se produzca la enfermedad o dolencia, inhibir la enfermedad o dolencia, eliminar la enfermedad o dolencia, y/o aliviar uno o más síntomas de la enfermedad o dolencia.

El término "PRT" se selecciona entre los términos "restos de profármacos" y "grupo protector", como se define en el presente documento.

Las definiciones estereoquímicas y convenciones usadas en el presente documento siguen generalmente 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 de los compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, *es decir*, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada. En la descripción de un compuesto ópticamente activos, Los prefijos D y L o R y S usan para denotar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el sentido de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto porque son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros se llama normalmente una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina como una mezcla racémica o racemato, que puede aparecer cuando no ha habido estereoselección ni estereoespecificidad en un proceso o reacción química. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, sin actividad óptica. La invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos descritos en el presente documento.

Profármacos

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

"Resto de profármaco" se refiere a un grupo funcional lábil que se separa del compuesto inhibidor activo durante el metabolismo, sistemáticamente, en el interior de una célula, mediante hidrólisis, escisión enzimática, o mediante algún

otro procedimiento (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" en A Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krosggaard-Larsen y H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, págs. 113-191). Las enzimas que son capaces de un mecanismo de activación enzimática con los compuestos fosfonatos del profármaco de la invención incluyen, pero no se limitan a, amidasas, esterases, enzimas microbianas, fosfolipasas, colinesterasas, y fosfatasa. Los restos de profármacos pueden servir para potenciar la solubilidad, la absorción y la lipofilicidad para optimizar la administración del fármaco, biodisponibilidad y eficacia. Un resto de profármaco puede incluir un metabolito activo o su propio fármaco.

Los restos de profármacos ilustrativos incluyen los ésteres de aciloximetilo lábiles o hidrolíticamente sensibles $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ y los aciloximetil carbonatos $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^9$ donde R^9 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ o arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ sustituido. Se utilizó en primer lugar el éster de aciloxialquilo como una estrategia del profármaco para los ácidos carboxílicos y a continuación se aplicó a fosfatos y fosfonatos por Farquhar et al. (1983) J. Pharm. Sci. 72: 324; también en las patentes de los Estados Unidos con números 4816570, 4968788, 5663159 y 5792756. Posteriormente, El éster de aciloxialquilo se usó para administrar ácidos fosfónicos a través de las membranas celulares y para potenciar la biodisponibilidad oral. Una variante próxima al éster de aciloxialquilo, el éster de alcocarboniloxialquilo (carbonato), puede potenciar también la biodisponibilidad oral como un resto de profármaco en los compuestos de las combinaciones de la invención. Un éster de aciloximetilo ilustrativo es pivaloioximetoxi, (POM) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Un resto de profármaco de aciloximetil carbonato es pivaloioximetilcarbonato (POC) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

Se ha notificado que los ésteres de arilo de grupos fosforosos, especialmente ésteres de fenilo, potencian la biodisponibilidad oral (De Lombaert et al. (1994) J. Med. Chem. 37: 498). Se han descrito ésteres de fenilo que contienen un ortoéster carboxílico de un fosfato (Khamnei y Torrence, (1996) J. Med. Chem. 39:4109-4115). Se ha notificado que los ésteres de bencilo generan ácidos fosfónicos progenitores. En algunos casos, los sustituyentes en la posición *orto* o *para* pueden acelerar la hidrólisis. Los análogos de bencilo con un fenol acilado o un fenol alquilado pueden generar el compuesto fenólico mediante la acción de enzimas, por ejemplo, esterases, oxidasas, etc., que a la vez experimenta la escisión en el enlace C-O bencilico para generar ácido fosfórico y un intermedio de meturo de quinona. Mitchell et al. describen ejemplos de esta clase de profármacos. (1992) J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 2345; Glazier documento WO 91/19721. Se han descrito otros profármacos bencilicos adicionales que contienen un grupo que contiene un éster carboxílico unido al metileno bencilico (Glazier documento WO 91/19721). Se han notificado profármacos que contienen tio que son útiles para la administración intracelular de fármacos de fosfonato. Estos proésteres contienen un grupo etiltio en el que el grupo tiol se esterifica tanto con un grupo acilo, como se combina con otro grupo tiol para formar un disulfuro. Desesterificación o reducción del disulfuro genera el intermedio tio libre que rompe posteriormente el ácido fosfórico y el episulfuro (Puech et al. (1993) Antiviral Res., 22: 155-174; Benzaria et al. (1996) J. Med. Chem. 39: 4958).

Grupos protectores

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

"Grupo protector" se refiere a un resto de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional de las propiedades del compuesto como un completo.

Son bien conocidos en la técnica los grupos y estrategias protectoras químicas para la protección/desprotección Véase, por ejemplo, Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991. Los grupos protectores se utilizan a menudo para enmascarar la reactividad de determinados grupos funcionales, para ayudar en la eficacia de las reacciones químicas deseadas, por ejemplo, creando y rompiendo enlaces químicos de una manera ordenada y planificada. La protección de grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas más allá de la reactividad de los grupos funcionales protegidos, tales como la polaridad, lipofilicidad (hidrofobicidad), y otras propiedades que se pueden medir mediante herramientas analíticas comunes. Los intermedios químicamente protegidos pueden por sí mismos ser biológicamente activos o inactivos.

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

Están disponibles grupos protectores, comúnmente conocidos y utilizados, y se usan opcionalmente para prevenir reacciones secundarias con el grupo protegido durante los procedimientos sintéticos, es decir, rutas o métodos para

preparar los compuestos de la invención. Para la mayoría, la decisión sobre que grupos hay que proteger, para hacer esto, y la naturaleza del grupo protector químico "PG" será dependiente de la química de la reacción que se va a proteger frente a (por ejemplo, condiciones ácidas, básicas, oxidantes, reductoras, u otras condiciones) y la dirección prevista de la síntesis. Los grupos PG no necesitan ser, y generalmente no son, iguales si el compuesto se sustituye con múltiples PG. En general, se usarán PG para proteger grupos funcionales tales como grupos carboxilo, hidroxilo, tio, o amino y evitar de esta manera reacciones secundarias o facilitar de otra manera la eficiencia sintética. El orden de desprotección para dar como resultado grupos desprotegidos libres, es dependiente de la dirección prevista de la síntesis y de las condiciones de reacción que se van a encontrar, y se pueden producir en cualquier orden tal como determina en técnico experto.

Compuestos inhibidores de VHC

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

Normalmente, los compuestos de la invención tienen un peso molecular de entre aproximadamente 200 amu a aproximadamente 10.000 amu; en una realización específica de la invención, los compuestos tienen un peso molecular de menos de aproximadamente 5000 amu; en otra realización específica de la invención, los compuestos tienen un peso molecular de menos de aproximadamente 2500 amu; en otra realización específica de la invención, los compuestos tienen un peso molecular de menos de aproximadamente 1000 amu; en otra realización específica de la invención, los compuestos tienen un peso molecular de menos de aproximadamente 800 amu; en otra realización específica de la invención, los compuestos tienen un peso molecular de menos de aproximadamente 600 amu; y en otra realización específica de la invención, los compuestos tienen un peso molecular de menos de aproximadamente 600 amu y un peso molecular de más de aproximadamente 400 amu.

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

Los sustituyentes seleccionados en los compuestos de la invención están presentes hasta un grado repetitivo. En este contexto, "sustituyente repetitivo" significa que un sustituyente puede dar lugar a otro caso por sí mismo. Debido a la naturaleza repetitiva de dichos sustituyentes, teóricamente, un gran número puede estar presente en cualquier realización dada. Por ejemplo, R^x contiene un sustituyente R^y . R^y puede ser R^2 , que a la vez puede ser R^3 . Si se selecciona R^3 para ser R^{3c} , entonces, se puede seleccionar un segundo caso de R^x . Una persona experta en la técnica de la química médica entiende que el número total de dichos sustituyentes está razonablemente limitado por las propiedades deseadas del compuesto previsto. Dichas propiedades incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, propiedades físicas tales como el peso molecular, solubilidad o log P propiedades de aplicación tales como la actividad frente a la diana prevista, y propiedades prácticas tales como la facilidad de síntesis.

A modo de ejemplo y no de limitación, A^3 , A^2 y R^1 son todos sustituyentes repetitivos en determinadas realizaciones. Normalmente, cada uno de estos puede producir independientemente 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, o 0, veces en una realización dada. De forma más típica, cada uno de estos puede producirse independientemente 12 o menos veces en una realización. Siempre que un compuesto descrito en el presente documento se sustituya con más de uno del mismo grupo designado, por ejemplo, " R^1 " o " A^3 ", entonces, debe entenderse que los grupos pueden ser iguales o diferentes, es decir, cada grupo se selecciona independientemente. Las líneas onduladas indican el sitio de enlaces de unión covalentes a los grupos, restos, o átomos adjuntos.

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

Acumulación celular

En una realización, la invención proporciona compuestos que se pueden acumular en PBMC humanas (células mononucleares de la sangre periférica). PBMC se refiere a células de la sangre que tienen linfocitos y monocitos redondeados. Fisiológicamente, las PBMC son componentes críticos del mecanismo frente a la infección. Las PBMC pueden aislarse de sangre completa heparinizada de donantes sanos o capas leucocitarias mediante centrifugación en gradiente de densidad normalizado y cosecharse desde la interfase, lavarse (por ejemplo, solución salina tamponada con fosfato) y almacenarse en medio de congelación. Las PBMC pueden cultivarse en placas multipocillo. En diversos momentos del cultivo, el sobrenadante puede tanto eliminarse para la evaluación, o las células pueden cosecharse y analizarse (Smith R. et al (2003) Blood 102(7):2532-2540). Los compuestos de esta realización pueden comprender además fosfonato o un profármaco de fosfonato. De forma más típica, el fosfonato o profármaco de fosfonato puede tener la estructura A³ que se describe en el presente documento.

Estereoisómeros

Los compuestos de la invención pueden tener centros quirales, por ejemplo, átomos de carbono o de fósforo quirales. Los compuestos de la invención incluyen de esta manera mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, incluyendo los enantiómeros, diastereómeros, y atropisómeros. Además, los compuestos de la invención incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o todos los átomos quirales, asimétricos. En otras palabras, se proporcionan centros quirales evidentes a partir de las representaciones gráficas que las mezclas de isómeros quirales o racémicas. Tanto las mezclas racémicas como las diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales aislados o sintetizados, sustancialmente exentos de sus ligandos enantioméricos o diastereoméricos, están todos incluidos en el alcance de la invención. las mezclas racémicas se separan en sus isómeros individuales, sustancialmente, ópticamente puros, mediante técnicas bien conocidas tales como, por ejemplo, la separación de sales diastereoméricas formadas con auxiliares ópticamente activos, por ejemplo, ácidos o bases, seguido por una conversión posterior a las sustancias ópticamente activas. En muchos casos, el isómero óptico deseado se sintetiza por medio de reacciones estereoespecíficas, comenzando con el estereoisómero adecuado del material de partida deseado.

Los compuestos de la invención pueden existir también como isómeros tautoméricos en determinados casos. Aunque solo se puede representar gráficamente una estructura de resonancia deslocalizada, y se contemplan todas las mencionadas formas en el alcance de la invención. Por ejemplo, pueden existir tautómeros de enamina para sistemas de la purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidinas, y tetrazol y todas sus posibles formas tautoméricas comprendidos en el alcance de la invención.

Sales e hidratos

Los ejemplos de sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen las sales derivadas de una base adecuada, tales como las de metales alcalinos (por ejemplo, las sales de sodio), un alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y NX₄⁺ (en la que x es alquilo C₁-C₄). Las sales fisiológicamente aceptables de un átomo de hidrógeno o un grupo amino incluyen las sales de ácidos carboxílicos orgánicos tales como los ácidos acético, benzoico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malónico, málico, isetiónico, lactobiónico y succínico; ácidos organosulfónicos, tales como ácidos metanosulfónicos, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluensulfónico; y ácidos inorgánicos, tal como ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto combinado con un catión adecuado tal como Na⁺ y NX₄⁺ (donde x se selecciona de forma independiente entre H o un grupo alquilo C₁-C₄).

Para el uso terapéutico, las sales de los principios activos de los compuestos de la invención serán normalmente fisiológicamente aceptables, es decir, serán sales derivadas de un ácido o base fisiológicamente aceptable. Sin embargo, pueden encontrarse uso las sales de ácidos o bases que no son fisiológicamente aceptables, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto fisiológicamente aceptable. Todas las sales, ya sean o no una forma derivada de un ácido o base fisiológicamente aceptable, están comprendidas en el alcance de la presente invención.

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

Además, las sales pueden formarse mediante la adición de un ácido de determinados ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄ o ácidos orgánicos sulfónicos, a centros básicos, normalmente aminas, o a grupos ácidos. Finalmente, debe entenderse que las composiciones del presente documento comprenden compuestos de la invención en su forma no ionizada, así como en su forma de ion libre, y las combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en hidratos.

Incluidas también en el alcance de la presente invención están las sales de los compuestos progenitores con uno o más aminoácidos. Son adecuados cualquiera de los aminoácidos naturales o no naturales, especialmente, se

encuentran como componentes de las proteínas aminoácidos que se producen naturalmente, aunque el aminoácido normalmente es aquel que soporta una cadena secundaria 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.

5 Métodos de inhibición del VHC

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en los métodos de inhibición de la actividad del VHC que comprenden la etapa de tratar una muestra sospechosa de contener VHC con un compuesto o composición de la invención.

10 Los compuestos de la invención pueden actuar como inhibidores del VHC, como intermedios de dichos inhibidores o tener otras utilidades como se describe a continuación. Los inhibidores se unirán generalmente a localizaciones en la superficie o en una cavidad del hígado. La unión a los compuestos en el hígado puede ser una unión con grados variables de reversibilidad. Aquellos compuestos que se unen de forma sustancialmente irreversible son candidatos ideales para el uso en el presente método de la invención. Una vez marcados, los compuestos que se unen de forma sustancialmente irreversible son útiles como sondas para la detección del VHC. Por consiguiente, la invención se refiere a un compuesto de la invención para uso en los métodos para detectar NS3 en una muestra sospechosa de contener VHC que comprende las etapas de tratar una muestra sospechosa de contener VHC con una composición que comprende un compuesto de la invención unido 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 diagnóstico e incluyen los radicales libres adecuados, fluoróforos, radioisótopos, enzimas, grupos quimioluminiscentes y cromógenos. Los compuestos en el presente documento se marcan de una manera convencional usando grupos funcionales tales como hidroxilo o amino. En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que comprende o que se une o enlaza a una o más marcas detectables. En el contexto de la invención, las muestras sospechosas de contener VHC incluyen materiales naturales o preparados por la mano del hombre tales como organismos vivos; tejidos o cultivos celulares; muestras biológicas tales como muestras de materiales biológicos (sangre, suero, orina, fluido cerebroespinal, lágrimas, esputo, saliva, muestras de tejidos, y similares); muestras de laboratorio; alimentos, agua, o muestras de aire; muestras de bioproductos tales como extractos de células, particularmente células recombinantes que sintetizan una glicoproteína deseada; y similares. Normalmente, la muestra será sospechosa de contener el VHC. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio que incluya agua y mezclas acuosas de disolventes orgánicos. Las muestras incluyen organismos vivos tales como seres humanos, y materiales preparados por el hombre tales como cultivos de células.

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

40 Si se desea, la actividad del VHC tras la aplicación del compuesto se puede observar mediante cualquier método incluyendo métodos directos e indirectos para detectar la actividad del VHC. Se contemplan todos los métodos cuantitativos, cualitativos, y semicuantitativos de determinación de la actividad del VHC. Normalmente se aplica uno de los métodos de cribado descritos anteriormente, sin embargo, son también aplicables cualesquiera otros métodos tales como la observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo.

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

50 Sin embargo, en los compuestos de cribado capaces de inhibir el VHC debe tenerse en cuenta que los resultados de los ensayos de enzimas pueden no correlacionarse ya con los ensayos de cultivos celulares. De esta manera, un ensayo basado en células debe ser normalmente la herramienta de cribado principal.

50 Cribados para inhibidores del VHC

Los compuestos de la invención se criban para establecer su actividad inhibidora contra el VHC mediante cualquiera de las técnicas convencionales de evaluación de la actividad enzimática. En el contexto de la invención, normalmente, los compuestos se criban en primer lugar para establecer la inhibición del VHC *in vitro* y los compuestos que muestran actividad inhibidora se criban a continuación para la actividad *in vivo*. Los compuestos que tienen K_i *in vitro* (constantes inhibidoras) de menos de aproximadamente 5×10^{-6} M, normalmente menos de aproximadamente 1×10^{-7} M y preferentemente menos de aproximadamente 5×10^{-8} M son los preferidos para el uso *in vivo*. Se han descrito en detalle formulaciones útiles en los cribados *in vitro*.

60 Formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de la presente invención se formulan con vehículos y excipientes convencionales, que se seleccionarán de acuerdo con la práctica ordinaria. Los comprimidos contendrán excipientes, abrillantadores, cargas, aglutinantes y similares. Las formulaciones se preparan en forma estéril, y cuando se prevén para la administración mediante otra forma diferente que la de la administración oral, generalmente son isotónicas. Todas las formulaciones

contendrán opcionalmente excipientes tales como los que se muestran en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como el EDTA, hidratos de carbono, tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones varía desde aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero es ordinariamente de aproximadamente 7 a 10.

Aunque es posible administrar los principios activos solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones, para uso veterinario y para uso humano, de la invención comprenden al menos un principio activo, tal como se ha definido anteriormente, junto con uno o más vehículos aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El vehículo o vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con el resto de componentes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de los mismos.

Las formulaciones incluyen las adecuadas para las rutas de administración anteriores. Las formulaciones se pueden presentar de forma cómoda en forma de dosis unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la farmacopea. Se encuentran generalmente técnicas y formulaciones en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA. Dichos métodos incluyen la etapa de asociar el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan asociando de forma uniforme e íntima los principios activos con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, dar forma al producto.

Las composiciones de la presente invención adecuadas para su administración por vía oral se pueden presentar en unidades discretas tales como cápsulas, o comprimidos, conteniendo cada uno de ellos una cantidad predeterminada del principio activo; como un polvo o gránulos; una solución o suspensión en un líquido acuoso o líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también se puede administrar como un bolo, electuario o pasta.

Un comprimido se prepara mediante compresión o moldeo de manera opcional con uno o más ingredientes accesorios. Se pueden preparar comprimidos por compresión en una máquina adecuada el principio activo en forma de fluido libre tal como polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o dispersante. Se pueden preparar comprimidos moldeados moldeando en una máquina adecuada una mezcla del principio activo en polvo humedecida con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden revestirse o marcarse opcionalmente y se formulan opcionalmente una liberación lenta o controlada del principio activo del anterior.

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

Si se desea, la fase acuosa de la base de la crema puede incluir, por ejemplo, al menos un 30 % p/p de un alcohol polihídrico, *es decir*, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo 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 de forma deseable un compuesto que potencie la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de la penetración cutánea incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones de la presente invención puede estar constituida a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender únicamente un emulsionante (conocido también como emulgente), deseablemente comprende una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o aceite o con tanto una grasa y un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el emulsionante o emulsionantes con o sin estabilizante(s) constituyen lo que se denomina una cera emulsionante, y la cera, junto con el aceite y la grasa constituyen lo que se denomina una pomada base emulsionante que constituye la fase oleosa dispersa de las formulaciones en crema.

Los emulgentes y los estabilizantes de la emulsión adecuados para su uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencílico, alcohol mirístico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio.

La elección de los aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas. La crema debe ser preferentemente un producto no graso, que no manche y lavable con la consistencia adecuada para evitar el derrame de tubos u otros contenedores. Pueden usarse ésteres de alquilo de cadena lineal o ramificada, mono o dibásicos como di-isoadipato, estearato de isocetilo, propilenglicol diéster de ácidos grasos de

coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, siendo los tres últimos los ésteres preferidos. Estos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, pueden usarse lípidos de elevado punto de fusión como parafina blanca blanda 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 farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración previsto. Cuando se usan para uso oral, por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Se pueden preparar composiciones previstas para uso oral de acuerdo con cualquier método conocido en la materia para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes incluyendo agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación sabrosa. Son aceptables los comprimidos que contienen el principio activo en premezcla con el excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, povidona, fosfato de calcio o sodio; agentes de granulación y desintegrantes, tales como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tal como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o pueden estar revestidos mediante técnicas conocidas que incluyen la microencapsulación para retrasar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar por tanto una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material con retraso de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo o con una cera.

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

Las suspensiones acuosas de la invención contienen el material activo en premezcla con los excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia, y agentes dispersantes o humectantes tales como fosfátidos que se producen naturalmente (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilnoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol anhidro (por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietileno). La suspensión acuosa puede contener también uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes endulzantes, tales como sacarosa o sacarina.

Se pueden formular suspensiones oleosas suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, tal como aceite de araquís, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, tal como una cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Agentes edulcorantes, tales como los que se muestran anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral sabrosa. Se pueden preservar estas composiciones mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en premezcla con un agente dispersante o humectante, un agente suspensor, y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes suspensores se ejemplifican mediante los ya mencionados anteriormente. Pueden estar presentes también excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar también 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 cacahuete, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas que se producen naturalmente, tales como goma acacia y goma tragacanto, fosfátidos que se producen naturalmente, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, como monooleato de sorbitán polioxietileno. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes. Se pueden formular jarabes y elixires con agentes endulzantes, tal como glicerol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener también un emoliente, un conservante, un aromatizante o un agente colorante.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosas inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando los agentes de dispersión y humectación y los agentes de suspensión adecuados que se han citado 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-butanodiol o prepararse como polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se pueden emplear convencionalmente aceites estériles fijos como disolvente o medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar igualmente ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de los inyectables.

La cantidad de principio activo que se puede combinar con el material vehículo para producir una forma farmacéutica unitaria variará dependiendo del hospedador tratado y el modo de administración. Por ejemplo, la formulación de liberación temporal prevista para la administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo compuesto con una cantidad adecuada y conveniente de material vehículo que puede variar entre aproximadamente 5 y aproximadamente 95 % de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades fácilmente mensurables para administración. Por ejemplo, una solución acuosa prevista para la infusión intravenosa puede contener entre aproximadamente 3 a 500 µg del principio activo por mililitro de solución a fin de que se pueda producir la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica al ojo también incluyen colirios donde el principio activo está disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, en especial un disolvente acuoso para el principio activo. El principio activo está preferentemente presente en dichas formulaciones en una concentración de aproximadamente 0,5 a 20 %, ventajosamente 0,5 a 10 %, particularmente aproximadamente 1,5 % en p/p.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden al principio activo en una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

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

Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 0,1 a 500 micrómetros (incluyendo tamaños de partícula en un intervalo entre 0,1 y 500 micrómetros en incrementos de micrómetros tales como 0,5, 1,30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.), que se administra por inhalación rápida por el conducto nasal o mediante inhalación por la boca, de forma que alcance los sacos alveolares. Las formulaciones incluyen soluciones acuosas u oleosas del principio activo. Las formulaciones adecuadas para administración en forma de aerosol o polvo seco se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y se pueden administrar con otros agentes terapéuticos tales como los compuestos utilizados hasta el momento para el tratamiento o la profilaxis de las afecciones asociadas con el VHC.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización que contienen además del principio activo los vehículos conocidos en la técnica que sean adecuados.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones estériles para inyección acuosas y no acuosas que pueden comprender antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que convierten la formulación en isotónicas con respecto a la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes suspensores y agentes espesantes.

Las formulaciones se pueden presentar en recipientes monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales precintados, y se pueden almacenar en forma criodesecada (liofilizada) que solamente requiera la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones improvisadas para inyección se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito anteriormente. Las formulaciones en dosis unitaria son las que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria, tal como se ha citado anteriormente en el presente documento, o una fracción adecuada, del principio activo.

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

La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un principio activo como se ha definido anteriormente con un vehículo veterinario para el anterior.

Los vehículos veterinarios son materiales útiles a fines de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son de otra forma inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el principio activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía oral, parenteral o mediante cualquier otra ruta deseada.

Se pueden formular también los compuestos de la invención para proporcionar la liberación controlada del principio activo para permitir una dosificación menos frecuente o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad del principio activo. Por consiguiente, La invención también proporciona composiciones que comprenden uno o más compuestos de la invención formulados para la liberación sostenida o controlada.

La dosis eficaz de un principio activo depende al menos de la naturaleza de la dolencia que se está tratando, la toxicidad, de si el compuesto se está usando profilácticamente (en dosis bajas), el método de administración, y la formulación farmacéutica, las determinará el médico utilizando estudios de escalado de dosis convencionales. Se puede esperar que la dosis eficaz esté entre aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Normalmente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. De forma más típica, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día. De forma más típica, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, la dosis diaria candidata para un adulto humano de aproximadamente 70 kg de peso corporal variará desde 1 mg a 1000 mg, o preferentemente entre 5 mg y 500 mg, y puede tomar la forma de dosis simples o múltiples.

Vías de Administración

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

Terapias combinadas

Los principios activos de la invención se pueden usar también en combinación con otros principios activos. Dichas combinaciones se seleccionan basándose en la dolencia que se está tratando, las reactividades cruzadas de los ingredientes y las propiedades farmacológicas de la combinación.

Es también posible combinar cualquier compuesto de la invención con uno o más principios activos diferentes en una forma farmacéutica unitaria para la administración simultánea o secuencial a un paciente. El tratamiento combinado se puede administrar como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

El tratamiento combinado puede proporcionar "sinergia" y "efecto sinérgico", es decir, el efecto conseguido cuando los principios activos se utilizan juntos es mayor que la suma de los efectos que resultan del uso de los compuestos por separado. Se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los principios activos se: (1) formulan y administran simultáneamente o se administran simultáneamente en una formulación combinada; (2) administran de forma alternativa o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) por algún otro régimen. Cuando se administra en tratamiento alternado, se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o liberan secuencialmente, por ejemplo, en comprimidos separados, píldoras o cápsulas, o mediante inyecciones diferentes en jeringuillas separadas. En general, durante el tratamiento alternativo, una dosificación eficaz de cada principio activo se administra secuencialmente, es decir, en serie, mientras que en un tratamiento combinado, las dosificaciones eficaces de dos o más principios activos se administran juntas.

Metabolitos de los compuestos de la invención

Comprendidos en el alcance de la presente invención están los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos en el presente documento. Dichos productos pueden producirse, por ejemplo, como resultado de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, debido principalmente a procesos enzimáticos. Por consiguiente, incluyendo compuestos producidos mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico de los mismos. Los productos metabólicos se suelen identificar normalmente preparando un compuesto de la invención radiomarcado (por ejemplo, C¹⁴ o H³), administrarlo por vía parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, mayor de aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal tal como una rata, ratón, cobaya, mono, o a un hombre, permitir tiempo suficiente para que se metabolice (de forma típica, de aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislar sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan con facilidad ya que estar marcado (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos que se pueden unir a epítopos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras del metabolito se determinan de forma convencional, por ejemplo, mediante análisis de MS o de RNM. En general, el análisis de los

metabolitos se lleva a cabo de la misma forma que en los estudios de metabolismo de fármaco convencionales bien conocidos de los expertos en la materia. Los productos de conversión, siempre que no se encuentren de otra forma *in vivo*, son útiles en los ensayos diagnósticos para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención incluso si no poseen actividad inhibitoria del VHC por sí mismos.

Se conocen los métodos para determinar la estabilidad de los compuestos en secreciones gastrointestinales derivadas. Los compuestos se definen en el presente documento como estables en el tracto gastrointestinal en el que menos de aproximadamente 50 por ciento en moles están desprotegidos en el jugo intestinal o gástrico derivado tras la incubación durante 1 hora a 37 °C. Sencillamente, debido a que los compuestos son estables en el tracto gastrointestinal no significa que no puedan hidrolizarse *in vivo*. Los profármacos de fosfonato de la invención serán normalmente estables en el sistema digestivo, pero se hidrolizarán sustancialmente al fármaco progenitor en la luz digestiva, hígado u otro órgano metabólico, o en las células en general.

Métodos ilustrativos para realizar los compuestos de la invención.

La invención se refiere también a métodos de preparación las composiciones de la invención. Las composiciones se preparan mediante cualquiera de las técnicas aplicables de síntesis orgánica. Son bien conocidas en la materia muchas de dichas técnicas. Sin embargo, se elaboran muchas de las técnicas conocidas en el Compendium of Organic Synthetic Methods (John Wiley & Sons, Nueva York), Vol. 1, Ian T. Harrison y Shuyen Harrison, 1971; Vol. 2, Ian T. Harrison y Shuyen Harrison, 1974; Vol. 3, Louis S. Hegedus y Leroy Wade, 1977; Vol. 4, Leroy G. Wade, jr., 1980; Vol. 5, Leroy G. Wade, Jr., 1984; y Vol. 6, Michael B. Smith; así como March, J., Advanced Organic Chemistry, Tercera edición, (John Wiley & Sons, Nueva York, 1985), Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. En 9 volúmenes, Barry M. Trost, Editor jefe Nueva York, 1993 en imprenta). Se describen otros métodos adecuados para preparar los compuestos de la invención se describen en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional Número WO 2006/020276.

Se proporcionan a continuación numerosos métodos ilustrativos para la preparación de las composiciones de la invención. Se pretende que estos métodos ilustren la naturaleza de dichas preparaciones y no se pretende que limiten el alcance de los métodos aplicables.

En general, las condiciones de reacción tales como la temperatura, tiempo de reacción, disolventes, procedimientos de trabajo, y similares, serán las comunes en la materia para la reacción que se va a llevar a cabo. El material de referencia citado, junto con el material citado en la anterior, contiene descripciones detalladas de dichas dolencias. Normalmente las temperaturas serán de -100 °C a 200 °C, los disolventes serán apróticos o próticos, y los tiempos de reacción serán de 10 segundos a 10 días. La elaboración consiste normalmente en inactivar rápidamente cualquier reactivo sin reaccionar seguido por la partición entre un sistema de capas acuosas/orgánicas (extracción) y separar la capa que contiene el producto.

Se llevan a cabo normalmente las reacciones de oxidación y reducción a temperaturas próximas a la temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C), aunque para las reducciones de hidruros metálicos, frecuentemente, la temperatura se reduce de 0 °C a -100 °C, los disolventes son normalmente apróticos para las reducciones y pueden ser tanto próticos como apróticos para las oxidaciones. Se ajustan los tiempos de reacción para conseguir las conversiones deseadas.

Se llevan a cabo normalmente reacciones de condensación a temperaturas próximas a la temperatura ambiente, aunque para las condensaciones que no están en equilibrio cinéticamente controladas son también comunes las temperaturas reducidas (0 °C a -100 °C). Los disolventes pueden ser tanto próticos (comunes en reacciones en equilibrio) como apróticos (comunes en reacciones controladas cinéticamente).

Técnicas sintéticas normalizadas tales como la eliminación azeotrópica de los subproductos de reacción y el uso de condiciones de reacción anhidras (por ejemplo, ambientes con gas inerte) son comunes en la materia y se aplicarán cuando sea aplicable.

Los términos "tratado", "tratar", "tratamiento", y similares, cuando se usan junto con una operación sintética química, poniendo en contacto medios mezclando, haciendo reaccionar, dejando que reacciones dando lugar al contacto, y otros términos comunes en la materia para indicar que una o más entidades químicas se tratan de tal manera que se convierte 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", "haciendo reaccionar el compuesto uno con el compuesto dos", y otras expresiones comunes en la técnica de la síntesis orgánica para indicar razonablemente que el compuesto uno se ha "tratado", "se ha hecho reaccionar", "se ha dejado que reaccione", etc., con el compuesto dos. Por ejemplo, el tratamiento indica la manera razonable y usual en la que se dejan reaccionar los compuestos químicos orgánicos. Se prevén concentraciones normales (0,01 M a 10 M, normalmente 0,1 M a 1 M), las temperaturas (-100 °C a 250 °C, normalmente -78 °C a 150 °C, más normalmente -78 °C a 100 °C, aún más normalmente 0 °C a 100 °C), recipientes de reacción (normalmente vidrios, plástico, metales), disolventes, presiones, atmósferas (normalmente aire para reacciones insensibles al oxígeno y al agua o nitrógeno o argón para reacciones sensibles al agua), etc., a no ser que

se indique otra cosa. Se utiliza el conocimiento de reacciones similares conocidas en la técnica de la síntesis orgánica en la selección de las condiciones y el equipo para el tratamiento en un procedimiento dado. En particular, una persona normalmente experta en la técnica de la síntesis orgánica selecciona las condiciones y los equipos razonablemente esperados para llevar a cabo satisfactoriamente las reacciones químicas de los procesos descritos basándose en el conocimiento de la técnica.

Las modificaciones de cada uno de los esquemas ilustrativos y en los ejemplos (a partir de ahora en los "esquemas ilustrativos") conduce a diversos análogos de los materiales ilustrativos específicos producidos. Las citas anteriormente mencionadas que describen métodos adecuados de síntesis orgánica son aplicables a dichas modificaciones.

En cada uno de los esquemas ilustrativos puede ser ventajoso separar los productos de reacción entre sí y/o a partir de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o purifican (a partir de ahora en el presente documento, se separan) hasta el grado deseado de homogeneidad mediante técnicas comunes en la materia. Normalmente, dichas separaciones implican la extracción multifases, la cristalización a partir de un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación, o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de métodos incluyendo, por ejemplo: en fase invertida y en fase normal; exclusión por tamaños; intercambio iónico; métodos y equipos de cromatografía líquida de alta, media, y baja presión; métodos analíticos a pequeña escala; lecho de movimiento simulado (SMB) y cromatografía en capa fina preparativa o en capa fina, así como las técnicas de capa fina y de cromatografía ultrarrápida a pequeña escala.

Otra clase de métodos de separación implica el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para unir o volver separable de otra forma un producto deseado, el material de partida sin reaccionar, reacción por producto, o similares. Dichos reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes tal como un carbono activado, tamices moleculares, medios de intercambio iónico, o similares. Como alternativa, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos tales como éteres corona, reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX), o similares.

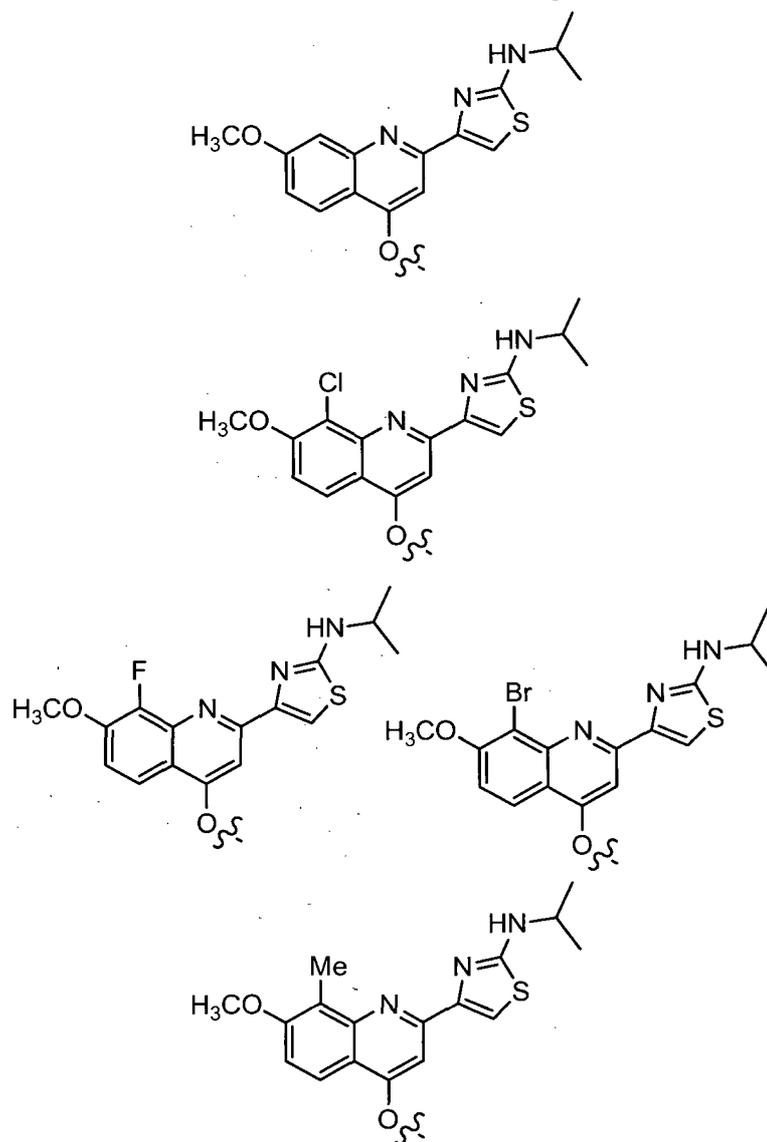
La selección de los métodos adecuados de separación depende de la naturaleza de los materiales implicados. Por ejemplo, punto de ebullición, y peso molecular en la destilación y sublimación, presencia o ausencia de grupos funcionales polares en cromatografía, estabilidad de materiales en medios ácidos y básicos en extracción multifase, y similares. Un experto en la materia aplicará técnicas que consigan de forma más probable la separación deseada.

Un estereoisómero individual, por ejemplo, un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero puede obtenerse por resolución de la mezcla racémica utilizando un método, tal como la formación de diastereómeros, usando agentes de resolución ópticamente activos (*Stereochemistry of Carbon Compounds*, (1962) por E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) *J. Chromatogr.*, 113:(3) 283-302). Pueden separarse mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención y aislarse por cualquier método adecuado, incluyendo: (1) formación de sales diastereoméricas iónicas con compuestos quirales y separación mediante cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivatización quiral, separación de los diastereómeros, y conversión en los estereoisómeros puros, y (3) separación de estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales.

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

Como alternativa, por el método (2), el sustrato que debe resolverse se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (Eliel, E. y Wilen, S. (1994) *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., p. 322). Pueden formarse compuestos diastereoméricos haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos derivatizantes enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido por la separación de diastereómeros y la hidrólisis para dar como resultado el xanteno libre enantioméricamente enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica implica hacer ésteres quirales, tales como un éster de mentilo, por ejemplo, cloroformiato de mentilo (-) en presencia de base, o éster de Mosher, acetato de α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilo (Jacob III. (1982) *J. Org. Chem.* 47:4165), de la mezcla racémica, y analizar el espectro de RMN para determinar la presencia de dos diastereómeros atropisoméricos. Pueden separarse y aislarse diastereómeros estables de compuestos atropisoméricos por cromatografía de fase normal y de fase inversa, siguiendo métodos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (Hoye, T., WO 96/15111). Por el método (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros puede separarse por cromatografía usando una fase estacionaria quiral (*Chiral Liquid Chromatography* (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman y Hall, Nueva York; Okamoto, (1990) *J. of Chromatogr.* 513:375-378). Pueden distinguirse enantiómeros enriquecidos o purificados por métodos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

En una realización específica de la invención Z¹ se selecciona entre las siguientes estructuras:



5

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

10

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

15

En una realización específica de la invención R_f es alquilo(C1-6) sustituido con un anillo de fenilo que está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 alquilos, halo, hidroxilo, ciano, nitro, amino; alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoiloxi, haloalquilo, o haloalcoxi.

20

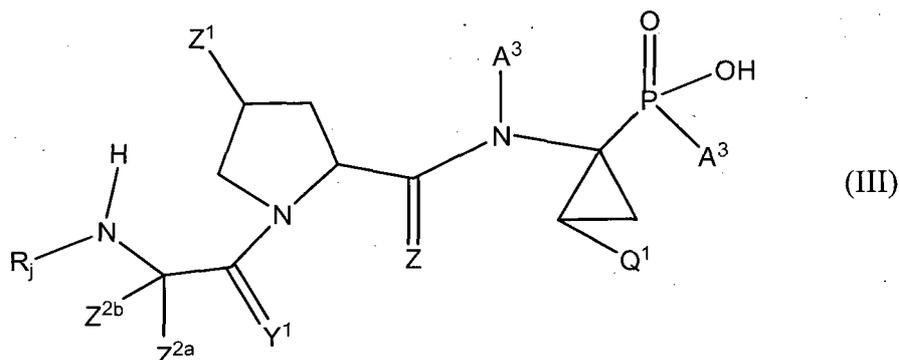
En una realización específica de la invención R_f es bencilo o fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 alquilos, halo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoiloxi, haloalquilo, o haloalcoxi.

25

En una realización específica de la invención R_f es metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilmetilo, 3-butenilo, 2-metilpropilo, isopropilo, vinilo, cis-1-propenilo, trans-1-propenilo, cis-1-butenilo, 2-metilpropenilo, 2-fenilvinilo, 2-feniletinilo, 3-metil-2-butenilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxil-2-metilpropilo, cianometilo, metoximetilo, N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-aminoetil, fenilo, 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-metilfenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, feniltiometilo, bencilo, 4-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 2-fluorobencilo, 4-cianobencilo, 3-cianobencilo, 2-cianobencilo, 4-metoxibencilo, 3-metoxibencilo, 2-metoxibencilo, 2-bromobencilo, 2-trifluorometoxibencilo, 2-isopropoxibencilo, 2-metilbencilo, 3-metilbencilo, 4-metilbencilo, 2-etilbencilo, 4-trifluorometilbencilo, 3-trifluorometilbencilo,

2-trifluorometilbencilo, 4-clorobencilo, 3-clorobencilo, 2-clorobencilo, 2,6-difluorobencilo, 2-cloro-6-fluorobencilo, 2,6-diclorobencilo, 2-metoxi-6-fluorobencilo, 2,6-dimetilbencilo, 2,6-difluoro-3-clorobencilo, 2,6-difluoro-4-clorobencilo, 2-cloro-3,6-difluorobencilo, 2,3,6-trifluorobencilo, 3-cloro-2,4-difluorobencilo, 2-cloro-3,6-difluorobencilo, 2,3-dicloro-6-fluorobencilo, 2-nitrobencilo, 2-aminobencilo, 2-tienilmetilo, 2-furilmetilo, 3-furilmetilo, 5-trifluorometilfur-2-ilmetil 5-pirazolilmetilo, 2-oxazolilmetilo, 4-metiltiazol-2-ilmetilo, 3-piridilo, 2-piridilmetilo, 3-hidroxi-2-piridilmetilo, 6-cloro-2-piridilmetilo, 2-pirazinilmetilo, 5-pirimidinilmetilo, 2-pirimidinilmetilo, 4-pirimidinilmetilo, fenilo, 2-tiazolilo, N,N-dimetilaminocarbonilmetilo, N-metilaminocarbonilmetilo, aminocarbonilmetilo, 1-propinilo, o 2-metiltiazol-4-ilmetilo.

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



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

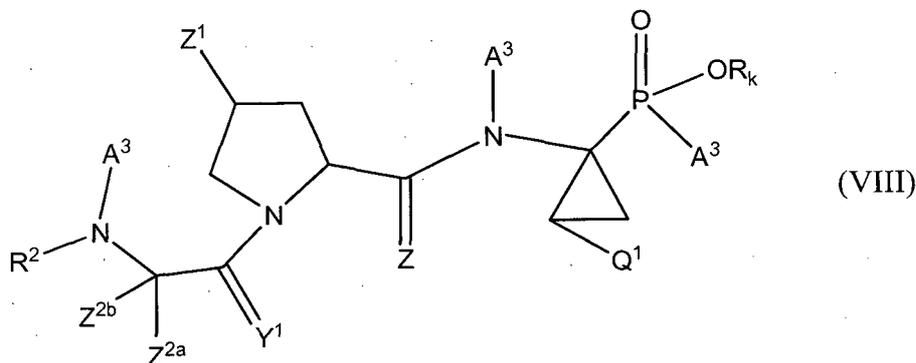
15 A³ es R_f, y
 R_i es 1-[N-(2,2,2-trifluoroetil)imino]etil, α,α-difluorofenilo, ciclopropilacetilo, butanoílo, 4,4,4-trifluorobutanoílo, 3,3,3-trifluoropropilsulfonilo, 3,3-dimetilbutanoílo, ciclopentilaminocarbonilo, ciclopropilacetilo, 2-norbornanilacetilo, 2-amino-3,3-dimetilbutanoílo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, o 4-terc-butiltiazol-2-ilo.

20 En una realización específica de la invención de un compuesto de fórmula (III), Z es O; Y¹ es O; y Z²ᵃ y Z²ᵇ son cada uno hidrógeno.

En una realización específica de la invención Q¹ es vinilo.

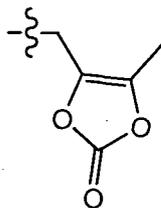
25 En una realización específica, la invención proporciona un compuesto que es un profármaco o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula (VIII) que es un profármaco de un compuesto de la invención:



30 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que:

35 A³ unido al átomo de fósforo es R^f como se ha definido anteriormente;
 R_k es un resto de profármaco seleccionado entre benciloximetilo, pivaloioximetilcarbonato, 2-metilpropiloxi-carboniloximetilo, 4-hidroxi-2-butenilo, benzoioximetilo, etoxicarboniloximetilo, o un grupo de la siguiente fórmula:



Esquemas y Ejemplos

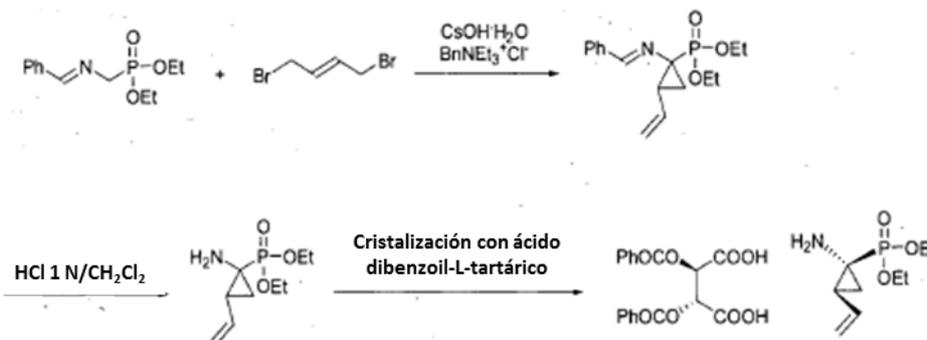
5 Se describen a continuación los aspectos generales de estos métodos ilustrativos y en los Ejemplos. Se separaron opcionalmente cada uno de los productos de los siguientes procedimientos, se aislaron, y/o se purificaron antes de su uso en posteriores procedimientos.

10 Se proporcionan a continuación en el presente documento numerosos métodos ilustrativos para la preparación de los compuestos de la invención, por ejemplo, en los Ejemplos siguientes en el presente documento. Se pretende que estos métodos ilustren la naturaleza de dichas preparaciones y no se pretende que limiten el alcance de los métodos aplicables. Determinados compuestos de la invención se pueden usar como intermedios para la preparación de otros compuestos de la invención. Por ejemplo, se ilustra a continuación la interconversión de diversos compuestos de fosfonato de la invención.

15 Preparación de compuestos intermedios:

Preparación de intermedios de ácido fosfónico:

20 1. Síntesis y resolución de la sal del ácido dietil (1S, 2R)-1-amino-2-etenilciclopropano-1-fosfonato dibenzoil-L-tartárico



25 Una solución de dietil-(N-bencilidenoaminometil)-fosfonato (50 g, 196 mmol), trans-1,4-dibromo-2-buteno (50 g, 235 mmol), y cloruro de benciltriethylamonio (4,5 g, 19,6 mmol) en diclorometano (1.0 L) se agitó a ta utilizando un agitador mecánico cuando se añadió hidróxido de cesio monohidratado (82 g, 490 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 18 h tras las cuales se añadió otra porción de hidróxido de cesio monohidratado (82 g, 490 mmol). La solución resultante se agitó durante 24 h. A continuación se eliminaron las sales mediante filtración a través de un parche de celite 521 y se dejó agitar el filtrado con una solución acuosa de HCl 1 N a ta durante 3 h. La mezcla resultante se filtró a través de otro parche de celite 521 y se separaron las dos fases del filtrado. La fracción orgánica se extrajo con una solución acuosa de HCl 1 N (250 ml x 1). Se lavaron las fracciones acuosas con diclorometano (250 ml x 1) y las fracciones acuosas combinadas se agitaron con acetato de etilo (500 ml) aunque se añadieron 84 g (1 mol) de NaHCO₃ con precaución, seguido por NaCl hasta que se saturó. Después, la mezcla resultante se filtró a través de un parche de celite 521 para eliminar el NaCl en exceso y algo del alquitrán, se separaron las dos capas y la fracción acuosa se extrajo además con acetato de etilo (250 ml x 2). Los extractos orgánicos se lavaron con una solución saturada de NaCl (250 ml x 1), se combinaron, se secaron (MgSO₄), y se concentraron para obtener -16,5-17 g de la amina bruta.

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

45 A esta amina se añadió una solución de 18,8 - 19,6 g (1 mol de eq.) de ácido dibenzoil-L-tartárico en 151,5 - 158 ml de acetonitrilo (5 veces la cantidad de la sal). La mezcla se calentó hasta que llegó a ser una solución y se enfrió

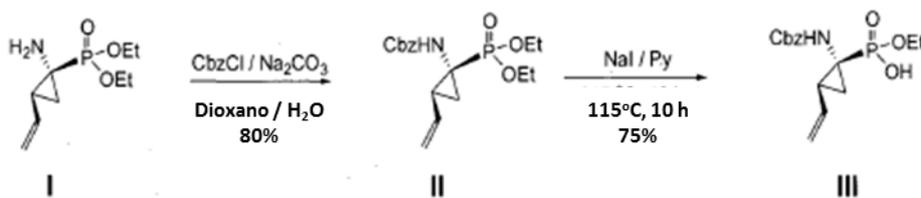
lentamente a ta para obtener sólidos. Después durante la noche, los sólidos se recogieron mediante filtración y se lavaron con acetonitrilo. Los sólidos se volvieron a cristalizar a partir de la misma cantidad de acetonitrilo de nuevo a ta para dar como resultado 11,5 de sal ópticamente pura.

5 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,14 (s a, 2H), 8,11 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 7,64 (tt, J = 7,5 y 1,2 Hz, 2H), 7,51 (br t, J = 7,5 Hz, 4H), 5,94 (s, 2H), 5,82 (dt, J = 17,1 y 9,9 Hz, 1H), 5,32 (dd, J = 17,1 y 1,2 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 10,5 y 1,2 Hz, 1H), 4,11 - 4,26 (m, 4H), 2,11 (m, 1H), 1,33 - 1,47 (m, 2H), 1,37 (dt, J = 10,2 y 7,2 Hz, 6H); RMN ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD) δ 22,55.

10 Analítica: Se puede determinar la pureza óptica de la amina mediante RMN ³¹P de la amida de Mosher en DMSO-d₆. El material recristalizado (25 mg) se disolvió en una mezcla de solución saturada acuosa de NaHCO₃ (5 ml) y solución saturada acuosa de NaCl (5 ml) y se extrajo la amina libre usando diclorometano (10 ml x 2). Los extractos se lavaron una vez con una mezcla de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml) y solución saturada acuosa de NaCl (5 ml), se secó (MgSO₄), y se concentró.

15 A una solución del resto y N,N-dimetilaminopiridina (~3,5 mg) en piridina (0,1 ml) se añadió cloruro de (R)-(-)-α-metoxi-α-(trifluorometil)fenilacetilo a ta. Después de agitar durante 1,5 h, la piridina se evaporó y el residuo se disolvió en HCl 0,5 N (10 ml) y acetato de etilo (10 ml). Tras la separación de las dos capas, la capa orgánica se lavó con agua (10 ml x 1) y solución saturada acuosa de NaHCO₃ (10 ml x 1), se secó (MgSO₄), y se concentró. En la RMN ³¹P del residuo en DMSO-d₆, la amida deseada aparece a 23,00 ppm mientras que la amida no deseada aparece a 22,79 ppm.

2. Preparación de intermedios de ácido fosfónico:



25 La amina I (9,0 g, 41,1 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (100 ml). Una solución de Na₂CO₃ (13,1 g, 123,3 mmol) en H₂O (50 ml) se añadió a la mezcla de reacción y se agitó durante 5 minutos a ta. Después que se añadiera el cloroformiato de bencilo (8,4 g, 49,3 mmol), La solución de reacción se agitó durante toda la noche a ta. La fase orgánica se diluyó con EtOAc y se extrajo con H₂O y salmuera. La fase orgánica se secó con MgSO₄. La concentración del filtrado a partir de la eliminación de la filtración a vacío del MgSO₄ dio como resultado un aceite a partir del cual II se aisló mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 20% en hexano) como un aceite transparente (11,6 g, 80 %). RMN ¹H (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), 5,3³¹ (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). RMN ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃) δ 23,7.

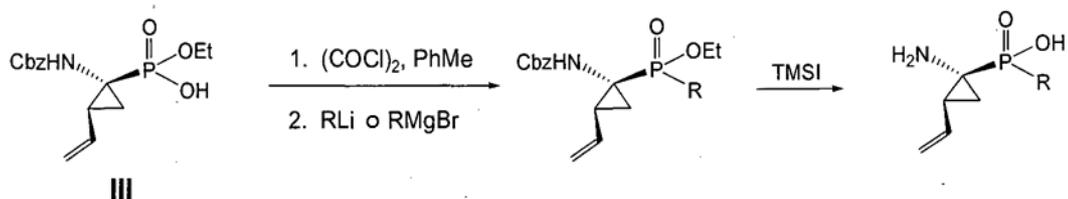
35 Intermedio II (11,6 g, 32,9 mmol) y NaI (24,5 g, 164,3 mmol) se disolvieron en piridina (110 ml). La reacción se calentó a 115 °C durante 10 horas. Después de enfriar a ta, la solución de reacción se concentró para eliminar la piridina. Se añadió H₂O (50 ml) al producto bruto. La capa acuosa se lavó mediante éter de dietilo (2 x 100 ml). A continuación, la fase acuosa se ajustó a pH = 2 añadiendo HCl 1 M (ac.). Se aisló el Producto III (7,5 g, 23,0 mmol) extrayendo con diclorometano y se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,63 (br, 1H), 7,33 (s, 5H), 5,95 (dt, J = 9,9, 17,1 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 23,7 Hz, 1H), 5,3³¹ (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) RMN ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃) δ 624,6. LC/MS = 326 (M⁺+1), 348 (M⁺+Na).

3. Preparación de intermedios de ácido fosfónico:

Se muestra un esquema general para la preparación de ácido fosfónico comenzando desde el compuesto III (Esquema 1):

50

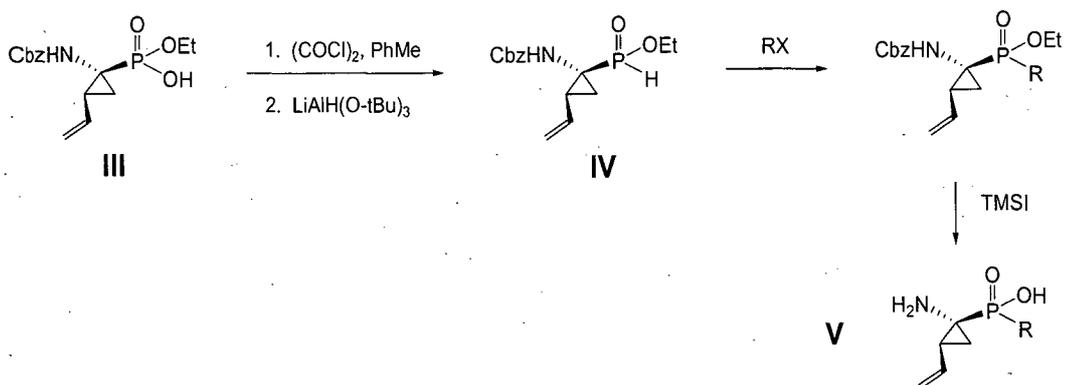
Esquema 1



Se muestra a continuación un esquema alternativo (Esquema 2) para la preparación del ácido fosfínico

5

Esquema 2



10

Se disolvió el Intermedio III de ácido fosfínico (1,0 g, 3,1 mmol) se disolvió en tolueno (6 ml). A continuación se añadió esta solución gota a gota $(\text{COCl})_2$ (1,1 ml, 12,4 mmol) y se disolvió DMF (47 μl , 0,6 mmol) en 6 ml de tolueno a ta. Después de 1 hora de agitación a ta, la reacción se concentró y se destiló azeotrópicamente tres veces con tolueno para dar como resultado el producto bruto IV como un aceite.

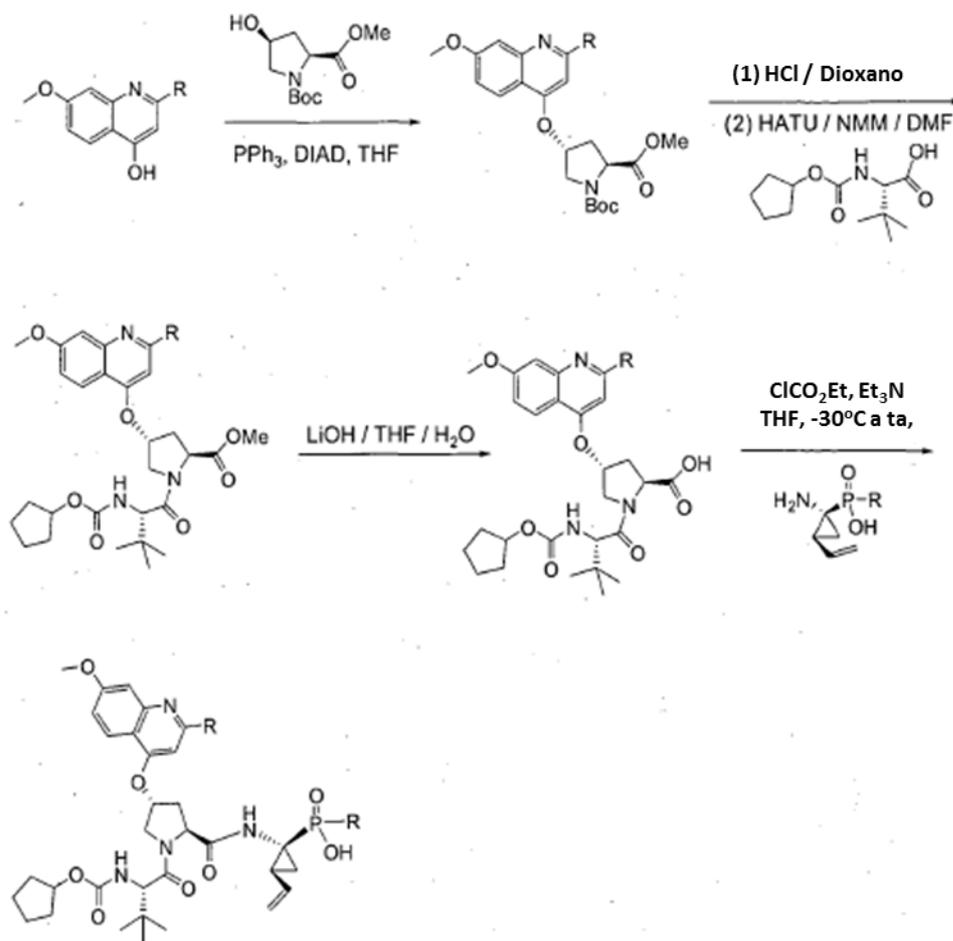
15

El residuo viscoso oscuro resultante en THF (20 ml) se agitó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ como 1,0 M $\text{LiAlH}(\text{O}-t\text{Bu})_3$ (23,5 ml, 23,5 mmol) se añadió durante 10 minutos. La solución se calentó a t.a. durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se inactivó rápidamente con HCl 1 N (200 ml) frío en hielo. El producto se extrajo con éter (200 ml x 2) y las fracciones orgánicas se lavaron con HCl 1 N (100 ml) frío en hielo y H_2O (100 ml). Después, la fracción orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna combi-flash usando hexano / acetato de etilo como eluyente para obtener IV (1,89 g 78,3 %). RMN^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,14 (bs, 1H), 7,35 (s, 5H), 6,22 (s, 1H), 5,89 (m, 2H), 5,39 (da, $J = 11,7\text{ Hz}$, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,21 - 5,104 (m, 3H), 4,13 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,72 - 1,66 (m, 2H), 1,31 (m, 3H). ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD): δ 32,311, 29,241.

20

El ácido fosfínico resultante se acopla con el intermedio dipeptídico tal como se muestra en el esquema 3

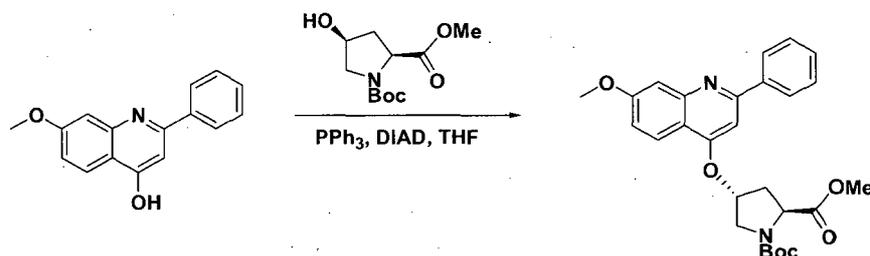
Esquema 3



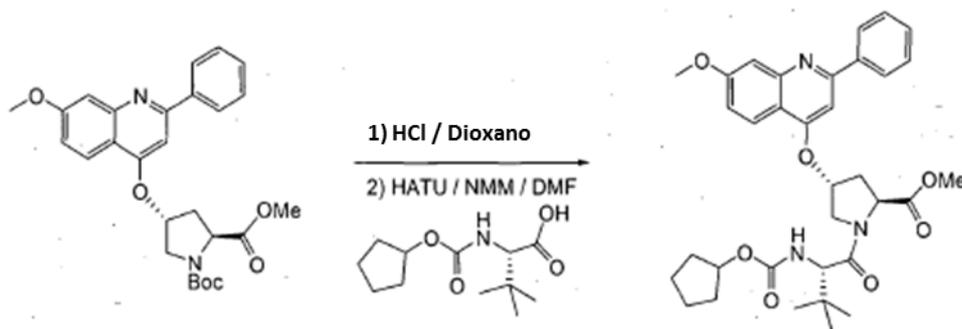
4. Preparación de intermedios dipeptídicos:

5

A. Síntesis del intermedio dipeptídico de fenil quinolina:

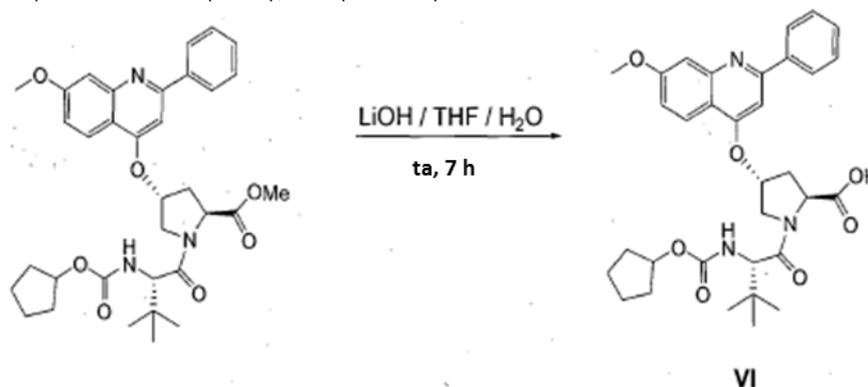


- 10 Etapa 1. Quinolina (7,6 g, 30,1 mmol), Metil éster de N-t-Boc-cis-4-hidroxi-L-prolina (8,9 g, 36,3 mmol) y trifenílfosfina (17,4 g, 66,3 mmol) se disolvieron en THF (250 ml). Tras enfriar la solución de reacción a 0°C , DIAD (13,4 g, 66,3 mmol) se añadió durante 15 minutos. La reacción se agitó a ta durante 12 horas y se diluyó con EtOAc (700 ml) y se lavó con NaHCO_3 (ac.), H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó con MgSO_4 . Después de la concentración, se usó una cristalización para eliminar la mayoría del óxido de trifenílfosfina utilizando EtOAc (100 ml) y hexano (50 ml) y se aisló el producto deseado mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 70 % en hexano) como un aceite (11,9 g, 85 %). RMN^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (m, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,18 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,99 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,99 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,79 (dd, $J = 8,7, 14,3$ Hz, 1H), 2,45 (ddd, $J = 3,5, 10,7, 13,8$ Hz, 1H), 1,15 (s, 9H). LC/MS = 479 ($\text{M}^+ + 1$), 501 ($\text{M}^+ + \text{Na}$).
- 15



5 Etapa 2. El producto de la reacción anterior (9,6 g, 20,8 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml). Se añadió a la solución de reacción lentamente HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (50 ml) y la solución de reacción se dejó agitar a ta durante 5 horas. Tras la concentración a vacío elevado durante 30 minutos, el producto bruto se disolvió en DMF (70 ml). Ácido (6,1 g, 25,0 mmol), HATU (11,9 g, ³¹2 mmol) y N-metilmorfolina (10,5 g, 104,0 mmol) se añadieron a la solución de reacción. La solución de reacción se agitó a ta durante la noche y se diluyó con EtOAc (500 ml) y se lavó con NH₄Cl ac., NaHCO₃ (ac.) y salmuera. La fase orgánica se secó con MgSO₄. Después de la concentración, se aisló el producto deseado (10,0 g, 80 %) mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 90 % en hexano) como un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) 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 (M⁺+1), 626 (M⁺ + Na).

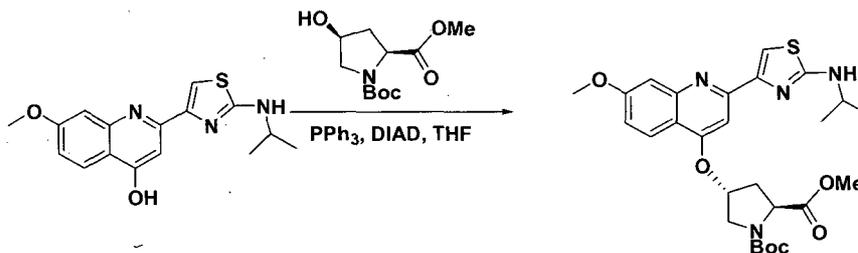
10



15 Etapa 3. El éster de metilo (9,2 g, 15,3 mmol) se disolvió en THF (30 ml), MeOH (10 ml) y H₂O (10 ml). Se añadió LiOH (1,8 g, 76,5 mmol) a la solución de reacción y la solución de reacción se dejó agitar a ta durante 7 horas. Después se añadió EtOAc (150 ml) para diluir la solución de reacción, se ajustó la fase acuosa a pH = 2 añadiendo HCl (ac) 1 M. El ácido VI (8,6 g, 95 %) se aisló extrayendo con EtOAc (2 x 100 ml) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,76 (m, 3H), 7,65 (m, 1H), 7,5 (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 (M⁺+1), 612 (M⁺ + Na).

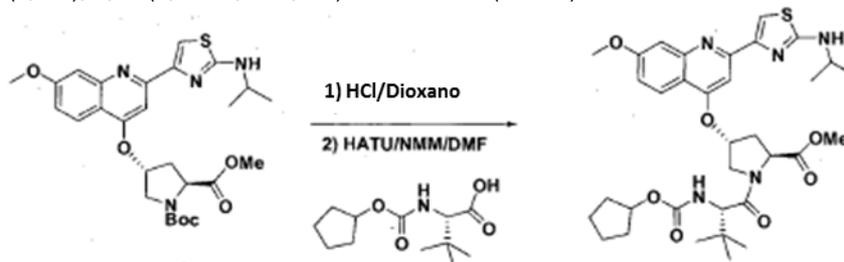
20

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

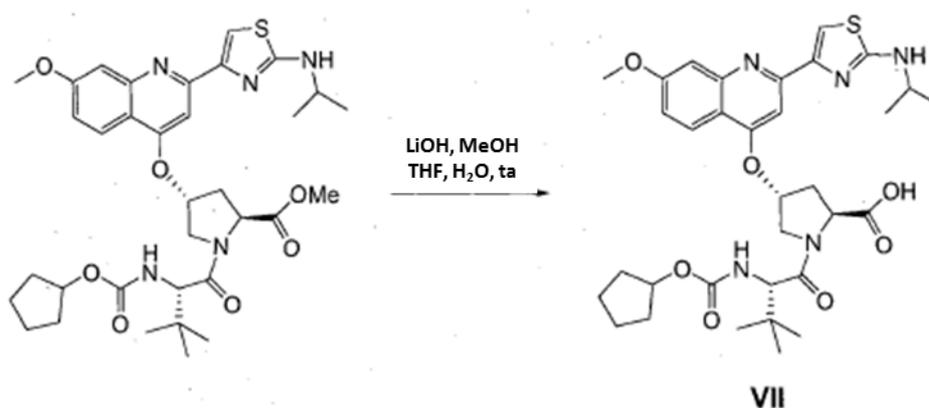


30 Etapa 1. A una solución de hidroxitiazol quinolina (20,0 g, 63,5 mmol) en THF (400 ml), se añadió el metil éster de la cis-Boc-hidroxiprolina (18,7 g 76,2 mmol), y trifeniilfosfina (36,6 g, 139,7 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y se y DIAD

(27 ml, 139,7 mmol) se añadió lentamente. La solución se dejó calentar a ta durante un periodo de 1 h y se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y la mezcla de reacción bruta se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con agua seguido por salmuera. El combinado de fases orgánicas se secó con $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material bruto se eluyó a través de un lecho de sílice usando un gradiente rápido de (25% - 100%) de acetato de etilo/hexano para dar como resultado 32,5 g de producto deseado como un sólido amarillo que tiene una contaminación de óxido de trifenil fosfina al 10% - 15% RMN^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98, (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,09 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,62 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,57 (t, J = 15 Hz, 1H), 3,97 - 3,84 (bs, 5H), 3,76 - 3,66 (bs, 5H), 2,77 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,33 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LC/MS: 543 ($M^+ + 1$).



Etapa 2. A una solución de metil éster (30,0 g, 55 mmol) en cloruro de metileno (150 ml) a 0 °C, se añadió HCl 4 N en dioxano (150 ml). La reacción se dejó calentar a ta durante 1 h. A medida que la reacción continúa, el producto precipita de la solución. Los sólidos se eliminaron mediante filtración y se lavaron repetidamente con dietil éter para dar como resultado la sal de HCl de la amina (20,67 g, 78 %) en forma de un sólido cristalino de color amarillo. RMN^1H (300 MHz, CD_3OD) 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 de la amina (20,96 g, 43.8 mmol) en DMF (300 ml) a ta se añadió ácido ciclopentilcarbamato-terc-leucina carboxílico (13,0 g, 52,6 mmol), y HATU (25,0 g, 65,7 mmol). La reacción se agitó durante 10 min a ta y a continuación base de Hunig (45 ml 262 mmol) se añadió durante 5 min. La reacción se agitó a ta durante 1 h, con seguimiento mediante LCMS. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La reacción se extrajo con una solución saturada de $NaHCO_3$, seguido por agua y salmuera. El combinado de fases orgánicas se secó con $MgSO_4$, los sólidos se eliminaron mediante filtración y a continuación el disolvente se eliminó a presión reducida. El material bruto se eluyó a través de un lecho de sílice para eliminar las sales en exceso. Se eliminó el disolvente, y el producto se recrystalizó a partir de acetato de etilo y hexano para dar como resultado es dipéptido metil éster (23,5 g, 81 %) en forma de un sólido cristalino de color amarillo. RMN^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98, (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,62 (m, 1H), 5,54 (m, 1H), 5,27 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,81 - 4,71 (bs, 2H), 4,49 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 10 Hz, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 1,63 - 1,50 (m, 10H) 1,26 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,07 (s, 9H). LC/MS: 668 ($M^+ + 1$).

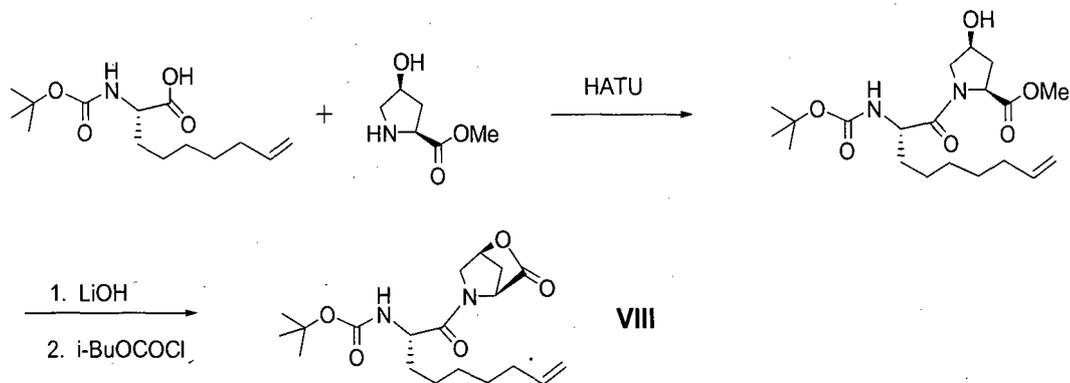


Etapa 3. A una solución del metil éster (21,0 g, 31.5 mmol) en THF (300 ml) y metanol (15 ml) se añadió polvo de hidróxido de litio (4,5 g, 187 mmol) en agua (150 ml). La reacción se agitó a ta durante la noche. Se eliminaron los disolventes orgánicos a presión reducida y se ajustaron a pH 2 - 3 con HCl al 10% en agua. La solución se extrajo con acetato de etilo, (2 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, que se eliminó mediante filtración, y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar como resultado el ácido dipéptido carboxílico **VII** (19,3 g 94 %) como un sólido de color amarillo. RMN^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,80 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,19 - 4,04 (bs, 6H), 2,96 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 1,62-1,50 (bs, 8H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,05 (s, 9H). LC/MS: 655 ($M^+ + 1$).

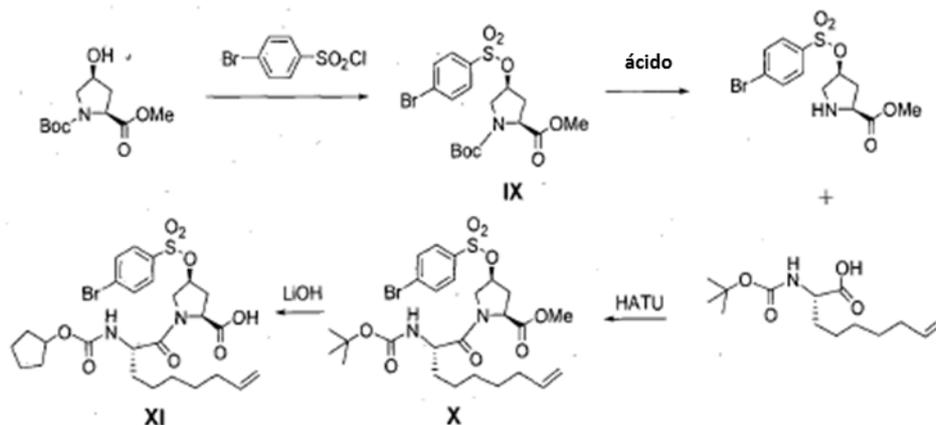
5. Preparación de intermedios dipeptídicos:

Se muestra la síntesis de los intermedios dipeptídicos en el Esquema 4 y el Esquema 5.

5 Esquema 4



Esquema 5



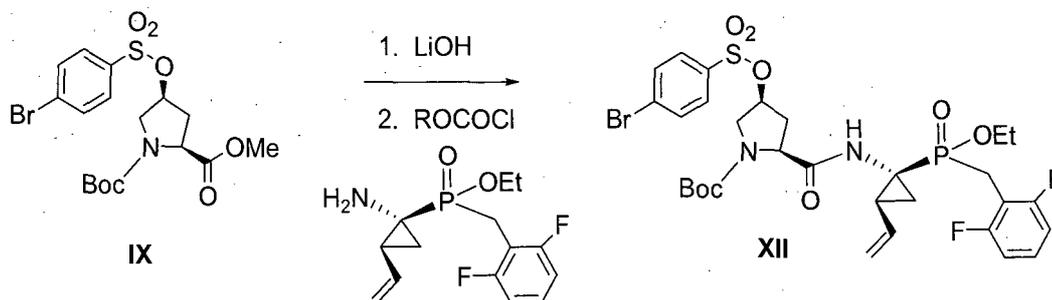
10 Amina (7,00 g, 28,55 mmol) y DABCO (5,13 g, 45,94 mmol) se disolvieron en tolueno (30 ml). Se añadió una solución en tolueno (11 ml) de cloruro de brosilto (10,22 g 40,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a ta. La reacción se diluyó con EtOAc (210 ml) y se añadió HCl 0,5 N (200 ml). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La combinación de capas orgánicas se lavó con salmuera (200 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía combi-flash para dar 12,23 g del intermedio IX con un rendimiento del 92%.

20 A una solución de x (12,8 g, 20,7 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (50 ml, 200 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h, se concentró, se secó a vacío durante 20 minutos, y a continuación se disolvió en CH₃CN (50 ml). Se añadió NaHCO₃ saturado en H₂O (50 ml) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió ciclopentilcloroformiato preparado recientemente en THF (50 ml). La reacción se completó en 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc. La mezcla se llevó hasta pH = 2 con HCl 1 N y se separaron las dos capas. La combinación de fases orgánicas se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para dar el producto bruto (3,18 g).

25 El éster bruto (3,18 g, 5,07 mmol) se disolvió en THF (25 ml), H₂O (25 ml), y a continuación MeOH (6 ml) y LiOH (660 mg, 25,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y se diluyó con EtOAc. La mezcla de reacción se acidificó a pH 2 con HCl 1 N y se separaron las dos capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). La combinación de capas orgánicas se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se concentró y se secó a vacío para dar 3,09 g de ácido XI.

La prolina debería acoplarse a fosfinato para proporcionar el dipéptido como se muestra en el Esquema 6.

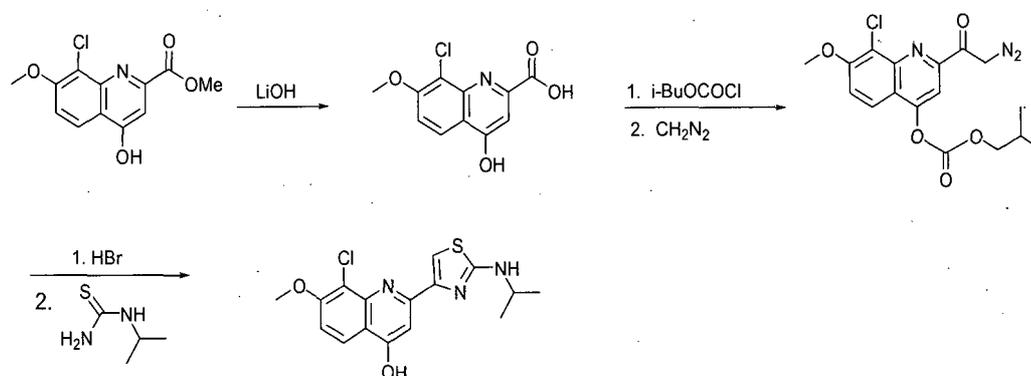
Esquema 6



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

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

Esquema 7



10 **Ácido 8-cloro-4-hidroxi-7-metoxiquinolina-2-carboxílico:** A una solución de metil 8-cloro-4-hidroxi-7-metoxiquinolina-2-carboxilato (36,5 g, 0,145 mol) en una mezcla de 1:1 de MeOH: THF (160 ml total) se añadió una solución de LiOH (30,5 g, 0,725 mol) en H₂O (80 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora cuando el análisis de LCMS mostró una conversión completa del ácido carboxílico. La reacción transcurrió mediante la eliminación de los compuestos volátiles y ajustando el pH de la solución a 6 utilizando una solución acuosa de HCl 6 N. El residuo gomoso resultante se filtró y secó en el liofilizador durante 2 días para proporcionar 34,4 g (99,6 %) del producto como un sólido de color blanco. El MS (*m/z*) 253,9 [M⁺H].

15 **Carbonato de 2-(2-diazo-1-oxo)-8-cloro-7-metoxiquinolin-4-il isobutilo:** A una solución de ácido 8-cloro-4-hidroxi-7-metoxiquinolina-2-carboxílico (10,2 g, 0,04 mol) en THF (400 ml) se añadió trietilamina (12,3 ml, 0,088 mol) y clorocarbonato de *t*-butilo (11,6 ml, 0,088 mol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora cuando el análisis de LCMS demostró el agotamiento de la reacción para proporcionar el anhídrido mixto deseado. El MS (*m/z*) 454,0 [M⁺H].

20 A la mezcla de reacción del anhídrido se añadió una solución de 1 M de diazometano (121 ml, 0,121 moles) en dietil éter mediante un embudo plástico a las 0 °C. Se dejó agitar esta mezcla calentando a la vez a temperatura ambiente durante 2 horas más. El análisis de la mezcla mediante LCMS demostró el agotamiento de la reacción. Se eliminó el septo y la reacción se agitó durante 20 minutos más antes de la eliminación del disolvente. El residuo que dio como resultado se secó adicionalmente a vacío y se llevó a la siguiente etapa El MS (*m/z*) 377,9 [M⁺H].

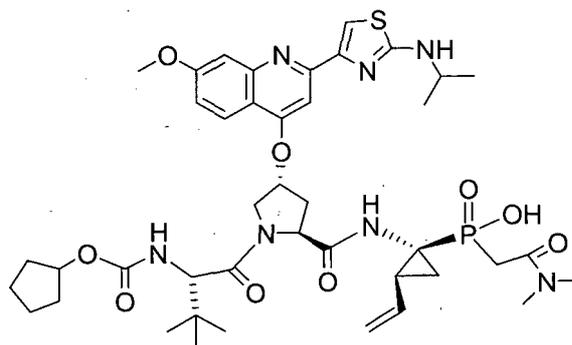
25 **Preparación de diazometano a partir de MNNG:** A una solución acuosa de 130 ml de KOH al 40 % y 130 ml de dietil éter en hielo se añadió una suspensión de *N*-metil-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidina (18 g, 0,121 mol) durante 15 minutos. La mezcla se agitó en hielo durante 15 minutos más cuando no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

30 **8-cloro-2-(2-(isopropilamino)thiazol-4-il)-7-metoxiquinolin-4-ol:** A una solución enfriada de carbonato de carbonato de 2-(2-diazo-1-oxo)-8-cloro-7-metoxiquinolin-4-il isobutilo (15,2 g, 0,040 mol) a 0 °C en THF (268 ml) se añadió HBr al 48 % (23 ml, 0,201 mol) lentamente durante 15 minutos. La solución se agitó a 0 °C durante 40 minutos cuando el análisis de LCMS demostró una reacción completa. La reacción se desarrolló mediante la adición de una solución acuosa de NaOH 1 N (180 ml) a 0 °C para ajustar el pH de la capa acuosa a 9. Las capas se separaron y la capa

acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron con MgSO₄. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar 17,7 g de un sólido de color amarillo. El MS (*m/z*) 431,9 [M⁺H].

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

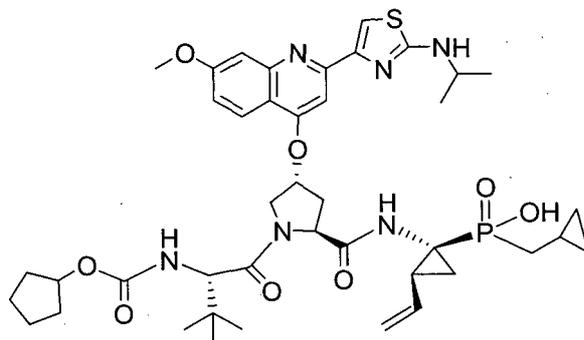
Ejemplo 11: Preparación del Compuesto 11.



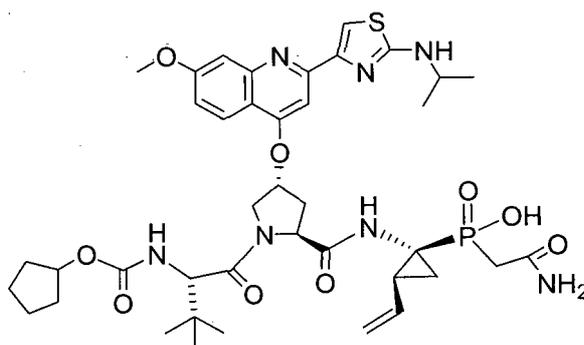
15 Una solución del ácido fosforoso **IV** (499 mg, 1,61 mmol), base de Hunig (794 μl, 3,88 mmol), y clorotrimetilsilano (590 μl, 3,57 mmol) en CH₂Cl₂ (7,5 ml) se agitó a t.a. durante 30 minutos antes de que se añadiera el 2-bromoacetato de etilo (395 μl, 3,65 mmol). La solución se calentó a 40 °C durante 7,5 h. La solución se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y a continuación se lavó con H₂O (30 ml x 2). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando hexano:acetato de etilo como eluyente para obtener éster de etilo del ácido [(1-benciloxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-etoxi-fosfinoil]-acético (344 mg, 54 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,34 (s, 5H), 6,04 (m, 0,39H), 5,91 (m, 0,53H), 5,72 (d, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,09 (m, 3H), 4,18 (m, 4H), 3,04 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,25 (m, 6H). ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃) δ 43,406, 42,646, 39,087.

20 Se añadió una solución del éster de etilo del ácido [(1-benciloxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-etoxi-fosfinoil]-acético (352 mg, 0,89 mmol) en THF (3 ml) se agitó a 0 °C como NaOH 1 N (980 μl, 0,98 mmol). La solución se agitó durante la noche a t.a. y a continuación se concentró, se diluyó con H₂O (10 ml) y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó con HCl 1 N (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los extractos orgánicos se lavaron con H₂O, se secó (MgSO₄) y se concentró para dar como resultado [(1-benciloxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-etoxi-fosfinoil]-acético (224 mg, 69 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,34 (s, 5H), 5,91 (m, 2H), 5,20 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,25 (m, 3H). ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃) δ 45,109, 41,119, 40,965, 39,514.

35 Una solución del ácido (224 mg, 0,61 mmol), cloruro de dimetilamonio (125 mg, 1,53 mmol), HATU (697 mg, 1,83 mmol) y N-metilmorfolina (600 μl, 5,46 mmol) se agitó en DMF (3 ml) a t.a. durante 2,5 h. La solución se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y se lavó con H₂O (2 x 30 ml) y salmuera. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (30 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se trituró con CH₂Cl₂ (10 ml) y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se trató con CH₂Cl₂ y a continuación se filtró. El producto deseado (240 mg, 99 %) se aisló mediante cromatografía en columna utilizando hexano:acetato de etilo como eluyente. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,33 (s, 5H), 6,38 (s, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,04 (m, 4H), 4,23 (m, 2H), 3,18 (s, 1,08H), 3,09 (s, 1,62H), 2,88 (s, 1,08H), 2,81 (s, 1,62H), 2,38 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,23 (m, 3H). ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃) δ 46,664, 45,538, 42,765, 42,417. La desprotección y el acoplamiento con el intermedio **VII** proporcionaron **11**. LC/MS = 868 (M⁺+1).

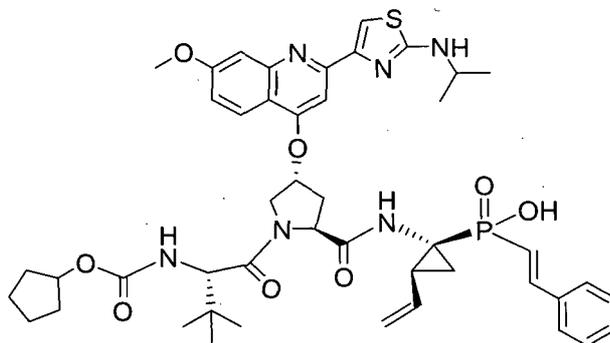
Ejemplo 13: Preparación del Compuesto 13.

5 Los ejemplos **13** a **15** se prepararon mediante el mismo método como el ejemplo **12**. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,26 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,32 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,80 (br, 1H), 5,36 (m, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,04 (m, 4H), 2,66 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,65 (m, 13H) 1,38 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,04 (s, 9H). ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD): δ 33,642. LC/MS = 837 ($\text{M}^+ + 1$).

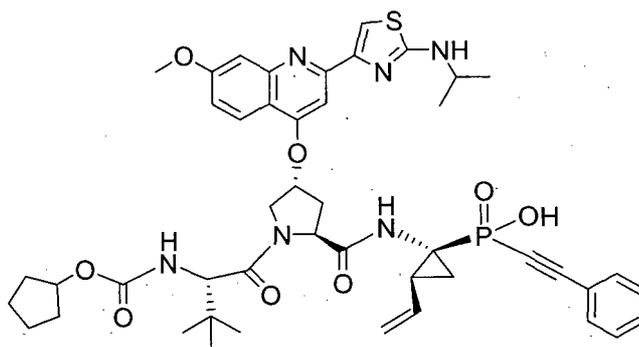
Ejemplo 15: Preparación del Compuesto 15.

15 El ácido [(1-Benciloxycarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-etoxi-fosfinoil]-acético del ejemplo **11** (340 mg, 0,92 mmol) se suspendió en 5 ml de DMF. HATU (1,04 g, 2,76 mmol), cloruro de amonio (123 mg, 2,32 mmol), seguido por NMM (910 μl , 8,28 mmol). Después de 2 horas, la reacción se concentró y se repartió con EtOAc y H_2O . La capa acuosa se extrajo 3X con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El producto, éster de etilo del ácido (1-benciloxycarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-carbamoilmetil-fosfínico como un aceite marrón (214 mg, 64 %) se usó como un producto bruto.

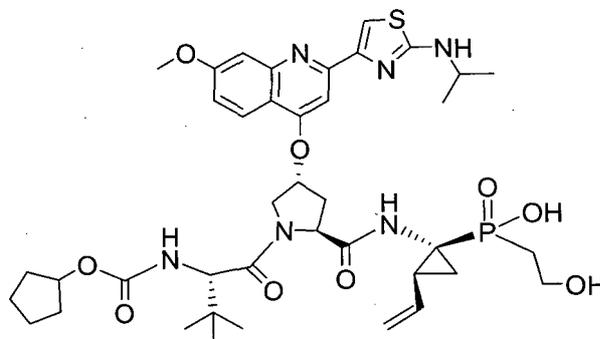
20 El éster etílico del ácido (1-benciloxycarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-carbamoilmetil-fosfínico bruto (107 mg, 0,29 mmol) se suspendió en 1 ml de CH_3CN y se enfrió a 0 $^\circ\text{C}$. Se añadió yodotrimetilsililo (TMSI) (208 μl , 1,46 mmol) y la solución se calentó a ta. Tras 45 minutos, la solución se enfrió de nuevo a 0 $^\circ\text{C}$ y se añadieron trietilamina (1 ml, 7,33 mmol) en 2 ml de MeOH. La solución se calentó a ta y se agitó durante 20 minutos más. La solución se concentró, se sometió 2X a destilación azeotrópica con tolueno y se puso a alto vacío durante 30 minutos. El residuo se acopló con **VII** (94 mg, 0,14 mmol), HATU (133 mg, 0,35 mmol) y NMM (77 μl , 0,70 mmol). La mezcla se purificó mediante HPLC de Gilson para obtener **15** (15,4 mg, 13 %) como un sólido de color amarillo. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,33 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,22 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 5,13 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,63 (m, 2H), 4,45 (s a, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 30 2,15 (m, 1H), 1,62 (m, 6H), 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H). ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD): δ 37,283.

Ejemplo 21: Preparación del Compuesto 21.

5 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,40 (m, 4H), 6,57 (m, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,68 (s a, 1H), 5,27 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,10 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,44 (s a, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,04 (m, 4H), 3,31 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,72-1,40 (m, 8H), 1,38 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,03 (m, 9H). ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD): δ 33,372. LC/MS = 885 ($\text{M}^+ + 1$).

10 Ejemplo 22: Preparación del Compuesto 22.

15 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,2-7,5 (m, 4H), 6,05 (dt, $J = 9,6, 17,1$ Hz), 5,71 (s, 1H), 5,27 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 5,09 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,7 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,6 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,06-4,2 (ma, 3H), 4,04 (s, 3H), 2,74 (dd, $J = 7,8, 13,8$ Hz, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,36-1,9 (ma, 10H), 1,33 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,04 (s, 9H). RMN ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD) δ 10,2. LC/MS = 883 ($\text{M}^+ + 1$).

20 Ejemplo 24: Preparación del Compuesto 24.

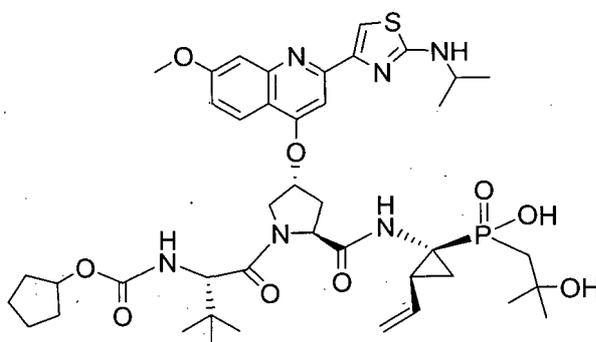
25 Una suspensión de borohidruro de sodio (82 mg, 2,17 mmol) y éster de etilo del ácido [(1-Benciloxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-etoxi-fosfinoil]-acético del ejemplo **91** (344 mg, 0,87 mmol) en THF (3,5 ml) se agitó a 50 °C como MeOH (710 μl) se añadió gota a gota durante 20 minutos. Después de 20 minutos a 50 °C, la reacción se concentró y el residuo resultante se lavó en acetato de etilo (15 ml) con H_2O y salmuera. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron para dar como resultado el alcohol (282 mg, 91,8 %). El producto se utilizó sin purificación adicional. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,35 (s, 5H), 5,99 (m, 1H), 5,64 (d, 1H), 5,38 (dd, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,91 (m,

2H), 2,96 (s a, 1H), 2,18 (m, 3H), 1,76 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,26 (m, 3H). ^{31}P (121,4 MHz, CDCl_3) δ 52,755, 49,793.

El alcohol (112 mg, 0,32 mmol) se suspendió en 1 ml de CH_3CN y se enfrió a 0°C . Se añadió yodotrimetilsilano (225 μl , 1,58 mmol) y la solución se calentó a ta. Tras 45 minutos, la solución se enfrió de nuevo a 0°C y se añadieron trietilamina (1 ml, 7,33 mmol) y 2 ml de MeOH a la reacción. La reacción se calentó a ta y se agitó durante 20 minutos más. La reacción se concentró, se sometió 2X a destilación azeotrópica con tolueno y se puso a alto vacío durante 30 minutos. El sólido (104 mg, 0,16 mmol) se suspendió en 1 ml de DMF. Se añadieron HATU (152 mg, 0,40 mmol), **VII** (61 mg, 0,32 mmol), y NMM (88 μl , 0,80 mmol). La solución se agitó durante toda la noche a ta. La mezcla se purificó mediante HPLC en fase inversa para obtener **24** (33,3 mg, 25 %) como un sólido de color amarillo.

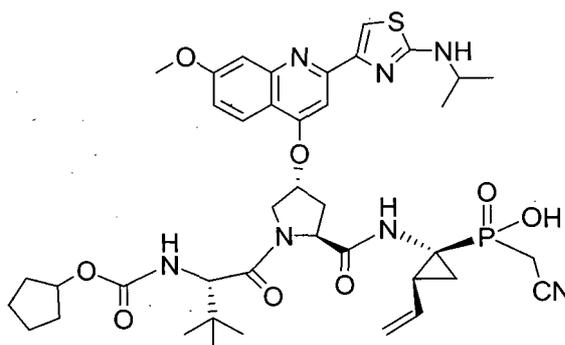
RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,33 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,22 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 5,13 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,63 (m, 2H), 4,45 (s a, 1H), 4,20 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,83 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,50 (m, 6H) 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H). ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD): δ 45,011.

Ejemplo 25: Preparación del Compuesto 25.



RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,32 (dd, $J = 3, 9,3$ Hz), 6,00 (dt, $J = 10,2, 16,5$ Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,27 (d, $J = 15,6$ Hz), 5,10 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4,64 (m, 2H), 4,44 (1H), 4,17 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,76 (dd, $J = 6,6, 13,5$ Hz, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,37-1,65 (ma, 16H), 1,34 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,05 (s, 9H). RMN ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD) δ 45,7. LC/MS = 854,7 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 26: Preparación del Compuesto 26.



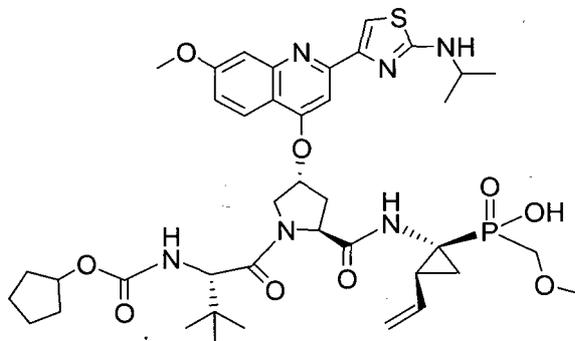
Se disolvió el Intermedio **IV** (467 mg, 1,5 mmol) en 5,0 ml de DCM anhidro. Se añadieron DIEA (523 μl , 3,0 mmol) y 381 μl (3,0 mmol) de TMSCl secuencialmente y la reacción se agitó a continuación a ta durante 5 min y a continuación se añadieron DIEA (523 μl , 3,0 mmol) y 209 μl (3,0 mmol) de bromoacetronitrilo. La reacción se calentó a 40°C y se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se concentraron para eliminar el DCM. La fase orgánica se lavó a continuación con una solución saturada de NH_4Cl , agua, y salmuera. La fase orgánica se secó con MgSO_4 . La concentración del filtrado a partir de la eliminación de la filtración a vacío del MgSO_4 dio como resultado un aceite naranja a partir del cual se aisló el producto mediante cromatografía en columna (SiO_2 , acetato de etilo puro) como un aceite transparente (190 mg, 37 %). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (s, 5H), 5,81 (m, 1H), 5,60-5,26 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,23 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,85-1,70 (m, 1H), 1,65-1,47 (m, 1H), 1,35 (m, 3H). RMN ^{31}P (121,4 MHz, CDCl_3) δ 39,04, 36,33. LC/MS = 370 ($\text{M}^+ + 1$).

La desprotección y el acoplamiento al dipéptido **VII** como se ha descrito anteriormente proporcionó **26** (60 mg 40 %). RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,30 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,30 (d, $J = 2,1, 8,7$ Hz, 1H), 5,90 (m, 2H), 5,76 (b, 1H), 5,20 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 4,61 (m, 2H), 4,55 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,11 (s,

1H), 4,04 (s, 3H), 3,0 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,41-1,78 (m, 8H), 1,34 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,04 (s, 9H). RMN ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD) δ 24,48. LC/MS = 822 (M⁺+1).

Ejemplo 27: Preparación del Compuesto 27.

5

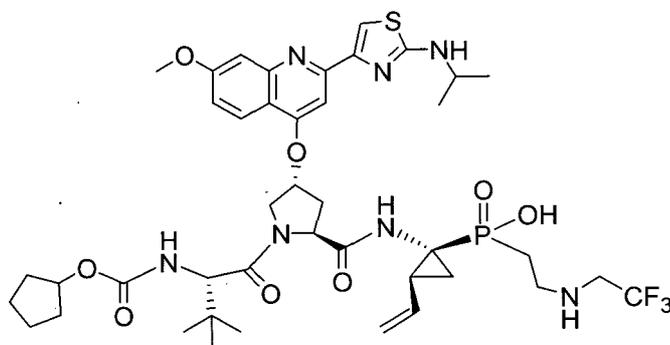


Una solución del ácido fosforoso **IV** (436 mg, 1,40 mmol), Base de Hunig (593 µl, 3,40 mmol), y clorotrimetilsilano (378 µl, 3,12 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se agitó a t.a. durante 1 h. Después de que se añadiera cloro(metoxi)metano (220 µl, 3,17 mmol), la solución se calentó a 40 °C durante 2 h. La solución se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y a continuación se lavó con H₂O (30 ml x 2). Las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (30 ml), y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando hexano:acetato de etilo como eluyente para obtener **27** (297 mg, 60 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,35 (s, 5H), 6,00 (m, 1H), 5,44 (m, 2H), 5,15 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,77 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,28 (m, 3H). ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃) δ 44,0099, 43,403, 40,648, 40,353.

La desprotección y el acoplamiento al dipéptido **VII** como se ha descrito anteriormente proporcionó **27**. LC/MS = 827 (M⁺+1). δ

20

Ejemplo 28: Preparación del Compuesto 28.



El compuesto **IV** (1,64 g, 5.³¹ mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (60 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió diisopropiletilamina (1,96 ml) y se agitó durante 15 minutos. Se añadió clorotrimetilsilano (1,40 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 1 h. Se añadió bromoacetato de etilo (2,92 ml) y la reacción se calentó a 45 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con una solución acuosa de NH₄Cl, se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna para dar 1,15 g del éster de etilo del ácido [(1-Benciloxi-carbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-etoxi-fosfinoil]-acético con un rendimiento del 55 %.

30

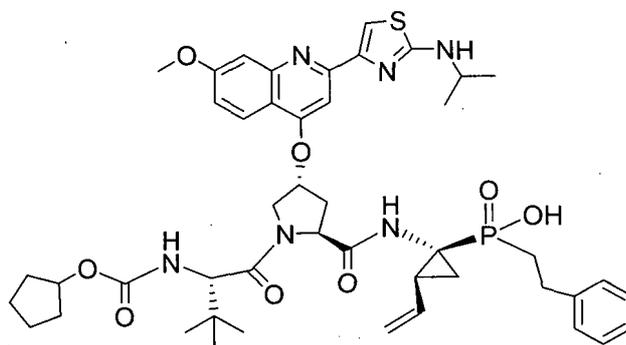
A una solución del (679 mg, 1,72 mmol) en tolueno (25 ml) a -78 °C se añadió 1.0 M DIBAL en CH₂Cl₂ (6,6 ml, 6,6 mmol) y se agitó durante 2 h. La mezcla se vertió en HCl 6 N frío en hielo (100 ml), se extrajo con EtOAc, y se concentró. El residuo se volvió a disolver en CH₂Cl₂, se eliminó el material insoluble mediante filtración a través de celite, y el filtrado se concentró para dar un aceite incoloro. El aceite se disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml) y a continuación se añadieron secuencialmente AcOH (0,52 ml), trifluoroetilamina (260 mg), y triacetoxiborohidruro de sodio (730 mg). La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. La reacción se repartió entre CH₂Cl₂ y una solución saturada acuosa de NaHCO₃. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna para dar 310 mg del fosfinato como un aceite.

40

A una solución de fosfinato en CH₃CN (1 ml) a 0 °C se añadió yodotrimetilsilano (0,03 ml). La mezcla de reacción se calentó a t.a, se agitó durante 0,5 h, y se enfrió a 0 °C. Se añadió trietilamina (0,2 ml) seguido por MeOH (2 ml) y se calentó la reacción a t.a. La mezcla se concentró a se secó a vacío para dar 23 mg de la amina como un producto bruto.

Se disolvió el ácido VII (35 mg) en DMF (0,8 ml). Se añadió HATU (30 mg) y se enfrió la mezcla a 0 °C. DIPEA (0,04 ml) se añadió y la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. Se añadió una solución de la amina en CH₂Cl₂ (2 ml) y se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó rápidamente con H₂O y se eliminó el CH₂Cl₂ a vacío. El residuo no volátil se purificó mediante HPLC para dar 19.9 mg del compuesto **28**. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,28 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,30 (dd, J = 2,4, 9,0 Hz, 1H), 5,97 (m, 1H), 5,79 (sa, 1H), 5,23 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,46 (sa, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,90-4,10 (m, 6H), 3,55 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,12 (m, 3H), 1,4-1,7 (m, 10H), 1,34 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 0,95 H) -1,15 (sa, 9H).

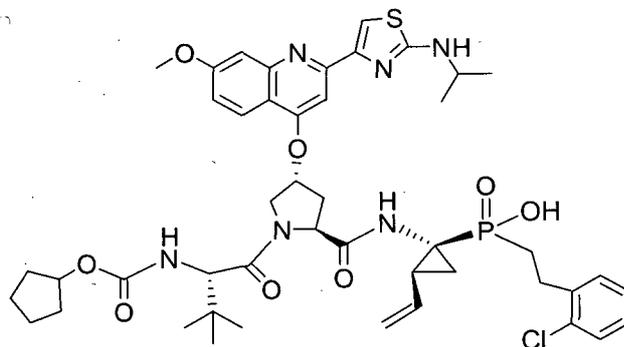
Ejemplo 29: Preparación del Compuesto 29.



Se enfrió una solución del Compuesto IV (149 mg, 0,482 mmol) en THF (2,41 ml) hasta -40 °C. Se añadió a la solución una solución de NaHMDS 1 M en THF (0,578 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y a continuación se añadió 2-bromoetilbenceno (107 mg, 0,578 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 horas más hasta que se consumieron todos los materiales de partida como se ha determinado mediante LCMS. La reacción se elaboró mediante la eliminación del disolvente a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución acuosa de NH₄Cl. La capa orgánica se secó y el producto se purificó usando cromatografía en gel de sílice para proporcionar 74 mg del producto como un aceite transparente. El MS (m/z) 436,1 [M⁺Na].

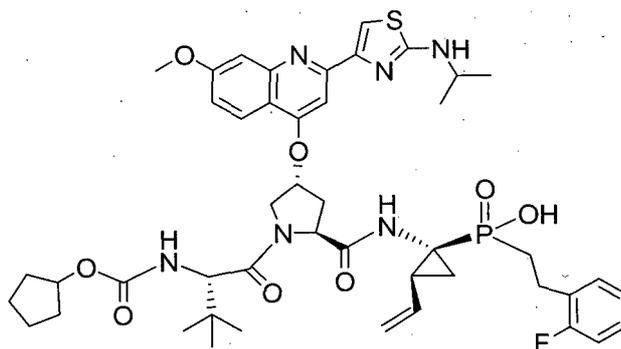
A una solución del bencil (1S,2S)-1-((S)-etoxi-(fenetil)fosforil)-2-vinilciclopropilcarbamato (72 mg, 0,174 mmol) en acetonitrilo seco (1,74 ml) se le añadió TMSI (0,124 ml, 0,87 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora hasta que el análisis mediante LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla se inactivó rápidamente mediante la adición de TEA (0,243 ml, 1,74 mmol) seguido por MeOH (10 ml). El residuo se secó y se utilizó sin purificación adicional. El MS (m/z) 252,3 [MH⁺], 274,1 [M⁺Na].

Una solución del ácido (S)-((1S,2S)-1-amino-2-vinilciclopropil)(fenetil)fosfínico (43 mg, 0,171 mmol), ácido carboxílico VII (112 mg, 0,171 mmol) en una solución 1:1 de DMF y CH₂Cl₂ (1,7 ml) se agitó con HATU (98 mg, 0,256 mmol) y DIEA (0,119 ml, 0,685 mmol) durante 1 hora hasta que se completó la reacción. El producto se purificó mediante HPLC en fase inversa (ACN, TFA al 0,05 %-H₂O, TFA al 0,05%) para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,27 (d, 1H, J = 9 Hz), 8,16 (s, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,30 (d, 1H, J = 11 Hz), 7,27-7,22 (m, 5H), 6,01 (dt, 1H, J = 17, 10 Hz), 5,75 (s a, 1H), 5,28 (d, 1H, J = 17 Hz), 5,11 (d, 1H, J = 11 Hz), 4,68-4,58 (m, 2H), 4,44 (s a, 1H), 4,22-4,10 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,05-2,83 (m, 2H), 2,82-2,70 (m, 1H), 2,48-2,37 (m, 1H), 2,18-2,03 (m, 3H), 1,68-1,40 (m, 10 H), 1,33 (d, 6H, J = 6 Hz), 0,99 (s, 9H); ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD) δ 47,2; El MS (m/z) 887,4 [MH⁺].

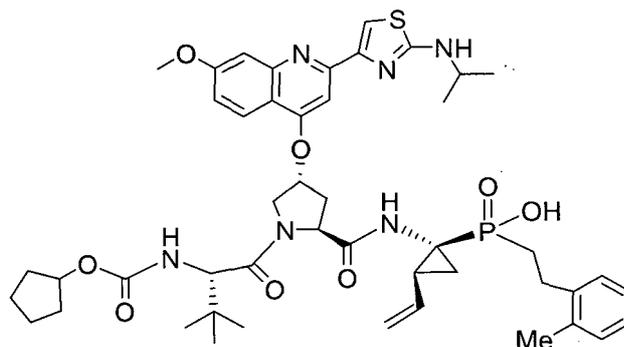
Ejemplo 30: Preparación del Compuesto 30.

5 Los ejemplos **30** a **33** se prepararon mediante el mismo método que el ejemplo **29**.

La HPLC preparativa en fase invertida dio como resultado el compuesto **30** (10 mg, 33 %), un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,27 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,23 (m, 2H) 6,00 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,27 (m, 1H), 5,10 (m, 1H) 4,64 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,16 (m, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,10 (m, 3H), 1,60 (m, 8H) 1,34 (m, 6H), 1,02 (s, 9H). ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 44,597. LC (análisis de 6 minutos, t.r. = 3,82 min) MS (921,6, M+1).

Ejemplo 31: Preparación del Compuesto 31.

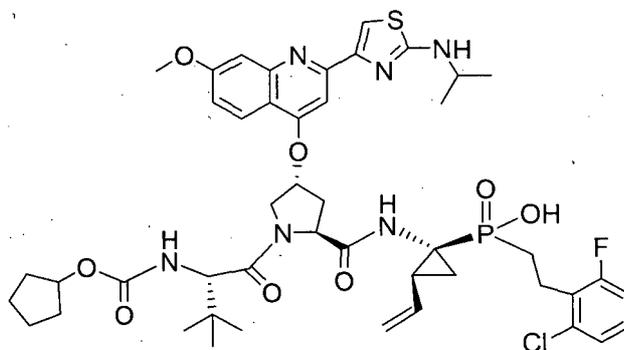
15 La purificación mediante HPLC preparativa en fase invertida dio como resultado el compuesto **31** (23 mg, 47 %) como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,22 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,25 (m, 3H), 6,99 (m, 2H) 5,98 (m, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,21 (m, 1H), 5,05 (m, 1H) 4,58 (m, 2H), 4,40 (s, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,91 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,08 (m, 3H), 1,50 (m, 8H) 1,29 (m, 6H), 0,93 (s, 9H). ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 44,896. LC (análisis de 6 minutos, t.r. = 3,70 min) MS (905,5, M+1).

Ejemplo 32: Preparación del Compuesto 32.

25 La purificación mediante HPLC preparativa en fase invertida dio como resultado el compuesto **32** (85 mg, 65 %) como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,215 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,69 (s,

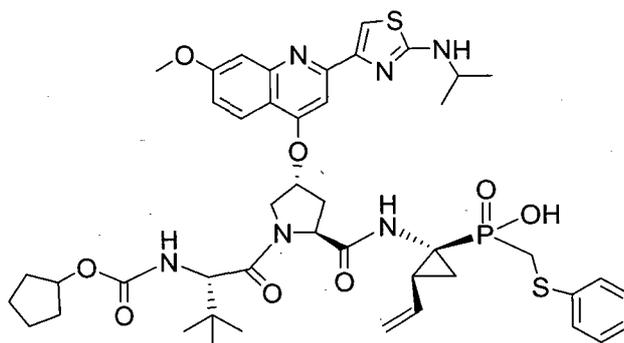
1H), 7,25 (m, 2H), 7,025 (m, 4H) 5,95 (m, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,22 (m, 1H), 5,06 (m, 1H) 4,59 (m, 2H), 4,40 (s, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,10 (m, 3H), 1,50 (m, 8H) 1,29 (m, 6H), 0,93 (s, 9H). ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 45,420. LC (análisis de 6 minutos, t.r. = 3,77 min) MS (902,6, M+1).

5 **Ejemplo 33: Preparación del Compuesto 33.**



10 La purificación mediante HPLC preparativa en fase invertida dio como resultado el compuesto **33** (70 mg, 55 %) como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,25 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,04 (m, 1H) 5,95 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,10 (m, 1H) 4,60 (m, 2H), 4,40 (s, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,09 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,10 (m, 3H), 1,50 (m, 8H) 1,33 (m, 6H), 0,97 (s, 9H). ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 44,588. LC (análisis de 6 minutos, t.r. = 4,22 min) MS (940,3, M+1).

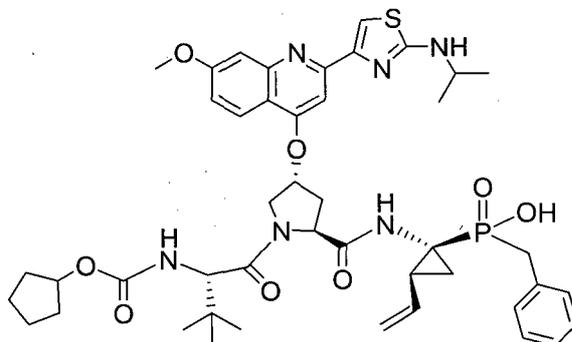
15 **Ejemplo 34: Preparación del Compuesto 34.**



20 El intermedio **IV** (1,08 g, 3,5 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (40 ml) y se enfrió a 0 °C. Diisopropiletilamina (950 mg, 7,35 mmol) y se agitó durante 15 minutos. Clorotrimetilsilano (800 mg, 7,35 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 1 h. Se añadió clorometilsulfanil-benceno (2,77 g, 17 mmol) y la reacción se calentó a 45 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con una solución acuosa de NH₄Cl, se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía combi-flash para obtener 222 mg de fosfinato.

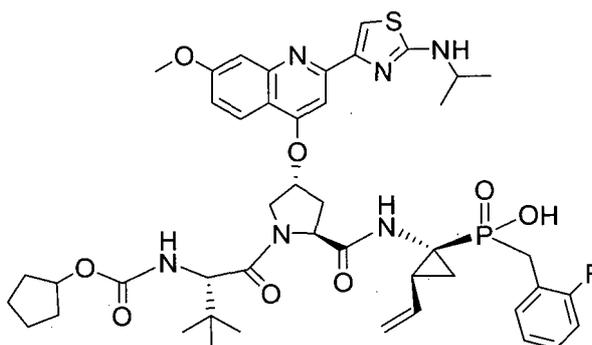
25 A una solución del fosfinato obtenido anteriormente (222 mg, 0,52 mmol) en CH₃CN (1 ml) a 0 °C se añadió yodotrimetilsilano (0,36 ml, 2,58 mmol). La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 30 minutos y a continuación se enfrió a 0 °C. Se añadieron 2,6-lutidina (0,3 ml) y MeOH (0,6 ml) y se agitó durante 10 minutos. El disolvente se concentró, y el residuo se evaporó simultáneamente con tolueno (5 ml), y se secó a vacío durante 20 minutos para obtener la amina bruta. El acoplamiento con el ácido **VII** (168 mg, 0,26 mmol) proporcionó 150 mg de compuesto **34**. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,27 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,15 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,28 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 5,11 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H); 4,63 (m, 2H), 4,48 (s, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,70-1,40 (m, 8H), 1,30 (m, 6H), 0,97 (s, ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃) δ 39,174. LC/MS = 905,20 (M⁺+1).

35

Ejemplo 35: Preparación del Compuesto 35.

5 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,29 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,17-7,34 (ma, 6H), 5,96 (dt, J = 9,9, 17,1 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,27 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,69 (m, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,07-4,2 (ma, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,29 (d, J = 15,6 Hz, 2H), 2,78 (dd, J = 7,5, 14,1 Hz, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,38-1,7 (ma, 10H), 1,34 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,02 (s, 9H). RMN ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD) δ 43,3. LC/MS = 872,7 (M⁺+1), 894,5 (M⁺+Na).

10

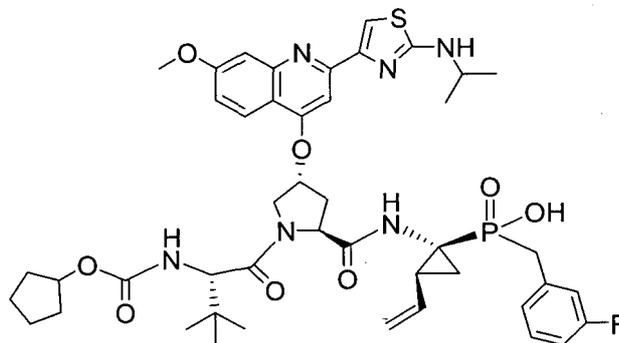
Ejemplo 36: Preparación del Compuesto 36.

15 El ácido fosforoso **IV** (409 mg, 1,32 mmol) se suspendió en 2,5 ml de CDCl₃. El aire se eliminó del matraz de reacción mediante vacío y se sustituyó con N₂. Se añadió base de Hunig (552 μl, 3,16 mmol) seguido por clorotrimetilsililo (368 μl, 2,90 mmol). Tras 5 minutos, 1-(bromometil)-2-fluorobenceno (334 μl, 2,77 mmol) se añadió a lo anterior y la solución se calentó a 40 °C. Después de 4 horas, la reacción se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y H₂O y se lavó con H₂O. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó
20 usando un sistema de cromatografía CombiFlash usando un gradiente de 50 % EtOAc/Hex a 100 % EtOAc para obtener éster etílico del ácido (1-benciloxycarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-(2-fluoro-bencil)-fosfínico (142,8 mg, 26 %) en forma de un aceite de color marrón. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 87,29-7,48 (m, 6H), 7,16-7,29 (m, 1H), 7,16-6,98 (m, 2H), 6,06 (dt, 0,4H, J = 17,1 y 10,2 Hz), 5,76 (dt, 0,6H, J = 17,1 y 9,9 Hz), 5,28-5,41 (m, 0,6H), 4,96-5,22 (m, 3,8H), 4,90 (d, 0,6H, J = 9,9 Hz), 3,9-4,17 (m, 2H), 3,05-3,53 (m, 2H), 2,11-2,26 (m, 0,4H), 1,91-2,05 (m, 0,6H), 1,70-1,82 (m, 1,4H), 1,50-1,60 (m, 0,6H), 1,05-1,32 (m, 4H). ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃): 846,333, (0,4P), 49,339 (0,6P). ¹⁹F (121,4 MHz, CDCl₃): 8-112,931 (0,6F), -118,³¹5, 0,4F).

25

El residuo (142,8 mg, 0,34 mmol) se suspendió en 1 ml de CH₃CN y se enfrió a 0 °C. Se añadió yodotrimetilsililo (TMSI) (243 μl, 1,71 mmol) y la solución se calentó a ta. Tras 45 minutos, la solución se enfrió de nuevo a 0 °C y se
30 añadieron trietilamina (1 ml, 7,33 mmol) en 2 ml de MeOH. La solución se calentó a ta y se agitó durante 20 minutos más. La solución se concentró, se sometió 2X a destilación azeotrópica con tolueno y se puso a alto vacío durante 30 minutos. El producto bruto se acopló con el ácido **VII** (148 mg, 0,23 mmol), Se añadieron HATU (218 mg, 0,58 mmol) y NMM (126 μl, 1,15 mmol) para obtener **36** (122 mg, 60 %) como un sólido de color amarillo después de la purificación mediante HPLC de Gilson. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): 88,30 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 5,95 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,35 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 5,15 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,45 (s a, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,62 (m, 6H), 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H). ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): 842,259.

35

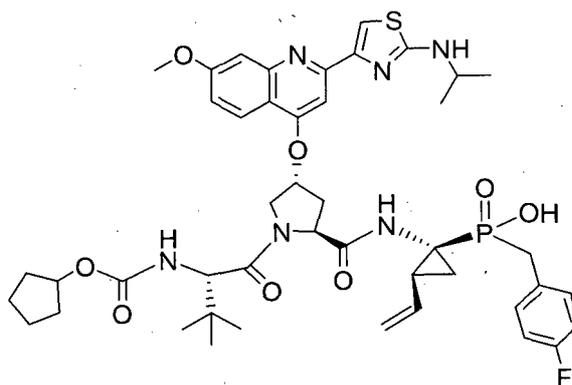
Ejemplo 37: Preparación del Compuesto 37.

5 El ácido fosforoso **IV** (350 mg, 1,13 mmol) se suspendió en 2,5 ml de CDCl_3 . El aire se eliminó del matraz de reacción mediante vacío y se substituyó con N_2 . Se añadió base de Hunig (472 μl , 2,71 mmol) seguido por clorotrimetilsililo (315 μl , 2,48 mmol). Tras 5 minutos, 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (449 mg, 2,37) en 500 μl de CDCl_3 se añadió a lo anterior y la solución se calentó a 40 $^\circ\text{C}$. Después de 4 horas, la reacción se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y H_2O y se lavó con H_2O . El extracto orgánico se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó usando un sistema de cromatografía CombiFlash usando un gradiente de 50 % EtOAc/Hex a 100 % EtOAc para obtener éster etílico del ácido (1-benciloxycarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-(3-fluoro-bencil)-fosfínico (110 mg, 23 %) en forma de un aceite de color marrón.

15 El residuo (110 mg, 0,26 mmol) se suspendió en 1 ml de CH_3CN y se enfrió a 0 $^\circ\text{C}$. Yodotrimetilsililo (TMSI) (187 ml, 1,31 mmol) y la solución se calentó a ta. Tras 45 minutos, la solución se enfrió de nuevo a 0 $^\circ\text{C}$ y se añadieron trietilamina (1 ml, 7,33 mmol) en 2 ml de MeOH. La solución se calentó a ta y se agitó durante 20 minutos más. La solución se concentró, se sometió 2X a destilación azeotrópica con tolueno y se puso a alto vacío durante 30 minutos. El acoplamiento con **VII** proporcionó el compuesto **37** (86,5 mg, 57 %) como un sólido de color amarillo. RMN^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,30 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,98 (t, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,22 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 5,13 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,42 (s a, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,62 (m, 6H), 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H). ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD): δ 42,855.

Ejemplo 38: Preparación del Compuesto 38.

25

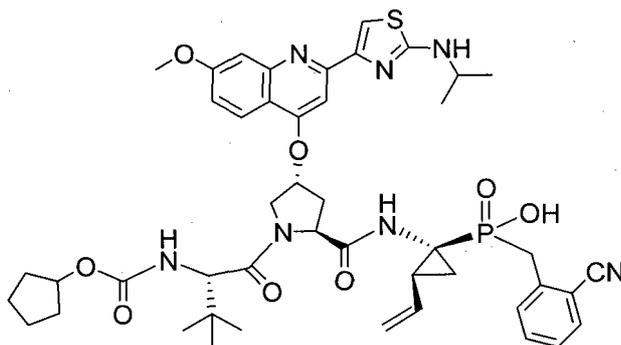


30 El ácido fosforoso **IV** (404 mg, 1,30 mmol) se suspendió en 2,5 ml de CDCl_3 . El aire se eliminó del matraz de reacción mediante vacío y se substituyó con N_2 . Se añadió base de Hunig (543 μl , 3,12 mmol) seguido por clorotrimetilsililo (363 μl , 2,86 mmol). Tras 5 minutos, 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (337 μl , 2,77 mmol) se añadió a lo anterior y la solución se calentó a 40 $^\circ\text{C}$. Después de 4 horas, la reacción se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y H_2O y se lavó con H_2O . El extracto orgánico se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó usando un sistema de cromatografía CombiFlash usando un gradiente de 50 % EtOAc/Hex a 100 % EtOAc para obtener éster etílico del ácido (1-benciloxycarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-(4-fluoro-bencil)-fosfínico (164 mg, 30 %) en forma de un aceite de color marrón. El producto bruto (151 mg, 0,36 mmol) se suspendió en 1 ml de CH_3CN y se enfrió a 0 $^\circ\text{C}$. Se añadió yodotrimetilsililo (TMSI) (257 μl , 1,81 mmol) y la solución se calentó a ta. Tras 45 minutos, la solución se enfrió de nuevo a 0 $^\circ\text{C}$ y se añadieron trietilamina (1 ml, 7,33 mmol) en 2 ml de MeOH. La solución se calentó a ta y se agitó durante 20 minutos más. La solución se concentró, se sometió 2X a destilación azeotrópica con tolueno y se puso a alto vacío durante 30 minutos. El ácido (1-amino-2-vinil-ciclopropil)-(4-fluoro-bencil)-fosfínico (164 mg, 30 %) sólido se utilizó directamente.

40

El ácido **VII** (157 mg, 0,24 mmol) se suspendió en 1 ml de DMF. Se añadieron HATU (228 mg, 0,60 mmol), el ácido (1-amino-2-vinil-ciclopropil)-(4-fluoro-bencil)-fosfínico (92 mg, 0,36 mmol), seguido por NMM (132 μ l, 1,20 mmol). La solución se agitó durante toda la noche a ta. La mezcla se purificó mediante HPLC de Gilson para obtener **38** (133 mg, 62 %) como un sólido de color amarillo. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,30 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,05 (t, 2H), 5,95 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,35 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 5,15 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,62 (m, 6H), 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H). ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD): δ 43,659.

Ejemplo 39: Preparación del Compuesto 39.

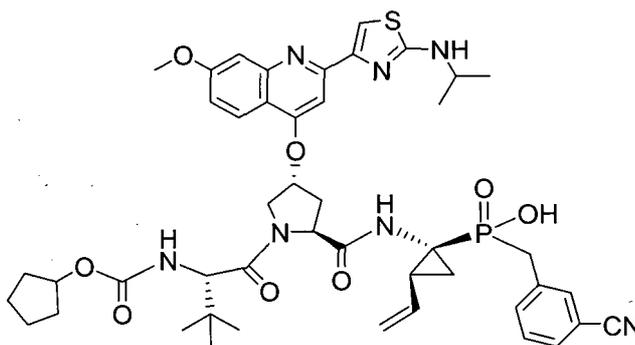


Una solución del ácido fosforoso **IV** (330 mg, 1,07 mmol) y base de Hunig (392 μ l, 2,25 mmol) en CH_2Cl_2 (9,7 ml) se agitó a 0 $^\circ\text{C}$ como clorotrimetilsililo (285 μ l, 2,25 mmol) se añadió gota a gota. La solución se calentó a ta y después de 40 minutos se añadió 2-(bromometil)benzonitrilo (461 mg, 2,35 mmol) y la solución se calentó a 40 $^\circ\text{C}$ durante 5 h. La solución se agitó a ta durante 12 h y se concentró. El residuo se repartió entre CH_2Cl_2 y NH_4Cl . La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró. El material en bruto se purificó mediante un sistema de cromatografía CombiFlash para obtener el éster etílico del ácido (1-benciloxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-(2-ciano-bencil)-fosfínico (180 mg, 40 %). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,58 (m, 4H), 7,33 (m, 5H), 6,18-5,83 (m, 1H), 5,78-5,39 (m, 1H), 5,10 (s, 3H), 4,89 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,10 (m, 3H). ^{31}P (121,4 MHz, CDCl_3) δ 43,997, 41,885 diastereómeros.

Una solución de fosfinato (180 mg, 0,42 mmol) en CH_3CN (1 ml) se agitó a 0 $^\circ\text{C}$ como yodotrimetilsililo (301 μ l, 2,12 mmol). La solución se agitó a ta y a continuación se enfrió de nuevo a 0 $^\circ\text{C}$ y se añadieron trietilamina (1 ml, 7,33 mmol) y MeOH (2 ml). La solución se calentó a ta y se agitó durante 20 minutos. La solución se concentró, se sometió (x2) a destilación azeotrópica con tolueno y se secó a alto vacío durante 30 minutos. El sólido se utilizó sin purificación adicional.

El ácido **VII** (137 mg, 0,21 mmol) se suspendió en 3 ml de DMF. Se añadieron HATU (200 mg, 0,53 mmol), la amina obtenida anteriormente (111 mg, 0,42 mmol), seguido por NMM (136 μ l, 1,05 mmol). La solución se agitó durante toda la noche a ta. La mezcla se purificó mediante HPLC de Gilson para obtener **39** (43 mg, 23 %) como un sólido de color amarillo. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 5,99 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,31 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 5,14 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,52 (s, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,07 (m, 4H), 3,62 (t, $J = 15,3$ Hz, 1H), 3,42 (t, $J = 15,6$ Hz, 1H); 2,83 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,62-1,40 (m, 10H) 1,38 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,04 (s, 9H). ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD): δ 36,642. LC/MS = 898 ($\text{M}^+ + 1$).

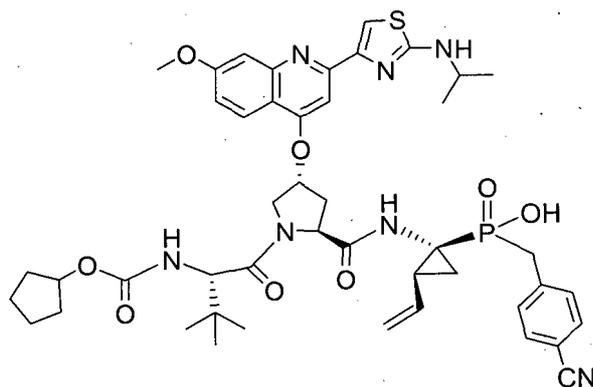
Ejemplo 40: Preparación del Compuesto 40.



El ácido fosforoso **IV** (320 mg, 1,04 mmol) se suspendió en 9,7 ml de CH₂Cl₂. La solución se enfrió a 0 °C. Se añadió base de Hunig (342 µl, 2,25 mmol) seguido por clorotrimetilsililo (285 µl, 2,25 mmol) se añadió gota a gota. La solución se calentó a ta y después de 40 minutos se añadió 3-(bromometil)benzonitrilo (461 mg, 2,35 mmol) y la solución se calentó a 40 °C durante 5 h. A continuación, la reacción se agitó a ta durante 12 h. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y NH₄Cl y se lavó con NH₄Cl. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó usando un sistema de cromatografía CombiFlash para obtener el éster etílico del ácido (1-benciloxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-(3-ciano-bencil)-fosfínico (190 mg, 42 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (m, 4H), 7,37 (m, 5H), 6,13 (m, 1H), 5,83 - 5,78 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,10 (m, 3H). ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃): 844,552, 42,103 diastereómeros.

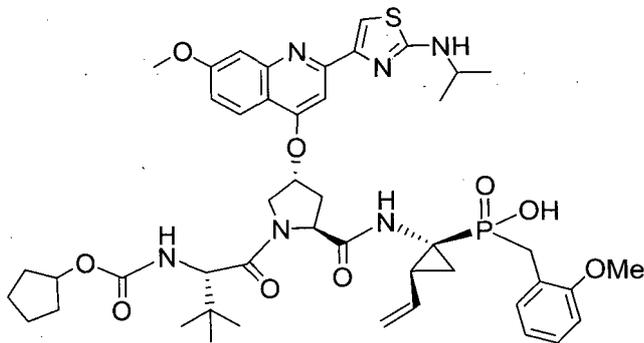
El fosfinato (180 mg, 0,42 mmol) se suspendió en 1 ml de CH₃CN y se enfrió a 0 °C. Yodotrimetilsililo (TMSI) (301 µl, 2,12 mmol) y la solución se calentó a ta. Tras 45 minutos, la solución se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadieron trietilamina (1 ml, 7,33 mmol) en 2 ml de MeOH. La solución se calentó a ta y se agitó durante 20 minutos más. La solución se concentró, se sometió 2X a destilación azeotrópica con tolueno y se puso a alto vacío durante 30 minutos. El sólido se acopló con el ácido **VII** (137 mg, 0,21 mmol) en 3 ml de DMF. Se añadieron HATU (200 mg, 0,53 mmol), NMM (136 µl, 1,05 mmol). La solución se agitó durante toda la noche a ta. La mezcla se purificó mediante HPLC de Gilson para obtener **40** (40 mg, 22 %) como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): 88,29 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,89 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,24 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 5,02 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,05 (m, 4H), 3,22 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,62-1,50 (m, 10H) 1,34 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H), 1,02 (s, 9H). ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): 840,005. LC/MS = 898 (M⁺+1).

Ejemplo 41: Preparación del Compuesto 41.



El ácido fosforoso **IV** (330 mg, 1,07 mmol) se suspendió en 9,7 ml de CH₂Cl₂. La solución se enfrió a 0 °C. Se añadió base de Hunig (342 µl, 2,25 mmol) seguido por clorotrimetilsililo (285 µl, 2,25 mmol) se añadió gota a gota. La solución se calentó a ta y después de 40 minutos se añadió 4-(bromometil)benzonitrilo (**7**) (461 mg, 2,35 mmol) y la solución se calentó a 40 °C durante 5 h. A continuación, la reacción se agitó a ta durante 12 h. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y NH₄Cl y se lavó con NH₄Cl. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante un sistema de cromatografía CombiFlash para proporcionar el éster etílico del ácido (1-benciloxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-(4-ciano-bencil)-fosfínico (200 mg, 45 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 87,58 (m, 4H), 7,37 (m, 5H), 6,13-5,83 (m, 1H), 5,78-5,65 (m, 2H), 5,39 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,10 (m, 3H). ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃): 846,164, 43,998 diastereómeros.

El fosfinato (180 mg, 0,42 mmol) se suspendió en 1 ml de CH₃CN y se enfrió a 0 °C. Se añadió yodotrimetilsililo (TMSI) (301 µl, 2,12 mmol) y la solución se calentó a ta. Tras 45 minutos, la solución se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadieron trietilamina (1 ml, 7,33 mmol) en 2 ml de MeOH. La solución se calentó a ta y se agitó durante 20 minutos más. La solución se concentró, se sometió 2X a destilación azeotrópica con tolueno y se puso a alto vacío durante 30 minutos. El sólido remanente se acopló con el ácido **VII** (137 mg, 0,21 mmol) en 3 ml de DMF. Se añadieron HATU (200 mg, 0,53 mmol) y NMM (136 µl, 1,05 mmol). La mezcla se purificó mediante HPLC de Gilson para obtener **41** (55 mg, 30 %) como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): 88,29 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 5,89 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,26 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,08 (m, 4H), 3,37 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,61-1,40 (m, 10H) 1,34 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H), 1,01 (s, 9H). ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): 836,642. LC/MS = 898 (M⁺+1).

Ejemplo 42: Preparación del Compuesto 42.

5 El intermedio **IV** (2,1 g, 6,79 mmol) se disolvió en THF (20 ml) y se enfrió a 78 °C. Una solución de THF 1 M de NaN(TMS)₂ (8,83 ml, 8,83 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió cloruro de 2-metoxibencilo (1,23 ml, 8,83 mmol) y se retiró el baño de enfriamiento. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La combinación de fases orgánicas se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto bruto se purificó mediante
10 cromatografía combi-flash para obtener 2,15 g de fosfinato con un rendimiento del 74 %.

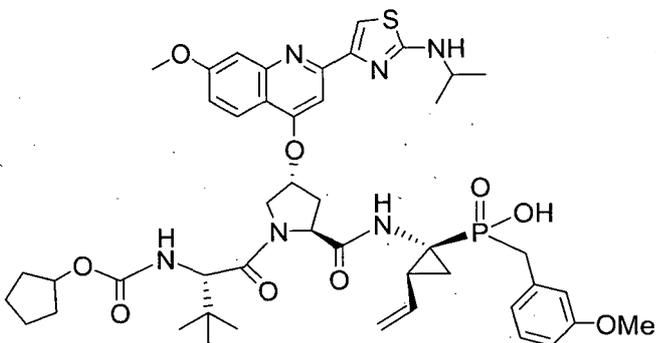
A una solución del fosfinato obtenido anteriormente (2,15 g) en TFA (10 ml) a t.a. se añadió DMS (3 ml) y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró y se evaporó simultáneamente con tolueno. El residuo se disolvió en iPrOH / heptano 1:1 y se lavó con HCl 6 N (3 x 100 ml). La combinación de capas acuosas se llevó a pH = 10 con NaOH en un
15 baño frío. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La combinación de fases orgánicas se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró para obtener 386 mg de la amina, que se acopló con el intermedio **VI** en DMF y HATU siguiendo procedimientos convencionales para dar el producto en bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía combi-flash para obtener 1,1 g de tripéptido con un rendimiento del 87 %.

20 El tripéptido obtenido anteriormente (1,1 g, 1,18 mmol) se disolvió en CH₃CN (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Yodotrimetilsilano (0,85 ml, 5,91 mmol) se añadió gota a gota y se agitó durante 10 minutos. Se añadió 2,6-lutidina (0,82 ml). Se añadió MeOH (10 ml) y la mezcla de reacción se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC para obtener 645 mg de compuesto **42**.

25 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,30 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,05 (t, 2H), 5,95 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,35 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 5,15 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,45 (s a, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,62 (m, 6H), 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H). ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 43,659.

Ejemplo 43: Preparación del Compuesto 43.

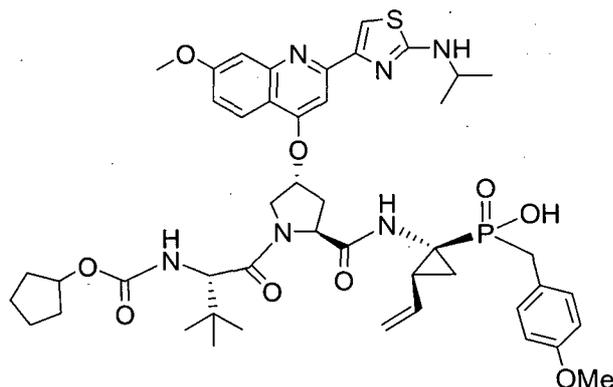
30



35 El ácido fosforoso **IV** (373 mg, 1,21 mmol) se suspendió en 5 ml de THF y se enfrió a -40 °C. NaN(TMS)₂ 1 N (1,43 ml, 1,43 mmol) se añadió gota a gota durante 15 minutos seguido por 1-(clorometil)-3-metoxibenceno (212 ml, 1,46 mmol) en 1 ml de THF. La solución se agitó de -40 °C a ta durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con 20 ml de HCl 1 N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó usando un sistema de cromatografía CombiFlash usando un gradiente de 30 % EtOAc/Hex a 100 % EtOAc para obtener éster etílico del ácido (1-benciloxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-(3-metoxi-bencil)-fosfónico (95,9 mg, 19 %) en forma de un aceite de color marrón, que se suspendió en 1 ml de CH₃CN y se enfrió a 0 °C. A esta
40 mezcla se añadió yodotrimetilsililo (TMSI) (158 ml, 1,11 mmol) y la solución se calentó a ta. Tras 45 minutos, la solución se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadieron trietilamina (1 ml, 7,33 mmol) en 2 ml de MeOH. La solución se

calentó a ta y se agitó durante 20 minutos más. La solución se concentró, se sometió 2X a destilación azeotrópica con tolueno y se puso a alto vacío durante 30 minutos. El ácido (1-amino-2-vinil-ciclopropil)-(3-metoxi-bencil)-fosfínico sólido se acopló con **VII** (95 mg, 0,16 mmol). Se añadieron HATU (142 mg, 0,38 mmol) y NMM (83 ml, 0,75 mmol) para obtener el compuesto **43** tras purificación por HPLC de Gilson. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,80 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,85 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,35 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,15 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,45 (s a, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,62 (m, 6H), 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H). ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 43,371.

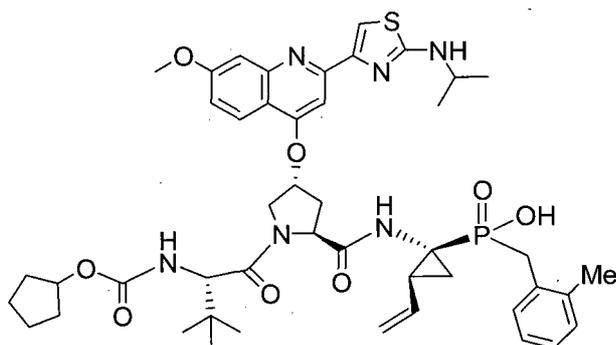
10 **Ejemplo 44: Preparación del Compuesto 44.**



15 El ácido fosforoso **IV** (341 mg, 1,10 mmol) se suspendió en 5 ml de THF y se enfrió a -40 °C. NaN(TMS)₂ 1 N (1,32 ml, 1,32 mmol) se añadió gota a gota durante 15 minutos seguido por 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (180 ml, 1,32 mmol) en 1 ml de THF. La solución se agitó de -40 °C a ta durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con 20 ml de HCl 1 N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó usando un sistema de cromatografía CombiFlash usando un gradiente de 30 % EtOAc/Hex a 100 % EtOAc para obtener éster etílico del ácido (1-benciloxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-(4-metoxi-bencil)-fosfínico (135 mg, 27 %) en forma de un aceite de color marrón. El residuo se suspendió en 1 ml de CH₃CN y se enfrió a 0 °C. Yodotrimetilsililo (TMSI) (215 ml, 1,51 mmol) y la solución se calentó a ta. Tras 45 minutos, la solución se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadieron trietilamina (1 ml, 7,33 mmol) en 2 ml de MeOH. La solución se calentó a ta y se agitó durante 20 minutos más. La solución se concentró, se sometió 2X a destilación azeotrópica con tolueno y se puso a alto vacío durante 30 minutos. El ácido (1-amino-2-vinil-ciclopropil)-(4-metoxi-bencil)-fosfínico se utilizó directamente.

25 El ácido **VII** (130 mg, 0,20 mmol) se suspendió en 1 ml de DMF. Se añadieron HATU (190 mg, 0,50 mmol), ácido (1-amino-2-vinil-ciclopropil)-(4-metoxi-bencil)-fosfínico (80 mg, 0,30 mmol), seguido por NMM (110 ml, 1,00 mmol). La solución se agitó durante toda la noche a ta. La mezcla se purificó mediante HPLC de Gilson para obtener **44** (85,4 mg, 47 %) como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,80 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,85 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 5,95 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,35 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,15 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,45 (s a, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,62 (m, 6H), 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H). ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 43,939.

35 **Ejemplo 45: Preparación del Compuesto 45.**

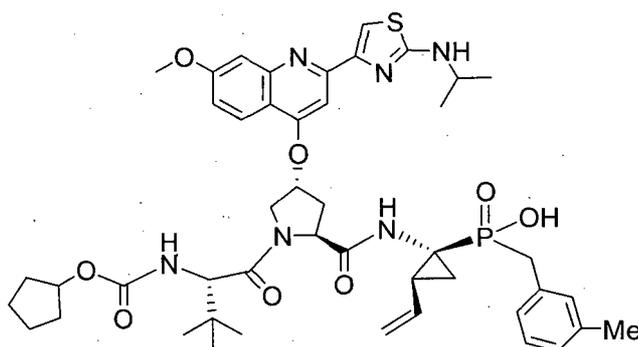


El ácido fosforoso **IV** (330 mg, 1,07 mmol) se suspendió en 9,7 ml de CH₂Cl₂. La solución se enfrió a 0 °C. Se añadió base de Hunig (342 µl, 2,25 mmol) seguido por clorotrimetilsililo (285 µl, 2,25 mmol) se añadió gota a gota. La solución se calentó a ta y después de 40 minutos se añadió 1-(bromometil)-3-metilbenceno (435 mg, 2,35 mmol) y la solución se calentó a 40 °C durante 5 h. A continuación, la reacción se agitó a ta durante 12 h. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y NH₄Cl y se lavó con NH₄Cl. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó usando un sistema de cromatografía CombiFlash para obtener el éster etílico del ácido (1-benciloxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-(2-metil-bencil)-fosfínico (190 mg, 43 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,37 (m, 5H), 7,18 (m, 4H), 6,13 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,41 (m, 1H), 1,10 (m, 3H). ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃) δ 46,105, 43,225 diastereómeros.

El fosfinato (173 mg, 0,42 mmol) se suspendió en 1 ml de CH₃CN y se enfrió a 0 °C. Se añadió yodotrimetilsililo (TMSI) (301 µl, 2,12 mmol) y la solución se calentó a ta. Tras 45 minutos, la solución se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadieron trietilamina (1 ml, 7,33 mmol) en 2 ml de MeOH. La solución se calentó a ta y se agitó durante 20 minutos más. La solución se concentró, se sometió 2X a destilación azeotrópica con tolueno y se puso a alto vacío durante 30 minutos. El sólido se utilizó directamente sin purificación adicional.

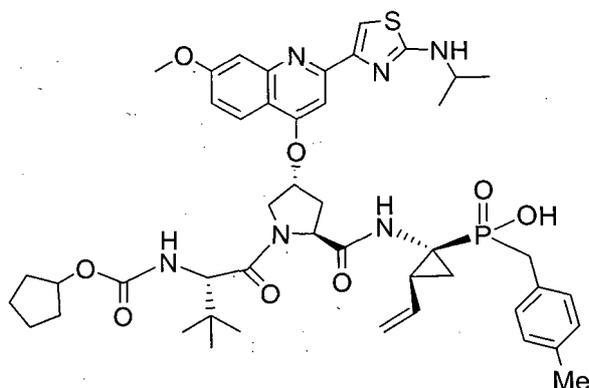
El ácido **VII** (137 mg, 0,21 mmol) se suspendió en 3 ml de DMF. Se añadieron HATU (200 mg, 0,53 mmol), la amina obtenida anteriormente (105 mg, 0,42 mmol), seguido por NMM (136 µl, 1,05 mmol). La solución se agitó durante toda la noche a ta. La mezcla se purificó mediante HPLC de Gilson para obtener **45** (60 mg, 34 %) como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,29 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,11 (m, 2H), 5,95 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,32 (d, *J* = 17,7 Hz, 1H), 5,13 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,44 (s a, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,08 (m, 4H), 3,30 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,38 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,63-1,35 (m, 6H) 1,34 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H), 1,03 (s, 9H). ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 42,100. LC/MS = 887 (M⁺+1).

25 Ejemplo 46: Preparación del Compuesto 46.

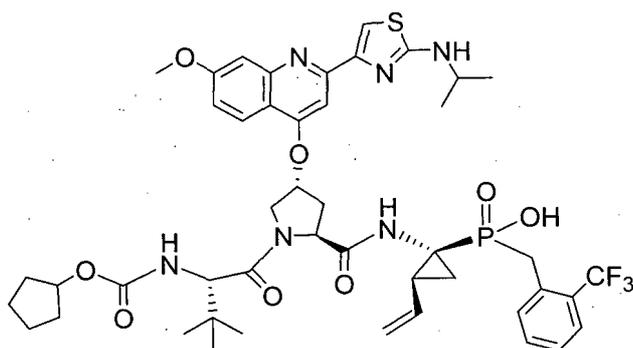


El ácido fosforoso **IV** (330 mg, 1,07 mmol) se suspendió en 9,7 ml de CH₂Cl₂. La solución se enfrió a 0 °C. Se añadió base de Hunig (342 µl, 2,25 mmol) seguido por clorotrimetilsililo (285 µl, 2,25 mmol) se añadió gota a gota. La solución se calentó a ta y después de 40 minutos se añadió 1-(bromometil)-3-metilbenceno (435 mg, 2,35 mmol) y la solución se calentó a 40 °C durante 5 h. A continuación, la reacción se agitó a ta durante 12 h. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y NH₄Cl y se lavó con NH₄Cl. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó usando un sistema de cromatografía CombiFlash para obtener el éster etílico del ácido (1-benciloxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-(3-metil-bencil)-fosfínico (200 mg, 45 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (m, 5H), 7,18 (m, 4H), 6,13 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,18 (m, 3H). ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃) δ 47,885, 44,001 diastereómeros.

La desprotección y el acoplamiento como se han descrito para el ejemplo **45** proporcionaron el compuesto **46** como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,29 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,33 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,13 (m, 3H), 7,01 (m, 1H), 5,96 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,27 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 5,08 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,46 (s a, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,06 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,13 (m, 1H), 1,62-1,40 (m, 10H) 1,34 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H), 1,03 (s, 9H). ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 42,100. LC/MS = 887 (M⁺+1).

Ejemplo 47: Preparación del Compuesto 47.

- 5 El ácido fosforoso **IV** (330 mg, 1,07 mmol) se suspendió en 9,7 ml de CH₂Cl₂. La solución se enfrió a 0 °C. Se añadió base de Hunig (342 µl, 2,25 mmol) seguido por clorotrimetilsililo (285 µl, 2,25 mmol) se añadió gota a gota. La solución se calentó a ta y después de 40 minutos se añadió 1-(bromometil)-4-metilbenceno (435 mg, 2,35 mmol) y la solución se calentó a 40 °C durante 5 h. A continuación, la reacción se agitó a ta durante 12 h. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y NH₄Cl y se lavó con NH₄Cl. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material en
- 10 bruto se purificó usando un sistema de cromatografía CombiFlash para obtener el éster etílico del ácido (1-benciloxycarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-(4-metil-bencil)-fosfínico (195 mg, 44 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (m, 5H), 7,18 (m, 4H), 6,13 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,18 (m, 3H). ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃): δ 45,991, 42,100 diastereómeros.
- 15 La desprotección y el acoplamiento como se han descrito para el ejemplo **45** proporcionaron el compuesto **47** como un sólido de color amarillo.
- RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,26 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 5,94 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,25 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,47 (s a, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,05 (m, 4H), 3,26 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 1,65-1,43 (m, 8H) 1,34 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H), 1,02 (s, 9H). ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 42,100. LC/MS = 887 (M⁺+1).
- 20

Ejemplo 48: Preparación del Compuesto 48.

- 25 El ácido fosforoso **IV** (330 mg, 1,07 mmol) se suspendió en 9,7 ml de CH₂Cl₂. La solución se enfrió a 0 °C. Se añadió base de Hunig (342 µl, 2,25 mmol) seguido por clorotrimetilsililo (285 µl, 2,25 mmol) se añadió gota a gota. La solución se calentó a ta y después de 40 minutos se añadió 1-(bromometil)-1-(trifluorometil)benceno (456 mg, 2,35 mmol) y la solución se calentó a 40 °C durante 48 h. A continuación, la reacción se agitó a ta durante 12 h. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y NH₄Cl y se lavó con NH₄Cl. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material en
- 30 bruto se purificó usando un sistema de cromatografía CombiFlash para obtener el éster etílico del ácido (1-benciloxycarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-(2-trifluorometil-bencil)-fosfínico (225 mg, 45 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,33 (m, 5H), 6,13 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,10 (m, 3H). ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃) δ 45,337, 42,005 diastereómeros.
- 35

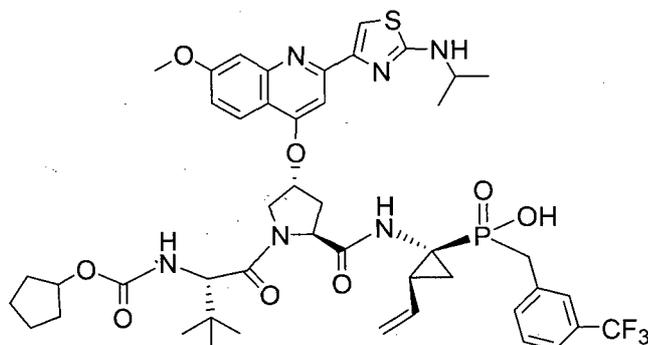
La desprotección y el acoplamiento como se han descrito para el ejemplo **45** proporcionaron el compuesto **48** como un sólido de color amarillo (80 mg, 45 %).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,28 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,53 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H),

7,39 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,30 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 5,12 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 4,69 (m, 2H), 4,43 (s a, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,06 (m, 4H), 3,65 (t, $J = 15,3$ Hz, 1H), 3,43 (t, $J = 16,5$ Hz, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,70-1,40 (m, 10H), 1,34 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,01 (s, 9H). ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD): δ 40,995. LC/MS = 941 ($\text{M}^+ + 1$).

5

Ejemplo 49: Preparación del Compuesto 49.



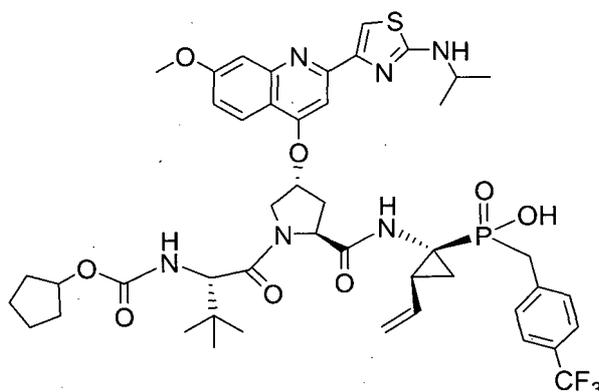
10 El ácido fosforoso **IV** (330 mg, 1,07 mmol) se suspendió en 9,7 ml de CH_2Cl_2 . La solución se enfrió a 0°C . Se añadió base de Hunig (342 μl , 2,25 mmol) seguido por clorotrimetilsililo (285 μl , 2,25 mmol) se añadió gota a gota. La solución se calentó a ta y después de 40 minutos se añadió 1-(bromometil)-3-(trifluorometil)benceno (456 mg, 2,35 mmol) y la solución se calentó a 40°C durante 48 h. A continuación, la reacción se agitó a ta durante 12 h. El residuo se repartió entre CH_2Cl_2 y NH_4Cl y se lavó con NH_4Cl . El extracto orgánico se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó usando un sistema de cromatografía CombiFlash para obtener el éster etílico del ácido (1-benciloxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-(3-trifluorometil-bencil)-fosfínico (230 mg, 46 %). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,43 (m, 4H), 7,33 (m, 5H), 6,13 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 5,10 (s, 3H), 3,88 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,10 (m, 3H). ^{31}P (121,4 MHz, CDCl_3) δ 45,337, 42,005 diastereómeros.

15 La desprotección y el acoplamiento como se han descrito para el ejemplo **45** proporcionaron el compuesto **49** como un sólido de color amarillo (80 mg, 45 %).

20 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,31 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,87 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,23 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,02 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,46 (s a, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,07 (m, 4H), 3,38 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,51 (m, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,63-1,50 (m, 10H), 1,34 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,05 (s, 9H). ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD): δ 40,995. LC/MS = 941 ($\text{M}^+ + 1$).

25

Ejemplo 50: Preparación del Compuesto 50.



30 El ácido fosforoso **IV** (330 mg, 1,07 mmol) se suspendió en 9,7 ml de CH_2Cl_2 . La solución se enfrió a 0°C . Se añadió base de Hunig (342 μl , 2,25 mmol) seguido por clorotrimetilsililo (285 μl , 2,25 mmol) se añadió gota a gota. La solución se calentó a ta y después de 40 minutos se añadió 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (**28**) (456 mg, 2,35 mmol) y la solución se calentó a 40°C durante 48 h. A continuación, la reacción se agitó a ta durante 12 h. El residuo se repartió entre CH_2Cl_2 y NH_4Cl y se lavó con NH_4Cl . El extracto orgánico se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó usando un sistema de cromatografía CombiFlash para obtener el éster etílico del ácido (1-benciloxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-(4-trifluorometil-bencil)-fosfínico (205 mg, 41 %). RMN ^1H (300 MHz,

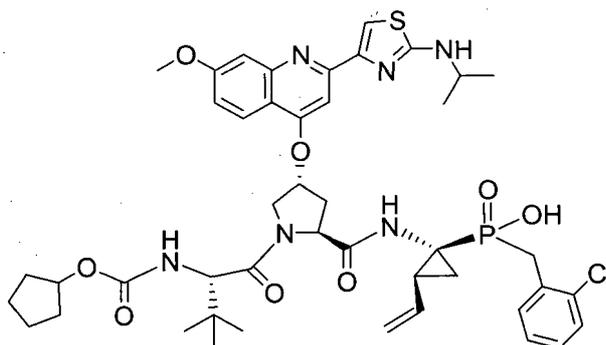
35

CDCl₃ δ 7,55 (m, 4H), 7,39 (m, 5H), 6,13 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,10 (m, 3H). ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃) δ 45,337, 42,005 diastereómeros.

5 La desprotección y el acoplamiento como se han descrito para el ejemplo 45 proporcionaron el compuesto 50 como un sólido de color amarillo (80 mg, 45 %).

10 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,27 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,51 (m, 4H), 7,27 (m, 1H), 5,92 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,23 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 5,04 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,46 (s a, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,04 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,62-1,39 (m, 8H), 1,32 (d, *J* = 6,3, 6H), 1,02 (s, 9H). ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 40,995. LC/MS = 941 (M⁺+1).

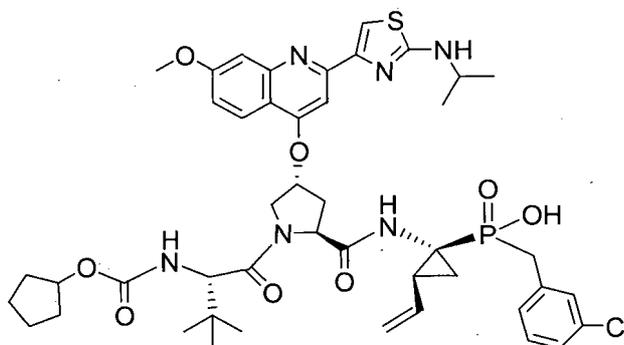
Ejemplo 51: Preparación del Compuesto 51.



15 El intermedio IV (13,42 g, 43,4 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (300 ml) y se enfrió a 0 °C y se añadió diisopropiletilamina (15,4 ml, 91,1 mmol). Clorotrimetilsilano (11,4 ml, 91,1 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 1,5 h. Se añadió cloruro de 2-clorobencilo (15,6 g, 95,5 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C durante 48 h. La mezcla reacción se enfrió, se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con una solución acuosa de NH₄Cl, se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía combi-flash para obtener el fosfinato.

25 El fosfinato (5,0 g, 11,55 mmol) (147 mg, 0,34 mmol) se suspendió en 1 ml de CH₃CN y se enfrió a 0 °C. Se añadió yodotrimetilsililo (TMSI) (241 µl, 1,70 mmol) y la solución se calentó a ta. Tras 45 minutos, la solución se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadieron trietilamina (1 ml, 7,33 mmol) en 2 ml de MeOH. La solución se calentó a ta y se agitó durante 20 minutos más. La solución se concentró, se sometió 2X a destilación azeotrópica con tolueno y se puso a alto vacío durante 30 minutos. El producto bruto se acopló con el ácido VII para obtener el compuesto 51. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,30 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 5,95 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,25 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,15 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,45 (s a, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,33 (s, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,62 (m, 6H), 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H). ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): 842,155.

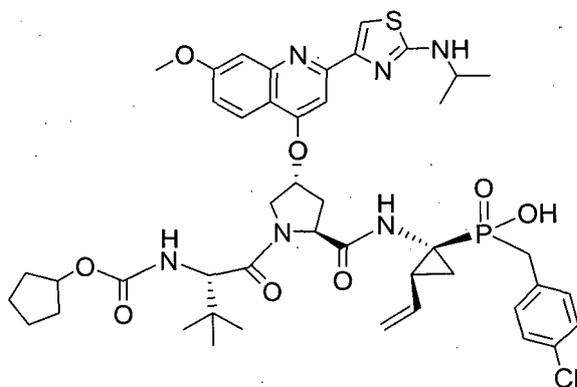
Ejemplo 52: Preparación del Compuesto 52.



35 El ácido fosforoso IV (369 mg, 1,19 mmol) se suspendió en 5 ml de THF y se enfrió a -40 °C. NaN(TMS)₂ 1 N (1,43 ml, 1,43 mmol) se añadió gota a gota durante 15 minutos seguido por 1-cloro-3-(clorometil)benceno (182 ml, 1,43 mmol) en 1 ml de THF. La solución se agitó de -40 °C a ta durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con 40 20 ml de HCl 1 N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El material en

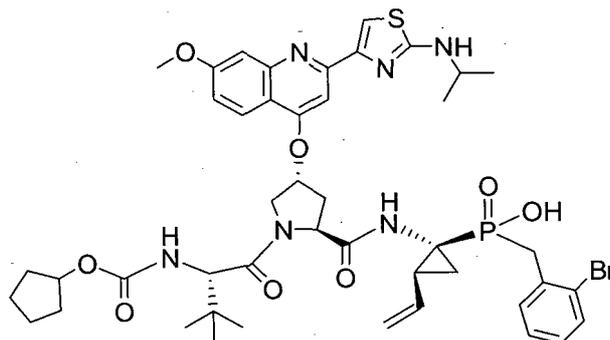
bruto se purificó usando un sistema de cromatografía CombiFlash usando un gradiente de 30 % EtOAc/Hex a 100 % EtOAc para obtener éster etílico del ácido (1-benciloxycarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-(3-cloro-bencil)-fosfínico (90,5 mg, 24 %) en forma de un aceite de color marrón. El producto bruto se suspendió en 1 ml de CH₃CN y se enfrió a 0 °C. Yodotrimetilsililo (TMSI) (148 ml, 1,04 mmol) y la solución se calentó a ta. Tras 45 minutos, la solución se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadieron trietilamina (1 ml, 7,33 mmol) en 2 ml de MeOH. La solución se calentó a ta y se agitó durante 20 minutos más. La solución se concentró, se sometió 2X a destilación azeotrópica con tolueno y se puso a alto vacío durante 30 minutos. El ácido (1-amino-2-vinil-ciclopropil)-(3-cloro-bencil)-fosfínico se utilizó directamente. El ácido (87 mg, 0,13 mmol) se suspendió en 1 ml de DMF. Se añadieron HATU (123 mg, 0,33 mmol), **VII** (54,6 mg, 0,20 mmol), seguido por NMM (71 ml, 0,65 mmol). La solución se agitó durante toda la noche a ta. La mezcla se purificó mediante HPLC de Gilson para obtener **52** (68,5 mg, 59 %) como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,30 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,85 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,35 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,15 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,62 (m, 6H), 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H). ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): 842,73.

Ejemplo 53: Preparación del Compuesto 53.



El ácido fosforoso **IV** (370 mg, 1,20 mmol) se suspendió en 5 ml de THF y se enfrió a -40 °C. NaN(TMS)₂ 1 N (1,43 ml, 1,43 mmol) se añadió gota a gota durante 15 minutos seguido por 1-cloro-4-(clorometil)benceno (231 mg, 1,43 mmol) en 1 ml de THF. La solución se agitó de -40 °C a ta durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con 20 ml de HCl 1 N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó usando un sistema de cromatografía CombiFlash usando un gradiente de 30 % EtOAc/Hex a 100 % EtOAc para obtener éster etílico del ácido (1-benciloxycarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-(4-cloro-bencil)-fosfínico (94 mg, 26 %) en forma de un aceite de color marrón. El residuo (94,9 mg, 0,22 mmol) se suspendió en 1 ml de CH₃CN y se enfrió a 0 °C. Se añadió yodotrimetilsililo (TMSI) (155 µl, 1,09 mmol) y la solución se calentó a ta. Tras 45 minutos, la solución se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadieron trietilamina (1 ml, 7,33 mmol) en 2 ml de MeOH. La solución se calentó a ta y se agitó durante 20 minutos más. La solución se concentró, se sometió 2X a destilación azeotrópica con tolueno y se puso a alto vacío durante 30 minutos. El ácido fosfínico se acopló con el intermedio **VII** (96 mg, 0,15 mmol) en 1 ml de DMF. Se añadieron HATU (142 mg, 0,37 mmol), y NMM (821, 0,75 mmol) para obtener **53** (75,2 mg, 55 %) como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,30 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,30 (m, 4H), 5,95 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,25 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,13 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,33 (s, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,62 (m, 6H), 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H). ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 42,837.

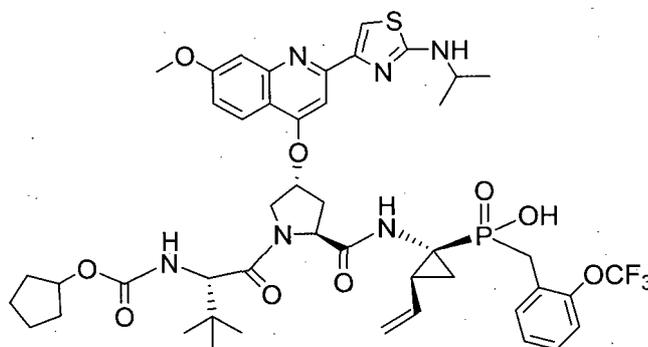
Ejemplo 54: Preparación del Compuesto 54.



Se disolvió el Intermedio **IV** (398 mg, 1,3 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (25 ml) y se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió diisopropiletilamina (0,5 ml, 2,7 mmol) y se agitó durante 25 minutos. Clorotrimetilsilano (0,4 ml, 2,7 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 1 h. Se añadió bromuro de 2-bromobencilo (1,6 g, 6,4 mmol) y la reacción se calentó a $45\text{ }^\circ\text{C}$ durante 18 h. La mezcla reacción se enfrió, se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con una solución acuosa de NH_4Cl , se secó con Na_2SO_4 , y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía combi-flash para obtener 346 mg de fosfinato con un rendimiento del 56 %.

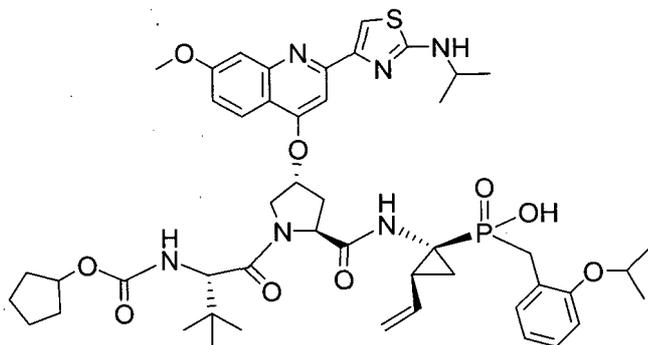
A una solución del fosfinato obtenido anteriormente (346 mg, 0,72 mmol) en CH_3CN (1 ml) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ se añadió yodotrimetilsilano (0,6 ml, 3,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 30 minutos y a continuación se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadieron 2,6-lutidina (0,5 ml) y MeOH (1 ml) y se agitó durante 10 minutos. El disolvente se concentró, y el residuo se evaporó simultáneamente con tolueno (5 ml), y se secó a vacío durante 20 minutos para obtener la amina bruta. El acoplamiento con el ácido **VII** (230 mg, 0,36 mmol) proporcionó 360 mg de compuesto **54**. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8,30 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,11 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,15 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,00 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 4,60-4,40 (m, 3H), 3,43 (dd, $J = 15,1, 15,1$ Hz, 1H), 3,25 (dd, $J = 15,9, 15,9$ Hz, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,70-1,40 (m, 8H), 1,29 (m, 6H), 0,92 (s, 9H) ^{31}P (121,4 MHz, CDCl_3) δ LC/MS = 951,20 ($\text{M}^+ + 1$), 975,20 ($\text{M}^+ + \text{Na}$).

Ejemplo 55: Preparación del Compuesto 55.



RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,33 (m, 4H), 5,96 (m, 1H), 5,81 (s a, 1H), 5,31 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,12 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,69 (m, 2H), 4,45 (s a, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,06 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,68-1,50 (m, 10H) 1,34 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,01 (s, 9H). ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD): δ 40,042. LC/MS = 957 ($\text{M}^+ + 1$).

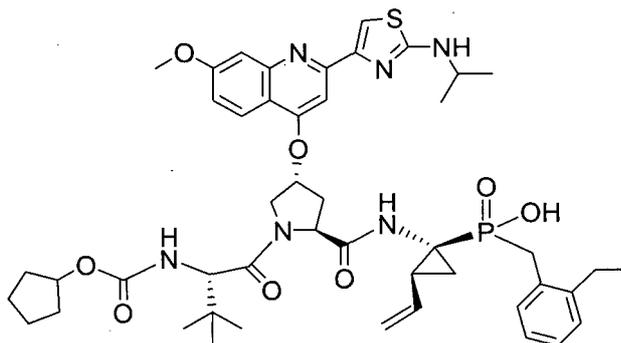
Ejemplo 56: Preparación del Compuesto 56.



El ácido fosforoso **IV** (1,5 g, 4,85 mmol) se suspendió en 40 ml de CH_2Cl_2 . La solución se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadieron base de Hunig (1,73 ml, 10,2 mmol) seguido por clorotrimetilsililo (1,28 ml, 10,2 mmol). La solución se calentó a t.a. y después de 40 minutos se añadió 1-bromometil-2-isopropoxi-benceno (2,45 g, 10,7 mmol) y la solución se calentó a $40\text{ }^\circ\text{C}$ durante 12 horas. A continuación la reacción se agitó a t.a. durante 12 horas. El residuo se repartió entre CH_2Cl_2 y NH_4Cl y se lavó con NH_4Cl . El extracto orgánico se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó usando un sistema de cromatografía CombiFlash para obtener el éster etílico del ácido (1-benciloxycarbonylamino-2-vinil-ciclopropil)-(2-isopropoxi-bencil)-fosfínico (1,1 g, 50 %). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,33 (m, 5H), 7,10 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 6,18-5,83 (m, 1H), 5,78-5,39 (m, 1H), 5,10 (m, 3H), 4,89 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,20 (m, 9H). ^{31}P (121,4 MHz, CDCl_3) δ 45,097, 44,785 diastereómeros.

El fosfinato (700 mg, 1,07 mmol) se suspendió en 1 ml de CH₃CN y se enfrió a 0 °C. Se añadió yodotrimetilsililo (TMSI) (727 µl, 5,35 mmol) y la solución se calentó a ta. Tras 45 minutos, la solución se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadieron trietilamina (2 ml, 14,6 mmol) en 2 ml de MeOH. La solución se calentó a ta y se agitó durante 20 minutos más. La solución se concentró, se sometió 2X a destilación azeotrópica con tolueno y se puso a alto vacío durante 30 minutos. La amina sólida se acopló con el ácido VII para proporcionar el compuesto 56. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,28 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,27 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,63 (m, 4H), 4,46 (s a, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,07 (m, 4H), 3,34 (m, 3H), 2,73 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,50 (m, 8H) 1,38 (m, 12H), 1,05 (s, 9H). ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 36,642. LC/MS = 931 (M⁺+1).

Ejemplo 57: Preparación del Compuesto 57.

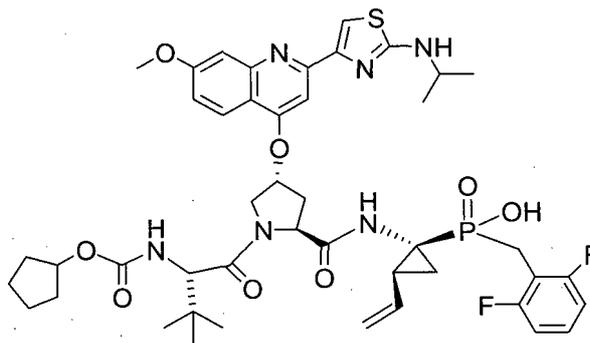


A una solución de (2-etil-fenil)metanol (3 g, 22 mmol) en éter (10 ml) a 0 °C se añadió una solución de PBr₃ (2,18 g, 8,1 mmol) en éter (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a t.a. durante 45 minutos y a continuación se enfrió a 0 °C. La mezcla de reacción se trató con una solución acuosa de KOH al 50 % (15 ml) y se separó. La capa orgánica se secó con aglomerados de KOH y se concentró para obtener 3,9 g de 1-bromometil-2-etil-benceno.

El intermedio IV (1,29 g, 3,88 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (40 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió diisopropiletilamina (1,41 ml, 8,15 mmol) y se agitó durante 15 minutos. Clorotrimetilsilano (1,1 ml, 8,15 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 1 h. Se añadió bromuro de 2-etilbencilo (3,86 g, 19,4 mmol) y la reacción se calentó a 45 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con una solución acuosa de NH₄Cl, se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía combi-flash para obtener 683 mg de fosfinato con un rendimiento del 41 %.

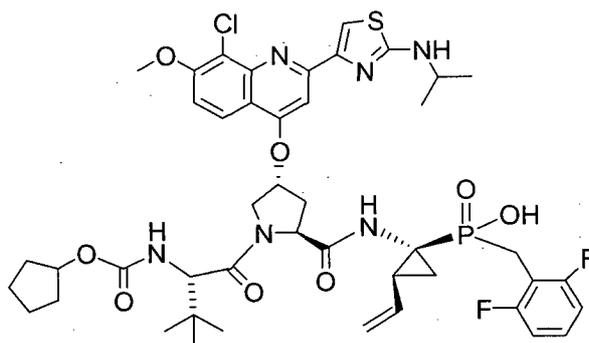
A una solución del fosfinato obtenido anteriormente (650 mg, 1,52 mmol) en CH₃CN (3 ml) a 0 °C se añadió yodotrimetilsilano (1,52 g, 7,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 30 minutos y a continuación se enfrió a 0 °C. Se añadieron 2,6-lutidina (0,9 ml) y MeOH (1,5 ml) y se agitó durante 10 minutos. El disolvente se concentró, y el residuo se evaporó simultáneamente con tolueno (5 ml), y se secó a vacío durante 20 minutos para obtener la amina bruta que se acopló con VII (500 mg, 0,76 mmol) para obtener el compuesto 57 (480 mg, 70 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,28 (s, 1H), 8,21 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,32 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,19-7,01 (m, 4H), 6,00 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,17 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,47 (s a, 1H), 4,16 (m, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,29 (m, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,70-2,40 (m, 8H), 1,30 (m, 6H), 0,92 (s, 9H) D³¹P (121,4 MHz, CDCl₃) δ 40,942. LC/MS = 901,24 (M⁺+1), 924,17 (M⁺+Na).

Ejemplo 58: Preparación del Compuesto 58.



- El ácido fosforoso **IV** (327 mg, 1,06 mmol) se suspendió en 5 ml de THF y se enfrió a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ 1 N (1,27 ml, 1,39 mmol) se añadió gota a gota durante 15 minutos seguido por 2-(bromometil)-1,3-difluorobenceno (176 mg, 1,39 mmol) en 1 ml de THF. La solución se agitó de $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a ta durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con 20 ml de HCl 1 N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó usando un sistema de cromatografía CombiFlash usando un gradiente de 30 % EtOAc/Hex a 100 % EtOAc para obtener éster etílico del ácido (1-benciloxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-(2,6-difluoro-bencil)-fosfínico (147 mg, 33 %) en forma de un aceite de color marrón. El fosfinato (94,7 mg, 0,22 mmol) se suspendió en 1 ml de CH_3CN y se enfrió a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Yodotrimetilsililo (TMSI) (155 ml, 1,08 mmol) y la solución se calentó a ta. Tras 45 minutos, la solución se enfrió de nuevo a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadieron trietilamina (1 ml, 7,33 mmol) en 2 ml de MeOH. La solución se calentó a ta y se agitó durante 20 minutos más. La solución se concentró, se sometió 2X a destilación azeotrópica con tolueno y se puso a alto vacío durante 30 minutos para proporcionar la amina bruta, éster etílico del ácido (1-amino-2-vinil-ciclopropil)-(2,6-difluoro-bencil)-fosfínico.
- El ácido **VII** (96 mg, 0,15 mmol) se suspendió en 1 ml de DMF. Se añadieron HATU (143 mg, 0,37 mmol), la amina obtenida anteriormente (60 mg, 0,22 mmol), seguido por la adición de NMM (83 μl , 0,75 mmol). La solución se agitó durante toda la noche a ta. La mezcla se purificó mediante HPLC de Gilson para obtener **58** (67 mg, 53 %) como un sólido de color amarillo. RMN^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,30 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,35 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 5,95 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,25 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 5,17 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,45 (s a, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,62 (m, 6H), 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H). ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD): δ 40,898.

Ejemplo 59: Preparación del Compuesto 59.



- El éster metílico de Boc-hidroxirolina (5 g, 20,4 mmol) se capturó en DCM (50 ml) y TFA (50 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h a continuación se concentró y se sometió a destilación azeotrópica con tolueno (2x50 ml). El residuo se capturó en DCM (200 ml) y ciclopentil carbamato de terc-leucina (5,5 g, 22,4 mmol), seguido por HATU (11,6 g, 30,6 mmol) y NMM (9 ml, 81,6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl , se lavó con agua y a continuación salmuera, se secó, y se concentró. El residuo se purificó a continuación mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar el dipéptido deseado (7,56 g).
- El éster de metilo se capturó en THF (70 ml), agua (70 ml), metanol (70 ml) y $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (8,6 g, 204 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, a continuación se diluyó con agua y se acidificó con HCl. La reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar el ácido deseado (5,98 g en bruto, 82 % en dos etapas).
- El ácido carboxílico (2,62 g, 7,36 mmol) se capturó en THF (75 ml) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y TEA (3,1 ml, 22,08 mmol) y clorofornato de etilo (0,70 ml, 7,36 mmol) se añadieron a lo anterior. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. El sólido se eliminó por filtración y la reacción se concentró. El residuo se capturó en acetato de etilo, se lavó con HCl 1 N, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar la lactona deseada (1,81 g, 73 %).
- Esta lactona (0,44 g, 1,3 mmol) se capturó en tolueno (8 ml) y agua (8 ml) en presencia de la amina preparada en el ejemplo 83 (0,25 g, 0,83 mmol). Etilhexanoato de sodio (0,32 g, 1,95 mmol) se añadió a lo anterior y la mezcla se agitó durante la noche a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$. La reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio, HCl 1 N, y salmuera, se secó, se concentró, y se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar el tripéptido (0,25 g, 50 %).

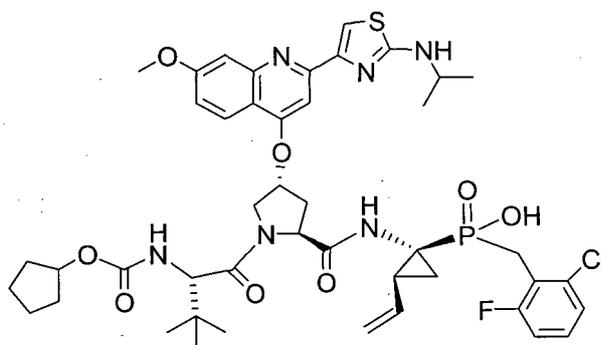
El prolinol (0,93 g, 1,45 mmol) se combinó con cloruro de brosilol (0,52 g, 2,03 mmol) y DABCO (0,26 g, 2,32 mmol) en tolueno (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio, HCl 1 N, salmuera, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar el brosilato deseado (0,995 g, 80 %).

El brosilato (0,995 g, 1,16 mmol) se capturó en NMP (12 ml) y ácido 8-cloro-4-hidroxi-7-metoxi-quinolina-2-carboxílico (0,38 g, 1,16 mmol) y carbonato de cesio (0,38 g, 1,16 mmol) se añadieron a lo anterior. La reacción se agitó a 60 °C durante 4 horas y a continuación a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución de bicarbonato, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto (0,86 g, 84 %).

Este metil éster (0,86 g, 0,97 mmol) se capturó en THF (10 ml) y se añadieron agua (10 ml) y NaOH (2 ml de solución 1 M) a 0 °C. La reacción se agitó durante 1,5 h, se diluyó con agua, se acidificó con HCl y se extrajo con acetato de etilo. El combinado de capas orgánicas se secó y se concentró para proporcionar el ácido carboxílico. Este residuo se capturó en THF y TEA (0,15 ml), 1,07 mmol) se añadió a lo anterior y la mezcla se enfrió a cero. Cloroformiato de isobutilo (0,14 ml, 1,07 mmol) se añadió a lo anterior y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadió diazometano (2,0 equivalentes) en una solución de éter (preparada a partir de MNNG) y la reacción se agitó a cero durante 30 minutos y a continuación durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se concentró para proporcionar la diazocetona (0,58 g, 67 % en dos etapas).

La diazocetona (0,58 g, 0,646 mmol) se capturó en THF a 0 °C y se añadió HBr concentrado (0,4 ml). La reacción se agitó y se realizó seguimiento mediante LCMS. Tras la conversión completa, se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con una solución de NaHCO₃, se secó y se concentró. El residuo se capturó en IPA (10 ml) y se añadió isopropiltiourea (0,15 g, 1,29 mmol). La reacción se calentó a 75 °C durante 1 h, y a continuación se concentró. El residuo resultante se capturó en acetonitrilo y se añadió TMSI (0,5 ml, 3,23 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se diluyó con 0,4 ml de 2,6-lutidina, a continuación se inactivó con metanol, se concentró y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto **59** (443 mg, 73 %). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,29 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,86 (m, 2H), 5,97 (m, 1H), 5,75 (s a, 1H), 5,32 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,40 (s a, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 3,41 (m, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,61 (m, 8H), 1,47 (m, 8H), 1,03 (s, 9H). RMN ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD) δ 40,279. CLEM: 943 (M+1).

Ejemplo 60: Preparación del Compuesto 60.



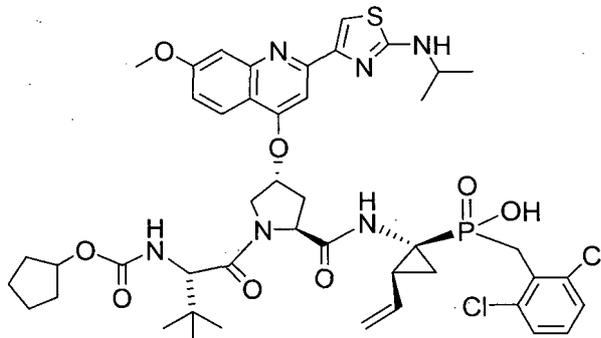
El ácido fosforoso **IV** (1,0 g, 3,24 mmol) se suspendió en 30 ml de CH₂Cl₂. La solución se enfrió a 0 °C. Se añadieron base de Hunig (1036 ml, 6,79 mmol) seguido por clorotrimetilsililo (863 µl, 6,79 mmol). La solución se calentó a ta y después de 40 minutos se añadió 2-bromometil-1-cloro-3-fluorobenceno (1,58 g, 7,13 mmol) y la solución se calentó a 40 °C durante 12 horas. A continuación la reacción se agitó a ta durante 12 horas. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y NH₄Cl y se lavó con NH₄Cl. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó usando un sistema de cromatografía CombiFlash para obtener el éster etílico del ácido (1-benciloxycarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-(2-cloro-6-fluoro-bencil)-fosfínico (750 mg, 51 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (m, 5H), 7,17 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,18-5,83 (m, 1H), 5,78-5,39 (m, 1H), 5,10 (m, 3H), 4,89 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,10 (m, 3H). ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃) δ: 45,897, 42,185 diastereómeros.

El fosfinato obtenido anteriormente (730 mg, 1,62 mmol) se suspendió en 1 ml de CH₃CN y se enfrió a 0 °C. Se añadió yodotrimetilsililo (TMSI) (1112 µl, 8,18 mmol) y la solución se calentó a ta. Tras 45 minutos, la solución se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadieron trietilamina (2 ml, 14,6 mmol) en 2 ml de MeOH. La solución se calentó a ta y se agitó durante 20 minutos más. La solución se concentró, se sometió 2X a destilación azeotrópica con tolueno y se puso a alto vacío durante 30 minutos. La amina bruta se utilizó directamente. El acoplamiento con **VII** proporcionó el compuesto **60**. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,23 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,22 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,45 (s a,

1H), 4,20 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 3,20 (d, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,50 (m, 8H) 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H). ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD): δ 36,642. LC/MS = 925 ($\text{M}^+ + 1$).

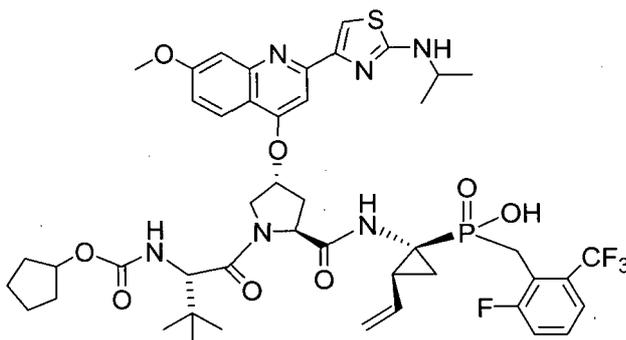
Ejemplo 61: Preparación del Compuesto 61.

5



10 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 5,99 (m, 1H), 5,81 (s a, 1H), 5,29 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,11 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,72 (m, 2H), 4,45 (s a, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,05 (m, 4H), 3,79 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,68-1,50 (m, 10H) 1,38 (d, $J = 6,3$, 6H), 1,04 (s, 9H). ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD): δ 41,451. LC/MS = 941 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 62: Preparación del Compuesto 62.

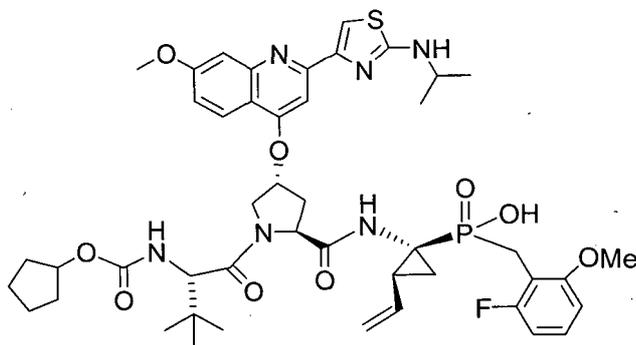


15

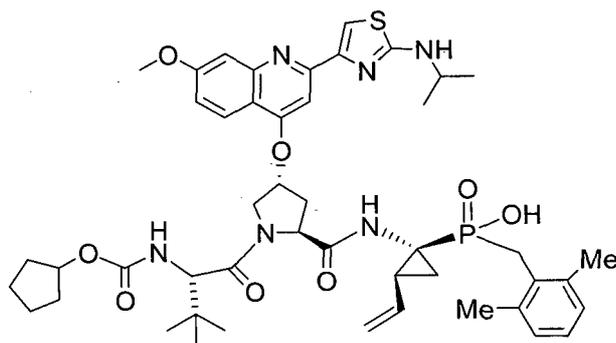
20 El intermedio **IV** (2,06 g, 6,7 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (60 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió diisopropiletilamina (2,48 ml, 14,3 mmol) y se agitó durante 15 minutos. Clorotrimetilsilano (1,92 ml, 14,3 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 1,5 h. Se añadió cloruro de 2-fluoro-6-trifluorometilbencilo (8,61 g, 33,5 mmol) y la reacción se calentó a 45 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con una solución acuosa de NH_4Cl , se secó con Na_2SO_4 , y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía combi-flash para obtener 1,14 g de fosfinato con un rendimiento del 35 %.

25 A una solución del fosfinato obtenido anteriormente (550 mg, 1,13 mmol) en CH_3CN (2 ml) a 0 °C se añadió yodotrimetilsilano (1,13 g, 5,66 mmol). La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 30 minutos y a continuación se enfrió a 0 °C. Se añadieron 2,6-lutidina (0,7 ml) y MeOH (1 ml) y se agitaron durante 10 min. El disolvente se concentró y el residuo se evaporó simultáneamente con tolueno (5 ml), y se secó a vacío durante 20 minutos para obtener la amina bruta, que se acopló con el ácido **VII** para proporcionar el ejemplo **62** (339 mg). RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,54-7,31 (m, 4H), 5,99 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,29 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,71 (m, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,22-4,05 (m, 2H), 3,78-3,49 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,68-1,48 (m, 8H), 1,34 (m, 6H), 1,01 (s, 9H) ^{31}P (121,4 MHz, CDCl_3) δ 40,019. LC/MS = 959,37 ($\text{M}^+ + 1$), 981,25 ($\text{M}^+ + \text{Na}$).

30

Ejemplo 63: Preparación del Compuesto 63.

5 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,28 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,3 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,81 (s a, 1H), 5,27 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 5,08 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,46 (s a, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,05 (m, 4H), 3,81 (m, 3H), 3,37 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,57 (m, 1H); 2,16 (m, 1H), 1,61-1,50 (m, 10H) 1,38 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H), 1,04 (s, 9H). ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 42,834. LC/MS = 921 (M⁺+1).

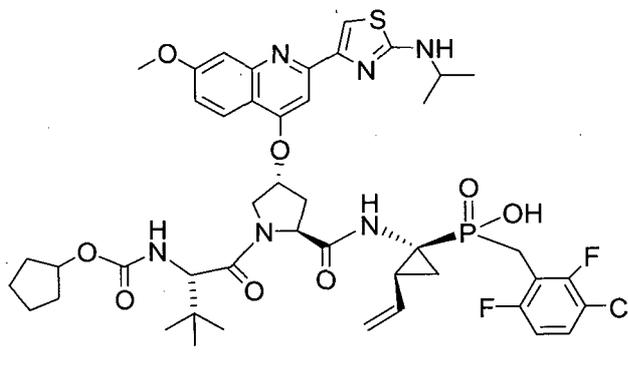
10 Ejemplo 64: Preparación del Compuesto 64.

15 Se disolvió el Intermedio **IV** (948,8 mg, 3,07 mmol) se disolvió en THF (9,5 ml) y se enfrió a 40 °C. Una solución de THF 1 M de NaN(TMS)₂ (4 ml, 4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 40 minutos. El cloruro de 2,6-dimetilbencilo (623,2 mg, 4,03 mmol) en THF (2 ml) y se retiró el baño de enfriamiento. La mezcla de reacción se agitó a t.a durante 20 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La combinación de fases orgánicas se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía combi-flash para obtener 679,9 mg de fosfinato con un rendimiento del 52 %.

20 Una solución de fosfinato (400,1 mg, 0,94 mmol) en CH₃CN (4 ml) se agitó a 0 °C como yodotrimetilsilano (0,67 ml, 4,71 mmol). La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron TEA (10,76 ml) y MeOH (4 ml). La solución se agitó a t.a. durante 0,5 h y se concentró. El residuo se trituró con tolueno (8 ml) y se concentró. El producto crudo se secó y se usó en la siguiente etapa de reacción.

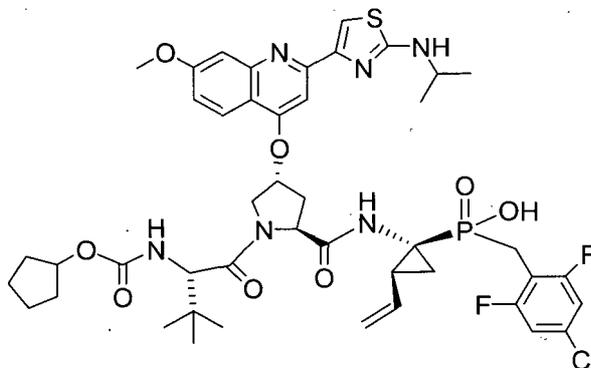
25 El ácido **VII** (408,5 mg, 0,63 mmol) y la amina obtenida anteriormente se disolvieron en DMF (5 ml) y se enfriaron a 0 °C. Se añadieron HATU (891,2 mg, 2,34 mmol) y NMM (0,52 ml, 4,73 mmol) se añadieron a lo anterior y la mezcla se calentó a t.a. y se agitó durante 3 h. El producto bruto se purificó mediante HPLC para obtener 266 mg de **64**. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,26 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 8,20 (s, 1H), 7,74 (br, 2H), 7,30 (dd, 1H, *J* = 9,0 y 2,0 Hz), 6,95 (s, 3H), 6,01 (dt, 1H, *J* = 17,1 y 9,8 Hz), 5,80 (br, 1H), 5,29 (dd, 1H, *J* = 17,1 y 1,9 Hz), 5,13 (dd, 1H, *J* = 9,8 y 1,9 Hz), 4,62-4,77 (m, 2H), 4,46 (br, 1H), 4,05-4,22 (m, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,47 (t, 1H, *J* = 15,3 Hz), 3,35 (t, 1H, *J* = 15,3 Hz), 2,81 (dd, 1H, *J* = 13,5 y 7,2 Hz), 2,45-2,57 (m, 1H), 2,39 (s, 6H), 2,12-2,26 (m a, 1H), 1,39-1,70 (m, 10H), 1,34 (d, 6H, *J* = 6,6 Hz), 1,03 (s, 9H). ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 42,678. LC/MS = 901 (M⁺+1).

35

Ejemplo 65: Preparación del Compuesto 65.

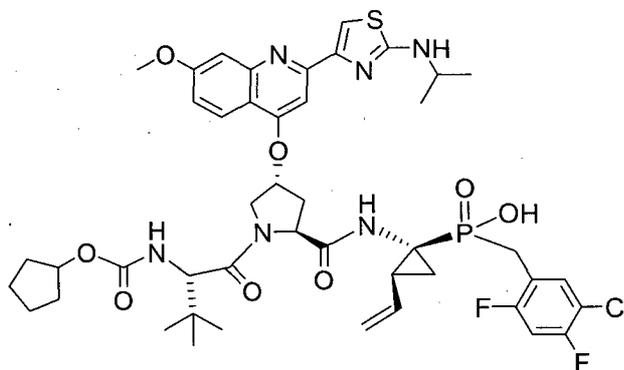
- 5 El compuesto **IV** (3,9 g, 12,6 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (60 ml) y se enfrió a 0 °C y diisopropiletilamina (4.5 ml, 26,4 mmol). Clorotrimetilsilano (3,3 ml, 26,4 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 1 h. Se añadió bromuro de 2,6-difluoro-3-clorobencilo (4,5 g, 18,8 mmol) y la reacción se calentó a 42 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con una solución acuosa de NH₄Cl, se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía combi-flash para obtener 3,7 g de fosfinato con un rendimiento del 61 %. El fosfinato se trató con TMSI y se acopló con **VII** para obtener el compuesto **65**.

15 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,23 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,36 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,78 (s a, 1H), 5,32 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,18 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,45 (s a, 1H), 4,20 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,68-1,50 (m, 8H) 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H). ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 40,079. LC/MS = 943 (M⁺+1).

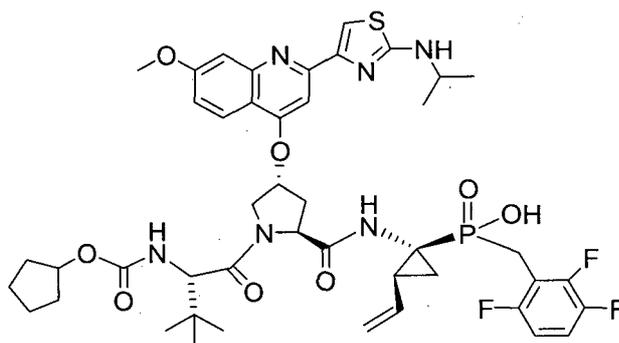
Ejemplo 66: Preparación del Compuesto 66.

20 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,23 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 5,95 (m, 1H), 5,78 (s a, 1H), 5,32 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,18 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,45 (s a, 1H), 4,20 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,68-1,50 (m, 8H) 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H). ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 40,879. LC/MS = 943 (M⁺+1).

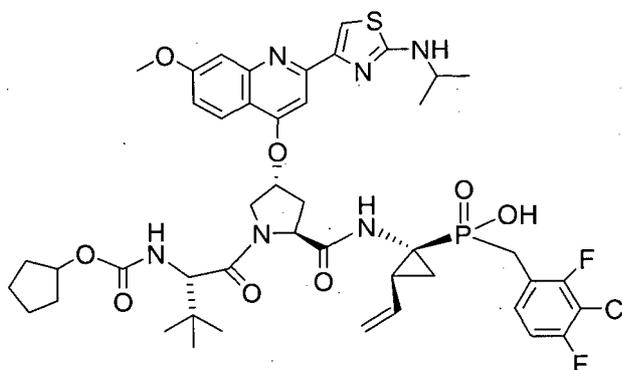
25

Ejemplo 67: Preparación del Compuesto 67.

- 5 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,32 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J = 9,6, 9,6$ Hz, 1H), 5,94-5,82 (m, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,26 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,15 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,31 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,63-1,49 (m, 8H), 1,34 (m, 6H), 1,00 (s, 9H) ^{31}P (121,4 MHz, CDCl_3) δ 40,908. LC/MS = 943,27 ($\text{M}^+ + 1$), 965,03 ($\text{M}^+ + \text{Na}$).

10 Ejemplo 68: Preparación del Compuesto 68.

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

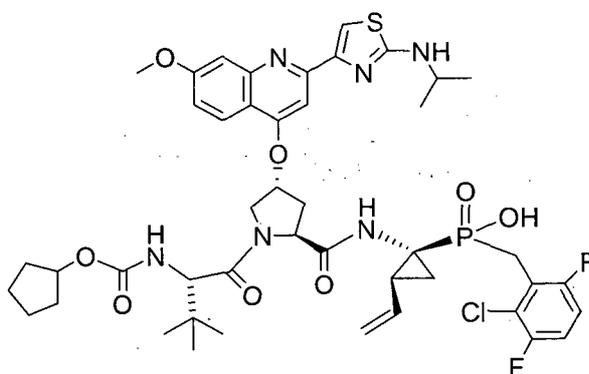
20 Ejemplo 69: Preparación del Compuesto 69.

- 25 El intermedio **IV** (15,5 g, 50,3 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (300 ml) y se enfrió a 0°C y diisopropiletilamina (22 ml, 126 mmol). Clorotrimetilsilano (17 ml, 126 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 1 h. Se añadió bromuro de 2,3,6-trifluorobencilo (37 g, 165 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a ta. Se añadió una solución acuosa de NH_4Cl (200 ml) y se agitó durante 30 minutos. Las dos capas se separaron y la

capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . La combinación de capas orgánicas se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía combi-flash para obtener 7,3 g de fosfinato.

5 A una solución de fosfinato (7,2 g, 15,8 mmol) en TFA (45 ml) a t.a. se añadió DMS (10 ml) y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró y se evaporó simultáneamente con tolueno. El residuo se disolvió en iPrOH / heptano 1:1 y se lavó con HCl 6 N (3 x). La combinación de capas acuosas se llevó a pH = 10 con NaOH en un baño frío. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La combinación de fases orgánicas se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , y se concentró para obtener 3,8 g de amina que se acopló y se desprotegió para obtener el compuesto **69** con un rendimiento del 75 %. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 3,0$ Hz, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,28 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,7, 8,7$ Hz, 1H), 5,91 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,27 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,08 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,16 (m, 3H), 3,36 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,62-1,46 (m, 8H), 1,34 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,02 (s, 9H) ^{31}P (121,4 MHz, CDCl_3) δ 41,986. LC/MS = 943,27 ($\text{M}^+ + 1$), 965,03 ($\text{M}^+ + \text{Na}$).

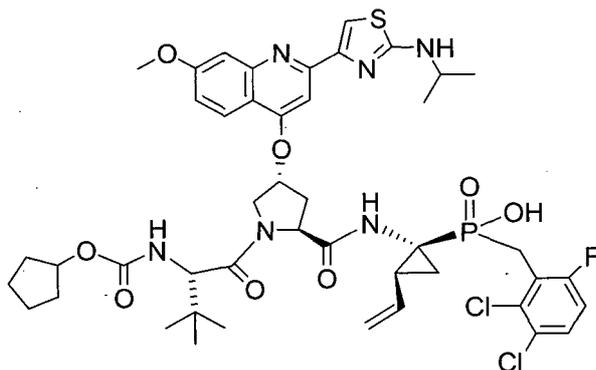
15 Ejemplo 70: Preparación del Compuesto 70.



20 Se disolvió el Intermedio **IV** (380 mg, 0,78 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (15 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió diisopropiletilamina (0,4 ml, 2,3 mmol) y se agitó durante 25 minutos. Clorotrimetilsilano (0,32 ml, 2,3 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 1 h. Se añadió 1-bromometil-5-cloro-2,4-difluorobenceno (940 mg, 3,9 mmol) y la reacción se calentó a 45 °C durante 18 h. La mezcla reacción se enfrió, se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con una solución acuosa de NH_4Cl , se secó con Na_2SO_4 , y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía combi-flash para obtener 190 mg de fosfinato con un rendimiento del 52 %.

30 A una solución del fosfinato obtenido anteriormente (190 mg, 0,41 mmol) en CH_3CN (1 ml) a 0 °C se añadió yodotrimetilsilano (0,3 ml, 2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 30 minutos y a continuación se enfrió a 0 °C. Se añadieron 2,6-lutidina (0,23 ml) y MeOH (1 ml) y se agitó durante 10 minutos. El disolvente se concentró, y el residuo se evaporó simultáneamente con tolueno (5 ml), y se secó a vacío durante 20 minutos para obtener la amina bruta. El acoplamiento con el ácido **VII** (130 mg, 0,2 mmol) proporcionó el compuesto **70**. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,23 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 5,95 (m, 1H), 5,78 (s a, 1H), 5,32 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 5,18 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,45 (s a, 1H), 4,20 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,68-1,50 (m, 8H) 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H). ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD): δ 40,578. LC/MS = 943 ($\text{M}^+ + 1$).

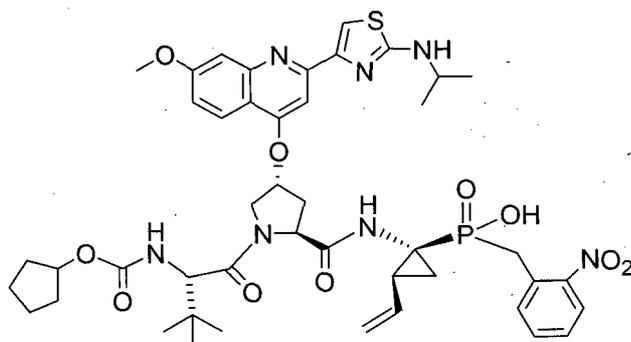
35 Ejemplo 71: Preparación del Compuesto 71.



RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,08 (t, $d=9,0$ Hz, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,80 (s a, 1H), 5,29 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 5,13 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,69 (m, 2H), 4,47 (s a, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,06 (m, 4H), 3,58 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,68-1,50 (m, 10H) 1,38 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,04 (s, 9H). ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD): δ 40,778. LC/MS = 959 ($\text{M}^+ + 1$).

5

Ejemplo 72: Preparación del Compuesto 72.

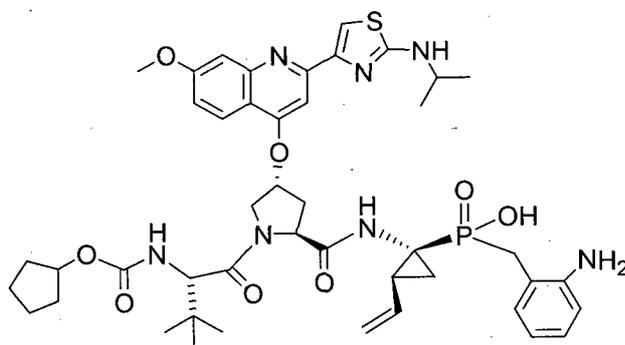


10 El ácido fosforoso **IV** (1,62 g, 5,27 mmol) se suspendió en 5 ml de THF y se enfrió a -40 °C. $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ 1 N (6,32 ml, 6,31 mmol) se añadió gota a gota durante 15 minutos seguido por 1-(bromometil)-2-nitrobenceno (1,36 g, 6,32 mmol) en 1 ml de THF. La solución se agitó de -40 °C a ta durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con 20 ml de HCl 1 N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó usando un sistema de cromatografía CombiFlash usando un gradiente de 30 % EtOAc/Hex a 100 %
15 EtOAc para obtener éster etílico del ácido (1-benciloxycarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-(2-nitro-bencil)-fosfínico (196 mg, 8 %) en forma de un aceite de color marrón.

El fosfinato (196 mg, 0,44 mmol) se suspendió en 1 ml de CH_3CN y se enfrió a 0 °C. Se añadió yodotrimetilsililo (TMSI) (155 μl , 1,08 mmol) y la solución se calentó a ta. Tras 45 minutos, la solución se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadieron trietilamina (1 ml, 7,33 mmol) en 2 ml de MeOH. La solución se calentó a ta y se agitó durante 20 minutos más. La solución se concentró, se sometió 2X a destilación azeotrópica con tolueno y se puso a alto vacío durante 30 minutos para proporcionar el ácido (1-amino-2-vinil-ciclopropil)-(2-nitro-bencil)-fosfínico. El ácido (124 mg, 0,44 mmol) se acopló con el intermedio **IV** (191 mg, 0,29 mmol). Se añadieron HATU (276 mg, 0,73 mmol), y NMM (160 μl , 1,45 mmol) para obtener el compuesto **72** (140 mg, 53 %) como un sólido de color amarillo.

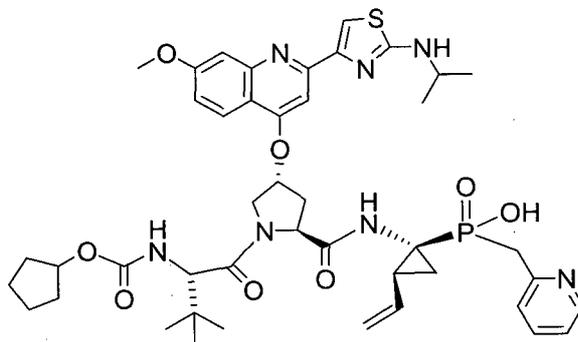
25 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,30 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,35 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 5,95 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,25 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 5,17 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,45 (s a, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,62 (m, 6H), 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H). ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD): δ 40,898.

30 Ejemplo 73: Preparación del Compuesto 73.



35 El **Compuesto 72** (80 mg, 0,08 mmol) se suspendió en EtOH y se añadió $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (98 mg, 0,44 mmol). La solución se calentó a temperatura de reflujo. Después de 3 horas, el material de partida se agotó. La solución se filtró y se concentró. La mezcla se purificó mediante HPLC de Gilson para obtener **73** (20 mg, 53 %) como un sólido de color amarillo.

40 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,30 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,35 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 5,95 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,25 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 5,17 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,45 (s a, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,62 (m, 6H), 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H). ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD): δ 40,898.

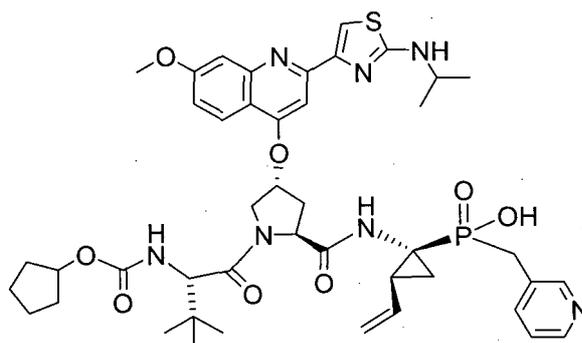
Ejemplo 74: Preparación del Compuesto 74.

5 Se enfrió una solución del Compuesto **IV** (96 mg, 0,31 mmol) en CH_2Cl_2 (2,82 ml) se añadió DIEA (0,114 ml, 0,652 mmol) y TMSCl (0,083 ml, 0,652 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 1 hora. Se añadió a la mezcla una solución de 2-(bromoetil)piridina (173 mg, 0,683 mmol) en DIEA (0,054 ml, 0,31 mmol). Esta reacción se agitó a ta durante 2 días cuando se observó el agotamiento completo de los materiales de partida mediante LCMS. La reacción se elaboró con adición de CH_2Cl_2 y una solución acuosa saturada de NH_4Cl . La capa orgánica se secó a vacío y se purificó usando cromatografía en gel de sílice para obtener 91 mg del producto como un aceite transparente. El MS (m/z) 401,0 [M^+H].

15 Una solución de (1S,2S)-1-((S)-etoxi(piridin-2-ilmetil)fosforil)-2-vinilciclopropilcarbamato de bencilo (96 mg, 0,239 mmol) en 2,39 ml de una solución acuosa de HCl 6 N se calentó a 70 °C durante 7 horas y se agitó a ta durante 12 horas. La mezcla de reacción se elaboró por eliminación de todos los compuestos volátiles y se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. El MS (m/z) 267,3 [MH^+].

20 Una solución de (S)-((1S,2S)-1-amino-2-vinilciclopropil)(piridin-2-ilmetil)fosfinato de etilo (64 mg, 0,24 mmol), ácido carboxílico **VII** (157 mg, 0,024 mmol) de una solución 1:1 de DMF- CH_2Cl_2 (1,2 ml) se agitó con HATU (137 mg, 0,36 mmol) y DIEA (0,168 ml, 0,962 mmol) durante 2,5 horas momento en que se completó la reacción. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc-EtOAc/MeOH) para proporcionar 82 mg del producto deseado. El MS (m/z) 901,4 [MH^+].

25 Una solución de (S)-1-((2S,4R)-2-(((1S,2S)-1-((S)-etoxi(piridin-2-ilmetil)fosforil)-2-vinilciclopropil)-carbamoil)-4-(2-(2-(isopropilamino)thiazol-4-il)-7-metoxiquinolin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de ciclopropilo (68 mg, 0,074 mmol) y TMSI (0,053 ml, 0,371 mmol) se agitó en acetonitrilo seco (0,74 ml) durante 1 hora cuando se completó la reacción según el resultado de la LCMS. La reacción se inactivó con TEA (0,104 ml, 0,742 mmol) seguido por la adición de MeOH (10 ml). La mezcla de reacción se secó a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC RP (ACN, 0,05 % TFA- H_2O , 0,05 % TFA) para proporcionar 42 mg del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 8,44 (t, 1H, $J = 9$ Hz), 8,31 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 8,17 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,86 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 7,76 (s, 2H), 7,33 (d, 1H, $J = 11$ Hz), 5,83 (s, 1H), 5,55 (dt, 1H, $J = 9, 17$ Hz), 4,98 (d, 1H, $J = 17$ Hz), 4,78-4,65 (m, 2H), 4,66-4,51 (m, 2H), 4,21-4,07 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,54 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 3,48 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 2,87-2,82 (m, 1H), 2,61-2,45 (m, 1H), 2,08-1,94 (m, 1H), 1,70-1,44 (m, 8H), 1,5-1,35 (m, 2H), 1,34 (d, 6H, $J = 7$ Hz), 1,08 (s, 9H); ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD) δ 23,5; El MS (m/z) 873,7 [MH^+].

Ejemplo 75: Preparación del Compuesto 75.

40

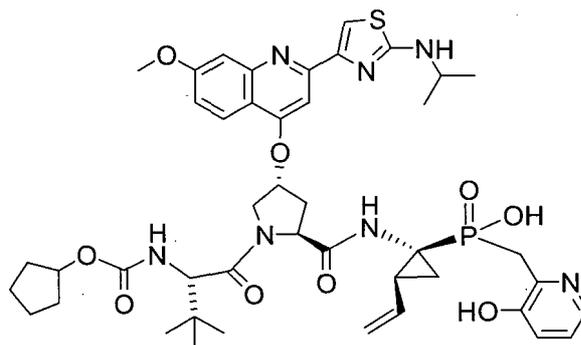
Se enfrió una solución del Compuesto **IV** (161 mg, 0,521 mmol) en CH_2Cl_2 (4,7 ml) recibió la adición de DIEA (0,190 ml, 1,09 mmol) y TMSCl (0,139 ml, 1,09 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 1 hora. Se añadió a la mezcla una solución de 3-(bromoetil)piridina (290 mg, 1,15 mmol) en DIEA (0,091 ml, 0,521 mmol). Esta reacción se agitó a ta durante 3 días cuando se observó el agotamiento completo de los materiales de partida mediante LCMS. La reacción se elaboró con adición de CH_2Cl_2 y una solución acuosa saturada de NH_4Cl . La capa orgánica se secó *a vacío* y se purificó usando cromatografía en gel de sílice para obtener 91 mg del producto como un aceite transparente. El MS (m/z) 401,0 [M^+H].

Una solución de (1S,2S)-1-((S)-etoxi(piridin-3-ilmetil)fosforil)-2-vinilciclopropilcarbamato de bencilo (41 mg, 0,102 mmol) en acetonitrilo (1,02 ml) se trató con TMSI (0,073 ml, 0,512 mmol) durante 2 horas a ta momento en que se completó la reacción. La reacción se inactivó por adición de TEA (0,142 ml, 1,02 mmol) y MeOH (10 ml) y el residuo se secó y se utilizó tal cual.

Una solución de ácido (S)-((1S,2S)-1-amino-2-vinilciclopropil)(piridin-3-ilmetil)fosfínico (24 mg, 0,10 mmol), ácido carboxílico **VII** (66 mg, 0,100 mmol) en DMF (1,0 ml) se agitó con HATU (57 mg, 0,15 mmol) y DIEA (0,070 ml, 0,403 mmol) durante 1 hora momento en que se completó la reacción. El producto se purificó mediante HPLC RP (ACN, 0,05 % TFA- H_2O , 0,05 % TFA) para proporcionar 28 mg del producto deseado.

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (s, 1H), 8,61 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 8,52 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8,30 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 8,17 (s, 1H), 7,90 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 7,76 (s, 2H), 7,32 (d, 1H, $J = 10$ Hz), 5,80 (s a, 1H), 5,77-5,65 (m, 1H), 5,07 (d, 1H, $J = 17$ Hz), 4,79 (d, 1H, $J = 11$ Hz), 4,71-4,63 (m, 2H), 4,49 (s a, 1H), 4,23-4,09 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,46-3,23 (m, 2H), 2,90-2,78 (m, 1H), 2,57-2,46 (m, 1H), 2,07-1,93 (m, 1H), 1,70-1,43 (m, 8H), 1,43-1,30 (m, 2H), 1,34 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 1,03 (s, 9H); ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD) δ 31,7; EI MS (m/z) 874,0 [MH^+].

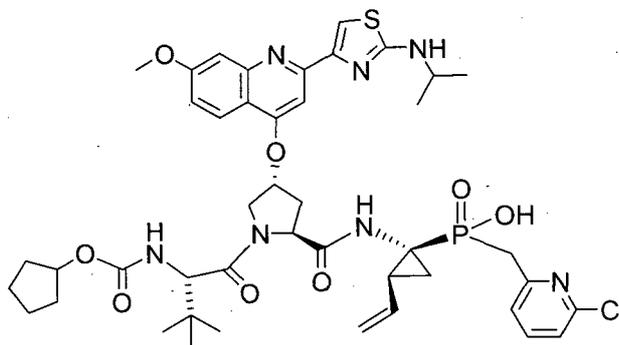
Ejemplo 76: Preparación del Compuesto 76.



Se enfrió una solución del Compuesto **IV** (228 mg, 0,737 mmol) en CH_2Cl_2 (6,7 ml) se añadió DIEA (0,270 ml, 1,55 mmol) y TMSCl (0,196 ml, 1,55 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 1 hora. A la mezcla se añadió clorhidrato de 2-bromometil-3-hidroxipiridina (436 mg, 1,62 mmol) en DIEA (0,128 ml, 0,737 mmol). Esta reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 día, y se añadieron CH_2Cl_2 y una solución acuosa saturada de NH_4Cl . La capa orgánica se secó *a vacío* y se purificó usando cromatografía en gel de sílice para obtener 205 mg (67 %) mg del producto como un aceite transparente. El MS (m/z) 439,0 [M^+H].

Una solución de (1S,2S)-1-((S)-etoxi((3-hidroxipiridin-2-il)metil)fosforil)-2-vinilciclopropil-carbamato de bencilo (205 mg, 0,492 mmol) en acetonitrilo (4,92 ml) se trató con TMSI (0,350 ml, 2,46 mmol) durante 2 horas a ta momento en que se completó la reacción. La reacción se inactivó por adición de TEA (0,685 ml, 4,92 mmol) y MeOH (10 ml) y el residuo se secó y se utilizó tal cual.

Una solución de ácido (S)-((1S,2S)-1-amino-2-vinilciclopropil)((3-hidroxipiridin-2-il)metil)fosfínico (214 mg, 0,328 mmol), ácido carboxílico **VII** (125 mg, 0,493 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó con HATU (188 mg, 0,493 mmol) y DIEA (0,228 ml, 1,30 mmol) durante 1 hora momento en que se completó la reacción. El producto se purificó mediante HPLC RP (ACN, 0,05 % TFA- H_2O , 0,05 % TFA) para proporcionar 54 mg del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 8,17 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,82 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,76 (s, 2H), 7,69-7,61 (m, 1H), 7,31 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 5,28 (s a, 1H), 5,71 (dt, 1H, $J = 10, 17$ Hz), 5,04 (d, 1H, $J = 17$ Hz), 4,79-4,63 (m, 2H), 4,50 (s a, 1H), 4,25-4,05 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,68 (t app, 1H, $J = 15$ Hz), 3,41 (t, 1H, $J = 16$ Hz), 2,95-2,84 (m, 1H), 2,60-2,48 (m, 1H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,70-1,45 (m, 8H), 1,45-1,35 (m, 2H), 1,34 (d, 6H, $J = 7$ Hz), 1,03 (s, 9H); ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD) δ 26,7; EI MS (m/z) 889,7 [MH^+].

Ejemplo 77: Preparación del Compuesto 77.

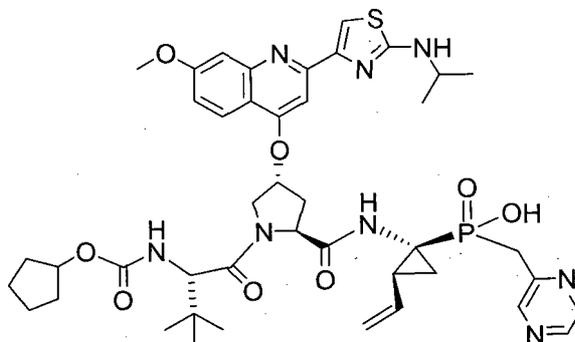
5 Una solución de 3-cloro-6-metil piridina (220 mg, 1.72 mmol) en tetracloruro de carbono (4 ml) se calentó con NBS (284 mg, 1,60 mmol) y peróxido de benzoilo (100 mg) durante 3 días. La reacción se elaboró por eliminación de disolvente y resuspensión del producto en CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaOH 2 N (2 x 50 ml) y se secó *a vacío* para obtener 170 mg del producto como un aceite transparente; El MS (m/z) 208,0, 210,0 [M^+H].

10 Se enfrió una solución del Compuesto **IV** (102 mg, 0,330 mmol) en CH_2Cl_2 (3,0 ml) se añadió DIEA (0,121 ml, 0,692 mmol) y TMSCl (0,088 ml, 0,692 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 1 hora. A la mezcla se añadió 2-(bromometil)-6-cloropiridina (102 mg, 0,330 mmol) en DIEA (0,121 ml, 0,692 mmol). Esta reacción se agitó a ta durante la noche, momento en que se elaboró por adición de CH_2Cl_2 y una solución acuosa saturada de NH_4Cl . La capa orgánica se secó *a vacío* y se purificó usando cromatografía en gel de sílice para obtener 140 mg (97 %) mg del producto como un aceite transparente. El MS (m/z) 457,0 [M^+Na].

20 Una solución de (1S,2S)-1-((S)-((6-cloropiridin-2-il)metil)(etoxi)fosforil)-2-vinilciclopropilcarbamato de bencilo (118 mg, 0,271 mmol) en acetonitrilo (2,71 ml) se trató con TMSI (0,193 ml, 1,35 mmol) durante 1,5 horas a ta momento en que se completó la reacción. La reacción se inactivó por adición de TEA (0,377 ml, 2,71 mmol) y MeOH (10 ml) y el residuo se secó y se utilizó tal cual; El MS (m/z) 273,1 [MH^+].

25 Una solución de ácido (S)-((1S,2S)-1-amino-2-vinilciclopropil)((6-cloropiridin-2-il)metil)fosfínico (74 mg, 0,271 mmol), ácido carboxílico **VII** (177 mg, 0,271 mmol) en DMF (1,3 ml) se agitó con HATU (155 mg, 0,407 mmol) y DIEA (0,189 ml, 1,09 mmol) durante 1 hora momento en que se completó la reacción. El producto se purificó mediante HPLC RP (ACN, 0,05 % TFA- H_2O , 0,05 % TFA) para proporcionar 37 mg del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 8,17 (s, 1H), 7,77-7,65 (m, 3H), 7,43 (dd, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,35-7,27 (m, 2H), 5,92-5,75 (m, 2H), 5,23 (d, 1H, $J = 17$ Hz), 5,01 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 4,75-4,61 (m, 2H), 4,50 (s a, 1H), 4,20-4,08 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,53 (dd, 2H, $J = 3, 17$ Hz), 2,84-2,74 (m, 1H), 2,65-2,53 (m, 1H), 2,16-2,04 (m, 1H), 1,70-1,42 (m, 10 H), 1,34 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 1,03 (s, 9H); ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD) δ 40,7; El MS (m/z) 907,4 [MH^+].

30

Ejemplo 78: Preparación del Compuesto 78.

35 Los Ejemplos del 78 al 81 se prepararon de una forma similar a la utilizada para preparar el ejemplo 74.

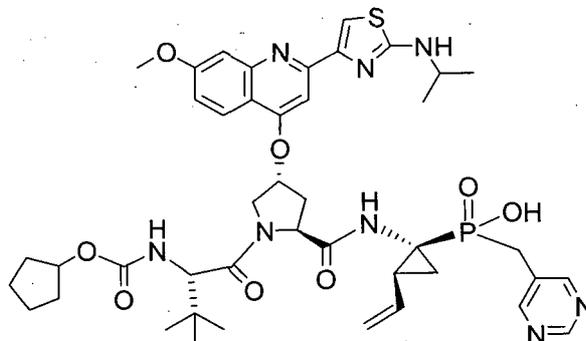
El producto (**Ejemplo 78**) se obtuvo como un sólido de color amarillo, (48 mg, 15 %). RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,73 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,44 (s, 1H) 8,28 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H) 8,195 (s, 1H) 7,76 (s, 2H), 7,31 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H) 5,84 (m, 2H), 5,20 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,71 (m, 2H), 4,48 (s a, 1H), 4,15 (m, 3H) 4,04 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 2,75 (m, 1H),

40

2,54 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,54 (m, 8H) 1,34 (m, 8H), 1,01 (s, 9H). ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD) δ 38,710. LC (análisis de 6 minutos, t.r. = 3,50 min) MS (875,5, M+1).

Ejemplo 79: Preparación del Compuesto 79.

5

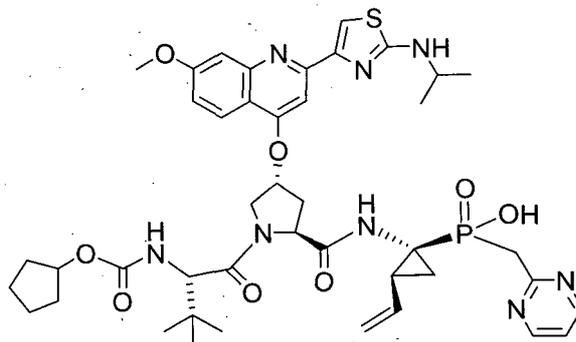


El producto, (**Ejemplo 79**) se obtuvo como un sólido de color amarillo (7 mg, 5%).

RMN ^1H (300 MHz, CD_3O): δ 9,00 (s, 1H) 8,82 (s, 2H), 8,29 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H) 8,18 (s, 1H) 7,75 (s, 2H), 7,32 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H) 5,80 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,47 (s a, 1H), 4,18 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 2,77 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,50 (m, 8H), 1,34 (m, 8H), 1,01 (s, 9H). No hay material suficiente para la RMN ^{31}P . LC (análisis de 6 minutos, t.r. = 3,42 min) MS (875,5, M+1).

15

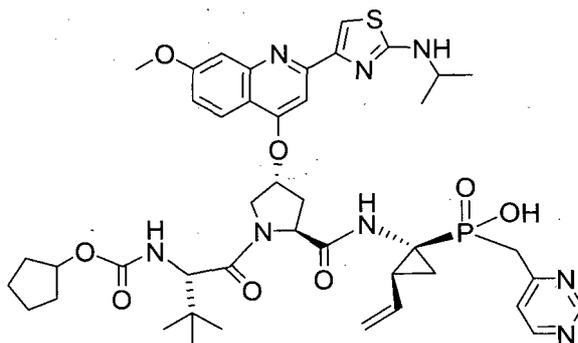
Ejemplo 80: Preparación del Compuesto 80.



El producto, (**Ejemplo 80**) se obtuvo como un sólido de color amarillo (11 mg, 15 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,74 (d $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,29 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H) 8,17 (s, 1H) 7,76 (m, 2H), 7,35 (m, 2H) 5,86 (m, 2H), 5,22 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,49 (s a, 1H), 4,17 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,70 (m, 2H) 2,78 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,59 (m, 8H), 1,34 (m, 8H), 1,02 (s, 9H). ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD): δ 37,909. LC (análisis de 6 minutos, t.r. = 3,21 min) MS (875,6, M+1).

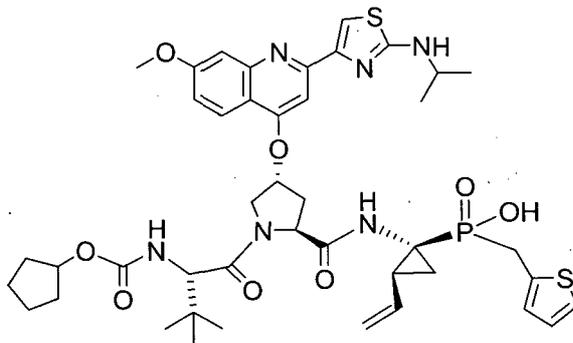
25

Ejemplo 81: Preparación del Compuesto 81.



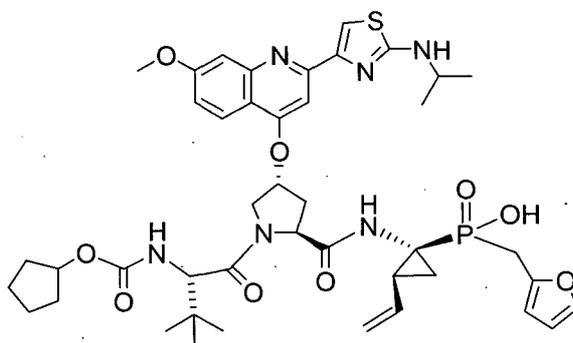
El producto (**Ejemplo 81**) se obtuvo como un sólido de color amarillo (85 mg, 51 %). RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 9,02 (s, 1H) 8,65 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H) 8,28 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H) 8,18 (s, 1H) 7,75 (m, 2H) 7,66 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H) 7,30 (m, 1H) 5,86 (m, 2H) 5,20 (m, 1H) 5,00 (m, 1H) 4,68 (m, 2H) 4,47 (s, 1H) 4,17 (m, 3H) 4,05 (s, 3H) 3,57 (m, 2H) 2,78 (m, 1H) 2,56 (m, 1H) 2,08 (m, 1H) 1,60 (m, 8H) 1,34 (m, 8H) 1,02 (s, 9H). ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD): δ 36,81. LC (análisis de 6 minutos, t.r. = 3,21 min) MS (875,5, $\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 82: Preparación del Compuesto 82.



RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,31 (b, 1H), 7,221 (b, 1H), 7,00 (b, 1H), 6,93 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,80 (b, 1H), 5,24 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 5,07 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,49 (d, 15 Hz, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,41-1,62 (m, 8H), 1,34 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,03 (s, 9H). RMN ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD) δ 839,122. LC/MS = 879 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 83: Preparación del Compuesto 83.



El bromuro de furfurilo se formó in situ a partir del alcohol furfurílico de la siguiente forma. El alcohol furfurílico 3,5 ml (41 mmol) se disolvió en 20 ml de éter seco y se enfrió a 0 °C. A continuación se añadió PBr_3 (1,4 ml, 15,1 mmol) disuelto en 4 ml de éter seco a 0 °C. Tras la adición, se dejó calentar la solución a ta. Transcurridos 45 min a ta, la solución se enfrió a 0 °C y se añadieron 12 ml de una solución acuosa de KOH al 50 %. A continuación, la capa etérea se decantó en un matraz seco y se almacenó a -20 °C sobre KOH sólido.

En un matraz independiente, 392 mg (1,27 mmol) de **IV** se disolvieron en 5,0 ml de DCM seco. Se añadieron 465 μl (2,67 mmol) de DIEA y 339 μl (2,67 mmol) de TMSCl respectivamente, y la reacción se agitó a ta durante 5 min. A continuación se añadieron 465 μl (2,67 mmol) de DIEA y 1,7 ml de la solución etérea del bromuro de furfurilo formado in situ anteriormente mencionado. La reacción se calentó a 40 °C y se dejó llegar a 40 °C durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se concentraron para eliminar el DCM. La fase orgánica se lavó a continuación con ácido cítrico 1 x p/1,0 M, 2X p/agua, y 1X p/salmuera. La fase orgánica se secó con MgSO_4 . La concentración del filtrado procedente de la filtración a vacío para eliminación del MgSO_4 proporcionó un aceite de color naranja del que se aisló el producto **7** mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 3:1-acetato de etilo:hexano) como un aceite transparente (160 mg, 32 % en 2 etapas). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) 7,33 (s, 5H), 6,31 (m, 2H), 6,00 (m, 1H), 5,30 (m, 2H), 5,04 (m, 4H), 4,10 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,303 (m, 3H). RMN ^{31}P (121,4 MHz, CDCl_3) δ 44,879, 41,575. LC/MS = 390 ($\text{M}^+ + 1$).

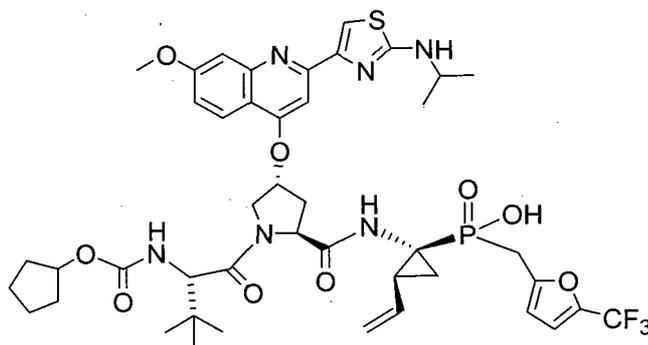
Una solución del fosfinato obtenido anteriormente (103 mg, 0,308 mmol) en ACN (7,7 ml) se enfrió a 0 °C y TMSI (220 μl , 1,54 mmol) se añadió gota a gota. La reacción se calentó a ta y se agitó a ta durante una hora. La reacción se volvió a enfriar a 0 °C y 2,6-lutidina (360 μl , 3,1 mmol) se añadió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

directamente en la siguiente reacción.

El residuo bruto de la etapa 1, Se añadieron HATU (190 mg, 0,5 mmol), dipéptido **VII** (130 mg, 0,2 mmol) y n-metilmorfolina (110 μ l, 1,0 mmol) se disolvieron en 2 ml de DMF y se agitaron a ta durante la noche. La mezcla de reacción en bruto se purificó a continuación mediante HPLC preparativa en fase invertida directamente para obtener 60 mg de **83** (60 mg, 34 %).

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,82 (s, 1H), 8,26 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 2,1, 9,3 Hz, 1H), 6,30 (m, 2H), 5,95 (m, 1H), 5,80 (b, 1H), 5,24 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,41-1,78 (m, 8H), 1,34 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,04 (s, 9H). RMN ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD) δ 840,029. LC/MS = 863 ($\text{M}^+ + 1$).

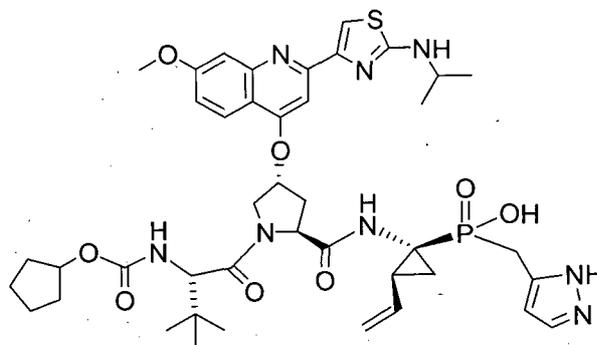
Ejemplo 8,4: Preparación del Compuesto 84.



Se disolvió el Intermedio **IV** (360 mg, 1,2 mmol) en 5,0 ml de DCM anhidro. Se añadieron DIEA (418 μ l, 2,4 mmol) y 343 μ l (2,4 mmol) de TMSCl se añadieron secuencialmente, y la reacción se agitó a continuación a ta durante 5 min. Se añadió más cantidad de DIEA (418 μ l, 2,4 mmol) y 343 μ l (2,4 mmol) y bromuro de 5-(trifluorometil)furfurilo respectivamente a continuación. La reacción se calentó a 40 $^\circ\text{C}$ y se dejó agitar a 40 $^\circ\text{C}$ durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se concentraron para eliminar el DCM. La fase orgánica se lavó a continuación con 1x de solución acuosa saturada de NH_4Cl , 2X con agua, y 1X p/salmuera. La fase orgánica se secó con MgSO_4 . La concentración del filtrado tras la filtración del MgSO_4 proporcionó un aceite de color naranja del que se aisló el producto mediante cromatografía en columna (SiO_2 , acetato de etilo puro) como un aceite transparente (313 mg, 56 %). La desprotección y el acoplamiento con el dipéptido **VII** dan como resultado el compuesto **84**.

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (d, J = 2,1, 9,3 Hz, 1H), 6,86 (b, 1H), 6,48 (b, 1H), 5,90 (b, 1H), 5,79 (b, 1H), 5,25 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,62-1,33 (m, 8H), 1,34 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,04 (s, 9H). RMN ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD) δ 836,68. LC/MS = 931 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 85: Preparación del Compuesto 85.



A una solución de 5-metil-1H-pirazol (5 g, 61,05 mmol) en CH_3CN (50 ml) t 0 $^\circ\text{C}$ se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (16 g, 73,26 mmol) y DMAP (740 mg, 6,10 mmol). La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con HCl 1 N (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó con Na_2SO_4 , y se concentró para obtener 8,7 g del éster

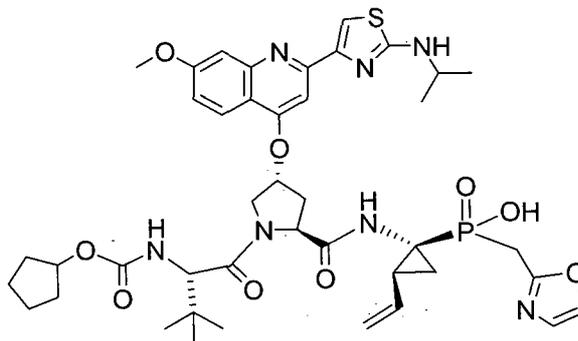
terc-butílico del ácido 5-metil-pirazol-1-carboxílico como producto bruto.

A una solución del éster terc-butílico del ácido 5-metil-pirazol-1-carboxílico en CCl_4 (40 ml) se añadió NBS (3,3 g, 18,5 mmol) y peróxido de benzoilo (450 mg, 1,86 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h y se enfrió a ta. El material insoluble se eliminó por filtración y la solución se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 y H_2O , se secó con Na_2SO_4 , y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía combi-flash para obtener 1,67 g de éster terc-butílico del ácido 5-bromometil-pirazol-1-carboxílico con un rendimiento del 52 %.

Se disolvió el Intermedio **IV** (800 mg, 2,56 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (30 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió diisopropiletilamina (1 ml, 5,36 mmol) y se agitó durante 15 minutos. Clorotrimetilsilano (0,8 ml, 5,36 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 1 h. Se añadió una porción sólida de éster terc-butílico del ácido 5-metil-pirazol-1-carboxílico (1,67 g, 6,4 mmol) y la reacción se calentó a 45 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con una solución acuosa de NH_4Cl , se secó con Na_2SO_4 , y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía combi-flash para obtener 682 mg de fosfinato con un rendimiento del 55 %.

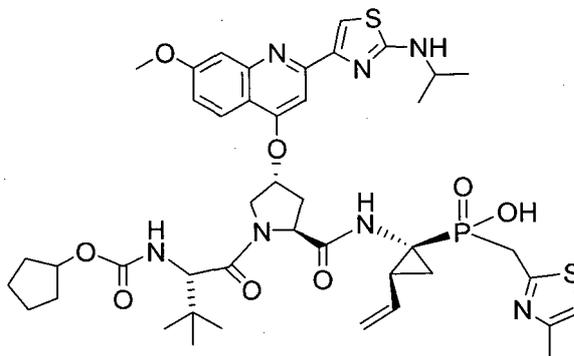
A una solución de fosfinato (682 mg, 1,4 mmol) en CH_3CN (2 ml) a 0 °C se añadió yodotrimetilsilano (1,0 ml, 7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 30 minutos. Se añadió una cantidad adicional de yodotrimetilsilano (1 ml, 7 mmol) y se agitó durante 30 minutos. Se añadieron 2,6-lutidina (0,8 ml) y MeOH (1,6 ml), se agitó durante 20 minutos, se concentró al vacío, y se secó durante 20 minutos para dar la amina. El acoplamiento con el intermedio **VII** proporcionó el ácido fosfínico **85**. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,30 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H) 7,76 (s, 2H), 7,61 (m, 4H), 7,61 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,82 (m, 2H), 5,22 (d $J = 17,7$ Hz, 1H), 5,00 (d $J = 11,1$ Hz, 1H), 4,68 (m, 3H), 4,49 (s, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,05 (m, 3 H), 3,35 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,63-1,48 (m, 8H), 1,34 (m, 6H), 1,02 (s, 9H) LC/MS = 863,12 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 86: Preparación del Compuesto 86.



Etapa 1. A una solución del fosfinato (estructura mostrada anteriormente, 170 mg, 0,44 mmol) en CH_3CN a 0 °C se añadió yodotrimetilsilano (0,31 ml, 2,18 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ta, se agitó durante 1 h, y se enfrió a 0 °C. Se añadió 2,6-lutidina (0,51 ml) seguido por la adición de MeOH (0,5 ml) y se calentó a ta. La mezcla se concentró y se secó a vacío para obtener el ácido aminofosfínico deseado como el producto en bruto.

Etapa 2. El intermedio **VII** (142 mg, 0,22 mmol) y el ácido aminofosfínico obtenido en la etapa 1 (0,44 mmol) se disolvieron en DMF (2 ml). Se añadieron HATU (166 mg, 0,44 mmol) y NMM (0,07 ml, 0,65 mmol) se añadieron a lo anterior y la mezcla se agitó durante la noche a ta. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con LiCl al 5 % (2 x). La capa orgánica se lavó una solución saturada de NaHCO_3 , se secó con Na_2SO_4 , y se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC para obtener 83,2 mg de compuesto **86**. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,30 (dd, $J = 2,4, 9,0$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,97 (m, 1H), 5,79 (sa, 1H), 5,23 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 5,06 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,46 (sa, 1H), 4,15 (m, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,6 (d, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,4-1,7 (m, 10H), 1,34 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 0,95 (s, 9H); ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD): δ 36,884; LC/MS = 864 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 87: Preparación del Compuesto 87.

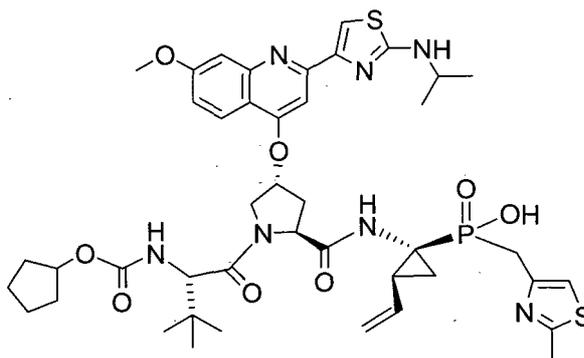
5 Se introdujeron en un matraz 1,1 ml (10,2 mmol) de 2,5-dimetiltiazol recientemente destilado y 25 ml de THF seco. A esta mezcla se añadieron a continuación 4,6 ml (2,8 mmol) de nBuLi 2,2 M gota a gota y la reacción se agitó a -78°C durante 30 min. El intermedio, el ácido fosfonoso **IV** (preparado a partir de 1,1 g de **III**, 3,4 mmol) se disolvió en 20 ml de THF seco y se añadió gota a gota a la solución del anión litio en 2,5-Dimetiltiazol formado in situ a -78°C . Después de 30 min, la reacción se inactivó a -78°C mediante adición de una solución saturada de NH_4Cl (ac). La fase orgánica se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución saturada de NH_4Cl (ac) y salmuera. La fase orgánica se secó con MgSO_4 . La concentración del filtrado procedente de la filtración a vacío para eliminación del MgSO_4 proporcionó un aceite de color naranja del que se aisló el producto mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 3:1-acetato de etilo:hexano) como un aceite transparente (220 mg, 15 % en 2 etapas).

15 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,33 (s, 5H), 6,64 (d, 1H), 5,80 (dt, $J = 9,9, 17,1$ Hz, 1H), 5,18 (b, 4H), 4,10 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,0 (m, 1H) 1,80 (m, 2H), 1,20 (m, 3H). RMN ^{31}P (121,4 MHz, CDCl_3) δ 44,952, 41,135. LC/MS = 421 ($\text{M}^+ + 1$).

La desprotección y el acoplamiento como se han descrito anteriormente proporcionan **87**. (rendimiento = 65 mg, 66 %). RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,31 (dd, $J = 2,1; 9,3$ Hz, 1H), 5,84 (br, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,12 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,83 (d, 1H) 4,69 (m, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 2,84 (dd, $J = 7,2, 14,1$ Hz, 1H), 2,45 (m, 4H), 1,41-1,78 (m, 8H), 1,34 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,04 (s, 9H). RMN ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD) δ 26,015. LC/MS = 894 ($\text{M}^+ + 1$).

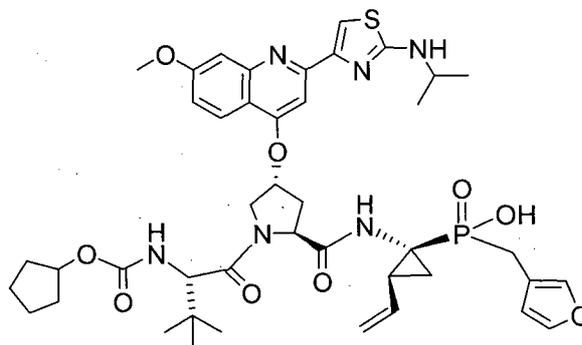
Ejemplo 88: Preparación del Compuesto 88.

25



Una solución del ácido fosforoso **IV** (501,3 mg, 1,62 mmol), base de Hunig (680 μl , 3,90 mmol), y clorometilsilano (460 μl , 3,62 mmol) en CH_2Cl_2 (8 ml) se agitó a ta durante 20 minutos. Una solución de 4-(clorometil)-2-metiltiazol (510 mg, 2,77 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (598,4 mg, 1,620 mmol) y base de Hunig (530 μl , 3,04 mmol) en CH_2Cl_2 (1,5 ml) se añadió mediante una cánula a ta. La solución resultante se agitó a 40°C durante 4,5 días y se enfrió a ta. La solución se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con H_2O (x 2) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Las fracciones orgánicas se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash usando como eluyente hexano:acetato de etilo para obtener fosfinato (449 mg, 66 %). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,35 (s, 2,15H), 7,33 (s, 2,85H), 7,03 (d, $J = 3,3$ Hz, 43H), 6,94 (d, 3,9 Hz, 57H), 6,72 (s, 57H), 6,60 (s, 43H), 6,04 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,40-5,34 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,10 (m, 3H), 4,76-4,73 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,27 (m, 2H), 1,71 (m, 4H). 1,23 (m, 3H), 1,13 (m, 1H), 0,93 (m, 1H). ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD): δ 48,382, 47,151, 44,628, 43,811.

40

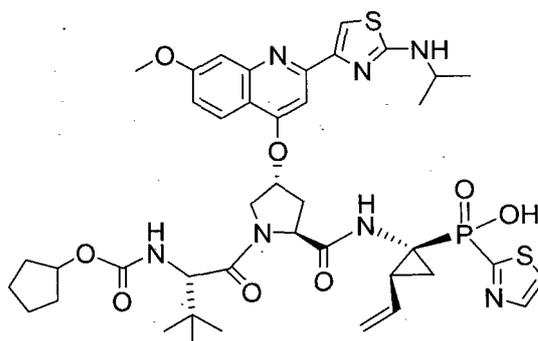
Ejemplo 89: Preparación del Compuesto 89.

5 De una manera similar a la del ejemplo 7 (el otro furano) Rendimiento = 230 mg (40 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7,33 (s, 5H), 6,41 (d, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,08 (m, 3H), 4,05 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,21 (m, 3H). RMN ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃) δ 45,73, 42,55. LC/MS = 390 (M⁺+1).

10 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,27 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,80 (b, 1H), 5,24 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,06 (d, 15 Hz, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,41-1,78 (m, 8H), 1,34 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,04 (s, 9H). RMN ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD) δ 41,17. LC/MS = 863 (M⁺+1).

Ejemplo 90: Preparación del Compuesto 90.

15



Se introdujeron en un matraz 13,0 ml de éter seco y 2,95 ml de nBuLi 2,2 M en hexano. La mezcla se enfrió a -78 °C. A continuación se añadió bromotiazol 587 μl (6,5 mmol) recientemente destilado y la mezcla se agitó a -78 °C durante 20 minutos. El ácido fosforoso intermedio **IV** (preparado a partir de 1,0 g de **III**, 3,1 mmol) se disolvió en 13,0 ml de THF y a continuación se añadió gota a gota a la solución del anión a -78 °C. Después de 20 min, la reacción se inactivó a -78 °C mediante adición de una solución saturada de NH₄Cl (ac). La fase orgánica se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución saturada de NH₄Cl (ac) y salmuera. La fase orgánica se secó con MgSO₄. La concentración del filtrado procedente de la filtración a vacío para eliminación del MgSO₄ proporcionó un aceite de color naranja del que se aisló el producto mediante cromatografía en columna (SiO₂, acetato de etilo puro) como un aceite transparente (450 mg, 37 % en 2 etapas).

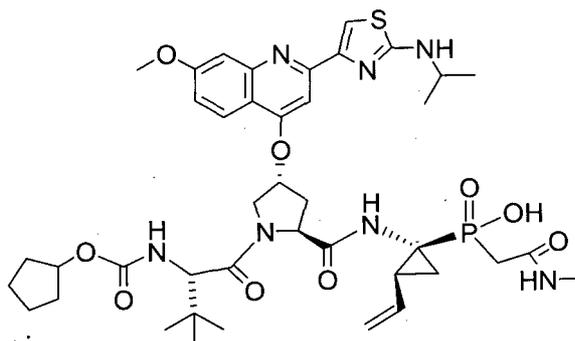
20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 7,667 (s, 1H), 7,33 (s, 5H), 6,20-5,90 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,55 (d, J = 38,1 Hz, 1H), 5,20 (m, 1H), 5,06 (m, 3H), 4,24 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,96-1,70 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,303 (m, 3H).
30 RMN ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 28,845, 26,156. LC/MS = 393 (M⁺+1), 415 (M⁺+Na).

Una solución del fosfinato obtenido anteriormente (300 mg, 0,77 mmol) en ACN (6,5 ml) se enfrió a 0 °C y TMSI (764 μl, 5,4 mmol) se añadió gota a gota. La reacción se calentó a ta y se agitó durante una hora. La reacción se volvió a enfriar a 0 °C y 2,6-lutidina (897 μl, 2,6 mmol) se añadió gota a gota. Esto fue seguido por la adición de Et₃N (2,7 ml, 19,3 mmol) y MeOH (8 ml). A continuación, la reacción se concentró a vacío y el producto bruto se usó directamente en la siguiente reacción.

40 Una solución de dipéptido **VII** (150 mg, 0,23 mmol) en THF (4 ml) se enfrió a -30 °C. Et₃N (81 μl, 0,58 mmol) se añadió a esta solución seguido por ClCO₂Et (44 μl, 0,46 mmol). La reacción se agitó a una temperatura comprendida entre -20 °C y -30 °C durante 30 min.

Una solución del producto bruto de la etapa 1 en CH_2Cl_2 (2 ml) se añadió gota a gota a $-30\text{ }^\circ\text{C}$, y la reacción se calentó a ta y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución saturada de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac})}$. La fase orgánica se diluyó con EtOAc y se extrajo con una solución saturada de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac})}$, H_2O , y salmuera. La fase orgánica se secó a continuación con Na_2SO_4 , que posteriormente se eliminó mediante filtración a vacío. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se disolvió en MeOH (1.5 ml). El compuesto **90** se aisló de esta solución mediante HPLC de fase inversa como un sólido de color amarillo (82 mg, 41 %). RMN ^1H (300 MHz, CD_3O) δ 8,25 (m, 2H), 8,20 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,39 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,97 (b, 1H), 5,77 (b, 1H), 5,06 (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), 2,75 (b, 1H), 2,57 (b, 1H), 2,10 (b, 1H), 1,7, -1,5 (b, 8H), 1,34 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,04 (s, 9H). RMN ^{31}P (121,4 MHz, CD_3CN) δ 18,28. LC/MS = 866 (M^++1).

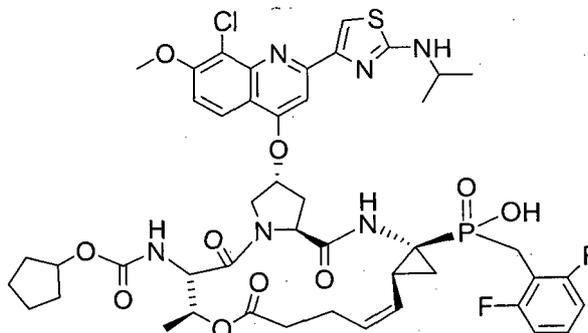
Ejemplo 91: Preparación del Compuesto 91.



El ácido [(1-Benciloxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropil)-etoxi-fosfinoil]-acético del ejemplo **11** (290 mg, 0,79 mmol) se suspendió en 4 ml de DMF. Se añadieron HATU (901 mg, 2,37 mmol), metilamina (133 mg, 1,97 mmol), seguido por NMM (781 μl , 7,11 mmol). Después de 2 horas, la reacción se concentró y se repartió entre EtOAc y H_2O . La capa acuosa se extrajo 3X con EtOAc. La capa orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró. El material, un aceite de color marrón (264 mg, 88 %) se usó en bruto.

El residuo se suspendió en 1 ml de CH_3CN y se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió yodotrimetilsililo (TMSI) (187 μl , 1. 31 mmol) se añadió a lo anterior y la solución se calentó a ta. Tras 45 minutos, la solución se enfrió de nuevo a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadieron trietilamina (1 ml, 7,33 mmol) en 2 ml de MeOH. La solución se calentó a ta y se agitó durante 20 minutos más. La solución se concentró, se sometió 2X a destilación azeotrópica con tolueno y se puso a alto vacío durante 30 minutos. El acoplamiento con el intermedio **VII** produjo **91** como un sólido de color amarillo. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,33 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,22 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 5,13 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,63 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,20 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 3,20 (d, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,50 (m, 6H) 1,38 (d, 6H), 1,05 (s, 9H). ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD): δ 36,642.

Ejemplo 92: Preparación del Compuesto 92.



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

Etapa 2. El alcohol de la etapa 1 (2,06 g, 2,5 mmol) y ácido pent-4-enoico (0,64 ml, 6,25 mmol) se disolvieron en CH₂Cl₂ (18,75 ml) / DMF (6,25 ml). EDCI (1,8 g, 9,38 mmol) y DMAP (92 mg, 0,75 mmol) se añadieron secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 7 h y se concentró. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (2 x). La capa orgánica se lavó con LiCl al 5 % y salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía combi-flash para obtener 2,16 g de producto éster con un rendimiento del 96 %. RMN ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃) δ 44,5, 43,9, 43,2, 42,3. LC/MS = 917,9 (M⁺+1), 856,0 (M⁺+Na).

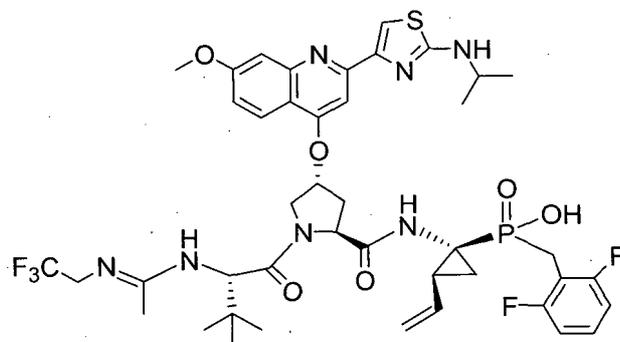
Etapa 3. El éster (2,16 g, 2,36 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (236 ml) y se desgasificó con N₂ durante 20 minutos. G1 de Grubb (486 mg, 0,59 mmol) se añadió a lo anterior y se desgasificó durante 20 minutos más. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 5,5 h y se enfrió a ta. Tris(hidroxi metil)fosfina (3,66 g, 29,5 mmol) se añadió a lo anterior seguido por la adición de TEA (8,2 ml, 59 mmol) y H₂O (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 5 h y a continuación a t.a. durante la noche. Las dos capas se separaron. La capa orgánica se lavó con HCl 0,5 N y salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía combi-flash para obtener 1,48 g del compuesto ciclado con un rendimiento del 71 %. RMN ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃) δ 44,4, 43,1 LC/MS = 888,1 (M⁺+1), 909,9 (M⁺+Na).

Etapa 4. A una solución de la olefina cíclica (1,48 g, 1,67 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (6,26 ml, 25,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3,5 h, se concentró, se secó a vacío durante la noche, y a continuación se disolvió en THF (14,3 ml) / H₂O (2,4 ml). El éster ciclopentílico del 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éter del ácido carbónico (398 mg, 1,75 mmol) y TEA (0,7 ml, 5,01 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 2 h y se añadió una cantidad adicional de éster ciclopentílico del 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éter del ácido carbónico (38 mg). La reacción se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó por adición de HCl 0,5 N y se diluyó con EtOAc. Las dos capas se separaron. La capa orgánica se lavó con HCl 0,5 N y salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía combi-flash para obtener 1,45 g de carbamato de ciclopentilo con un rendimiento del 96 %. RMN ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃) δ 44,4, 43,1. LC/MS = 902,0 (M⁺+1).

Etapa 5. Una solución de carbamato de ciclopentilo (1,4 g, 1,55 mmol) y 8-cloro-2-(2-isopropilamino-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinolin-4-ol (542 mg, 1,55 mmol) en NMP (15 ml) se trató con Cs₂CO₃ (1,26 g, 3,88 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 63 °C durante 5 h y se enfrió a ta a continuación. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con LiCl al 5 % y salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía combi-flash para obtener 1,18 g del producto deseado con un rendimiento del 75 %.

Etapa 6. A una solución del producto obtenido anteriormente (1,18 g, 1,16 mmol) en CH₃CN (12 ml) a 0 °C se añadió 2,6-lutidina (1,35 ml, 11,6 mmol) y yodotrimetilsilano (1,66 ml, 11,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h y se enfrió a 0 °C. 2,6-Lutidina (0,27 ml, 2,32 mmol) se añadió seguido por la adición de MeOH (5 ml) y se calentó a ta durante 10 minutos. La mezcla se concentró, se secó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía combi-flash en fase invertida seguido por HPLC para obtener 1,01 g de **92** con un rendimiento del 88 %. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,26 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,68 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 5,84 (m, 2H), 5,67 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 5,08 (dd, J = 6,3, 9,9 Hz, 1H), 4,75 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,3 (m, 2H), 4,17 (s, 3H), 4,00 (quint., J = 6,6 Hz, 1 H), 3,55 (t, J = 15,3 Hz, 1H), 3,31 (t, J = 15,3 Hz, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 2,46 (dd, J = 5,4, 16,8 Hz, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,4-1,7 (ma, 10H), 1,37 (dd, J = 2,1, 6,6 Hz, 6H), 1,25 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,04 (m, 1H). RMN ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD) δ 38,9. LC/MS = 985,1 (M⁺+1).

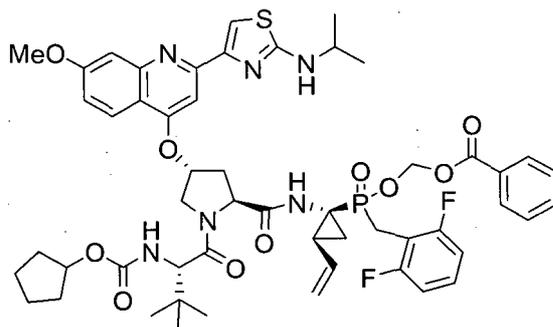
Ejemplo 93: Preparación del Compuesto 93.



Etapa 1. Clorhidrato de acetilimidato de etilo (1,23 g, 9,95 mmol) y clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetilamina (1,35 g, 9,95 mmol) se disolvieron en CH₂Cl₂ (32 ml) / H₂O (3,2 ml). K₂CO₃ (0,69 g, 4,98 mmol) y se agitó durante 30 minutos. Las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). La combinación de capas orgánicas se secó con Na₂SO₄ y se concentró para obtener 1,48 g de éster etílico del ácido N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetimidico como un líquido de color amarillo claro con un rendimiento del 87 %.

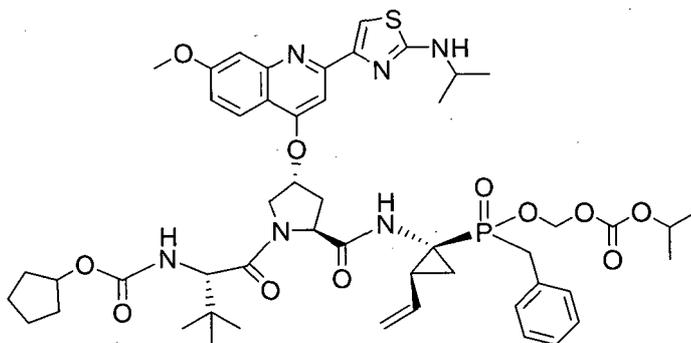
Etapa 2. El tripéptido protegido con Boc se preparó de forma similar a la descrita en el ejemplo 58, que se desprotegió de la siguiente forma. El tripéptido (500 mg, 0,54 mmol) se disolvió en CH₃CN (5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió yodotrimetilsilano (0,77 ml). La mezcla de reacción se calentó a ta, se agitó durante 0,5 h, y se enfrió a 0 °C. Se añadió 2,6-lutidina (1,30 ml) seguido por la adición de MeOH (5 ml). La mezcla se concentró, se evaporó simultáneamente con CH₂Cl₂ (2 x), y se secó a vacío para obtener el aminofosfinato en forma de sal de 2,6-lutidina. La sal (80 mg, 0,025 mmol) se disolvió en DMF (0,45 ml) y tampón fosfato 0,1 N (0,9 ml). Se añadió NaOH 2 N (86 µl) para ajustar el pH a 9. Una solución de éster etílico del ácido N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetimidoco (150 mg, 0,89 mmol) en DMF (0,1 ml) se añadió y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC para obtener 8,8 mg de **93** como un sólido de color amarillo.

Ejemplo 129: Preparación del Compuesto 129.

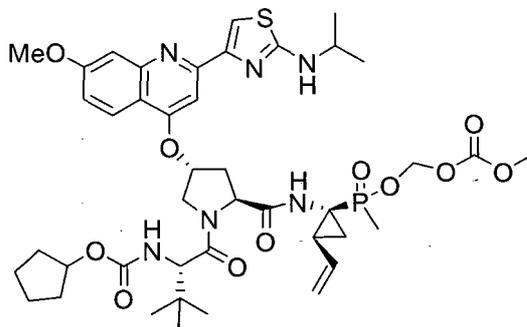


El compuesto ácido **58** (128 mg, 0,14 mmol) se disolvió en CH₃CN (2,5 ml) y se calentó a 65 °C durante 10 minutos. TEA (0,2 ml, 1,41 mmol) y BOMCl (480 mg, 2,82 mmol) se añadieron a lo anterior. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 24 h y se enfrió a ta. La reacción se inactivó con H₂O y se evaporaron los disolventes orgánicos. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se llevó a pH = 2 y se extrajo con EtOAc. El combinado de capas orgánicas se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC para obtener 10 mg de **129**.

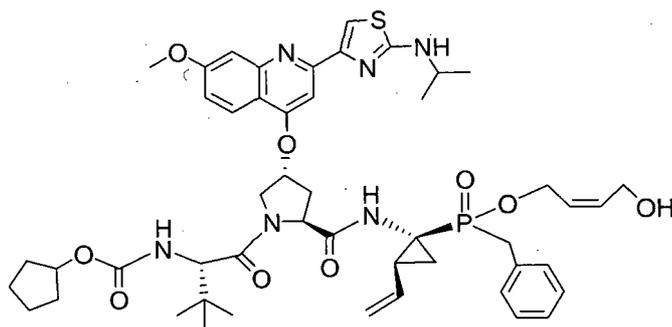
Ejemplo 130: Preparación del Compuesto 130.



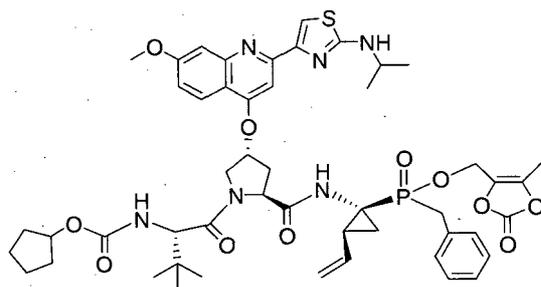
A una solución del compuesto **35** (725 mg, 0,831 mmol) en CH₃CN (20 ml) se añadió TEA (1,16 ml, 0,831 mmol) y la solución se calentó a 70 °C durante 10 min. A continuación se añadió POC-Cl a la mezcla de reacción, y el calentamiento continuó durante 5 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó en HPLC de fase invertida para dar 219 mg del profármaco de fosfinato con un rendimiento del 27 %. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,89 (s, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,35-7,23 (m, 6H), 6,03-5,77 (m, 2H), 5,57-5,28 (m, 3H), 5,15-5,01 (m, 2H), 4,86-4,65 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,22-4,05 (m, 5H), 3,65-3,20 (m, 2H), 2,81-2,74 (m, 2H), 2,50-2,44 (m, 2H), 2,18-2,15 (m, 1H), 1,77-1,23 (m, 23H), 1,19-0,97 (m, 10H). ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): 48,55; LC/MS: [M+1] = 989.

Ejemplo 131: Preparación del Compuesto 131.

5 Siguiendo procedimientos experimentales similares a los descritos para la preparación de compuesto **130**, se prepararon 15 mg de compuesto **131**. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,05 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz), 7,48 y 7,46 (dos s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H, *J* = 9,6 Hz), 5,76-6,06 (m, 1H), 5,56-5,76 (m, 2H), 5,48 (br, 1H), 5,26-5,38 (m, 1H), 5,14 (t a, 1H, *J* = □12 Hz), 4,78 (br, 1H), 4,46-4,57 (m, 2H), 4,28 (s, 1H), 4,06 (br d, 1H, *J* = □11 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,88-4,00 (m, 1H), 3,80 y 3,72 (dos s, 3H), 2,94 (m a, 0,5H), 2,62-2,75 (m, 1,5H), 2,22-2,42 (m, 1H), 2,06-2,22 (m, 1H), 1,42-1,84 (m, 10H), 1,32 (d, 6H, *J* = 6,6 Hz), 1,27-1,36 (m, 1H), 1,20 (t a, 1H, *J* = 7,4 Hz), 1,06 y 1,04 (dos s, 9H). ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 57,608, 53,232. LC/MS = 885 (M⁺+1).

Ejemplo 132: Preparación del Compuesto 132.

15 El ácido fosfínico (500 mg, 5,73 mmol) y alcohol (1,87 g, 57,3 mmol) se disolvieron en DMF (3 ml). PyBop (843 mg, 20,06 mmol), TEA (0,4 ml, 28,65 mmol), y DMAP (14 mg, 1,15 mmol) se añadieron a lo anterior. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h y se concentró. El producto se repartió entre salmuera y CH₂Cl₂ (3 x). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía combi-flash para obtener 406 mg del intermedio de silil éter con un rendimiento del 60 %. El sililo éter resultante (406 mg, 3,44 mmol) se disolvió en THF (3 ml) y se añadió TBAF 1,0 M en THF (0,43 ml, 4,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se concentró. El producto se repartió entre H₂O y CH₂Cl₂. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante HPLC para obtener 227 mg de **132** con el rendimiento del 70 %. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,80 (s, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,65 (m, 3H), 7,45 - 7,17 (m, 6H), 5,80 - 5,65 (m, 2H), 5,40 - 5,05 (m, 4H), 4,65 (m, 2H), 4,40 - 3,95 (m, 8H), 3,60 - 3,20 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,80-1,35 (m, 13H), 1,05-0,95 (m, 16H); ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃) δ 50,24, 48,92; LC/MS: 943.

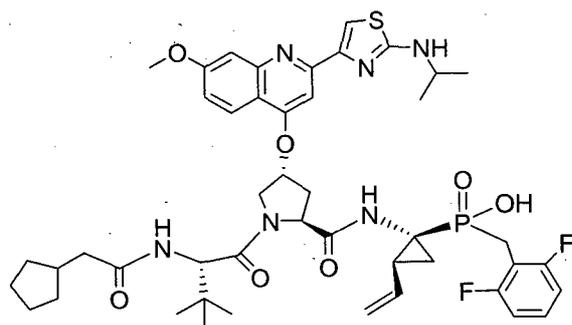
Ejemplo 133: Preparación del Compuesto 133.

30

Etapa 1. 4,5-dimetil-2-oxo-1,3-dioxol (5 g, 43,82 mmol), NBS (8,19 g, 46,01 mmol), y peróxido de benzoilo (20 mg) se disolvieron en CCl₄ (30 ml) y se calentaron a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y el sólido se eliminó por filtración. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice para obtener 8,29 g de 4-bromometil-5-metil-2-oxo-1,3-dioxol como un aceite de color amarillo. TEA (12 ml, 86,1 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 4-bromometil-5-metil-2-oxo-1,3-dioxol (6 g, 31,09 mmol) y ácido fórmico (3,36 ml) en CH₃CN (96 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h y se concentró. El producto se repartió entre H₂O y EtOAc (3X). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se concentró y se secó a vacío para obtener el formiato crudo. El formiato resultante se disolvió en MeOH (40 ml) y se añadieron 0,5 ml de HCl concentrado. La mezcla se agitó a t.a. durante 5 h, se concentró, y se evaporó simultáneamente con tolueno. El producto bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para obtener 2,8 g de 4-hidroximetil-5-metil-2-oxo-1,3-dioxol con rendimiento del 69 %. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 4,40 (s, 2H), 2,60 (amplio, s, 1H), 2,20 (s, 3H).

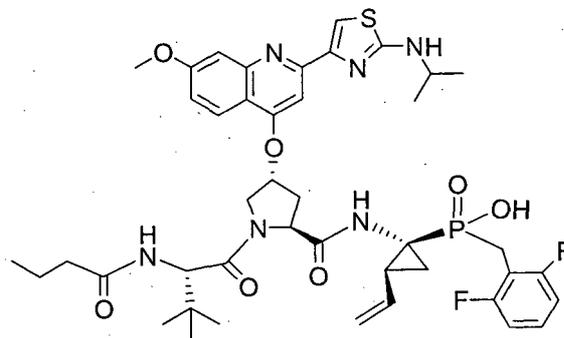
El ácido fosfínico (150 mg, 0,17 mmol) y 4-hidroximetil-5-metil-2-oxo-1,3-dioxol (112 mg, 0,85 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). PyBop (179 mg, 0,34 mmol), TEA (0,07 ml, 0,51 mmol), y DMAP (7 mg) se añadieron a lo anterior. La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. El producto se repartió entre una solución acuosa de NaHCO₃ y EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con NH₄Cl y salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC seguido por una columna de gel de sílice para obtener 40 mg de (**133**) con un rendimiento del 24 %. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,30 - 7,20 (m, 5H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,95 - 5,80 (m, 2H), 5,40-5,10 (m, 5H), 5,00 (amplio, s, 1H), 4,70 - 4,40 (m, 5H), 4,00 (s, 5H), 3,70 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,00-1,35 (m, 16H), 1,05 (m, 12H); ³¹P (121,4 MHz, CDCl₃) δ 50,81, 47,39; LC/MS: [M+1] = 985.

Ejemplo 135: Preparación del Compuesto 135.

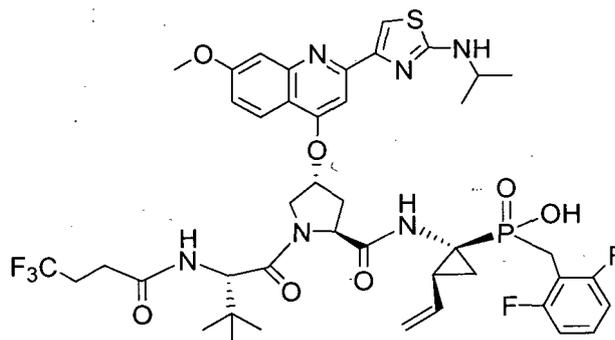


El fosfinato completamente protegido (sintetizado como se ha descrito en el ejemplo 58 con el grupo de protección de Boc) se trató con HCl para eliminar el grupo de protección Boc. La amina resultante se utilizó para preparar los compuestos **135-141**.

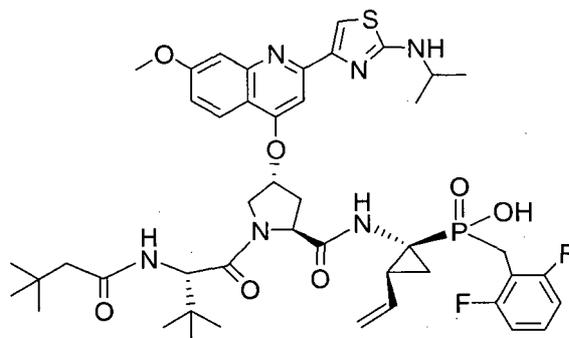
A una solución de esta amina (390 mg, 0,47 mmol) en EtOAc (50 ml) se añadió una solución saturada de NaHCO₃ (60 ml) y se agitó intensamente. Acetilcloruro de ciclopentilo (76 mg, 0,52 mmol) en EtOAc (1 ml) se añadió y se agitó durante 15 minutos. Las dos capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo seco se disolvió en CH₃CN (5 ml) y se enfrió a 0 °C. Yodotrimetilsilano (0,60 ml, 2,37 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ta, se agitó durante 0,5 h, y se enfrió a 0 °C. 2,6-Lutidina (1,5 ml, 4,73 mmol) se añadió a lo anterior seguido por la adición de MeOH (5 ml). La mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC para obtener 337,2 mg de compuesto **135**. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 2,4, 9,0 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 5,99 (m, 1H), 5,78 (sa, 1H), 5,30 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,0-2,4 (m, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,4-1,7 (m, 8H), 1,34 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 0,95 (sa, 11H); ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 42,091; LC/MS = 907 (M⁺+1).

Ejemplo 136: Preparación del Compuesto 136.

5 Siguiendo procedimientos experimentales similares a los descritos para la preparación de compuesto **135**, se preparó el compuesto **136**. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 2,1, 9,0$ Hz, 1H), 7,26 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,93 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 5,97 (m, 1H), 5,80 (sa, 1H), 5,31 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 5,12 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,49 (t, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,41 (d, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,47 (m, 1H); 1,2-1,4 (m, 8H), 1,07 (s, 9H), 0,80 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD): δ 41,043.

Ejemplo 137: Preparación del Compuesto 137.

15 Siguiendo procedimientos experimentales similares a los descritos para la preparación de compuesto **135**, se preparó el compuesto **137**. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 2,7, 9,2$ Hz, 1H), 7,26 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,93 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 5,97 (m, 1H), 5,81 (sa, 1H), 5,31 (dd, $J = 1,4, 17,0$ Hz, 1H), 5,12 (dd, $J = 1,4, 10,5$ Hz, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,41 (t, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,41 (d, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,34 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,06 (s, 9H); ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD): δ 41,952.

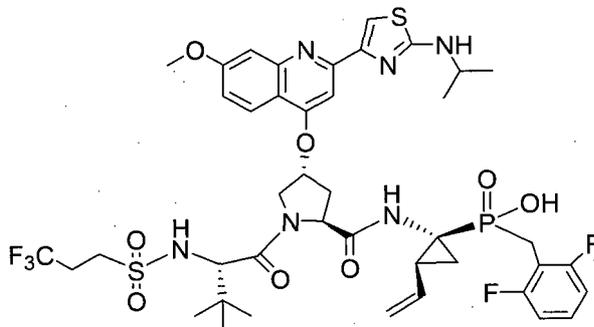
Ejemplo 138: Preparación del Compuesto 138.

25 Siguiendo procedimientos experimentales similares a los descritos para la preparación de compuesto **135**, se preparó el compuesto **138**. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,33 (dd, $J = 2,4, 9,0$ Hz, 1H), 7,26 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,93 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 5,97 (m, 1H), 5,79 (sa, 1H), 5,32 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 5,13 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,48 (t, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,42 (d, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,20

(m, 1H), 1,98 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 1,90 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,34 (d, $J = 9,6$ Hz, 6H), 1,06 (s, 9H), 0,80 (s, 9H); ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD): δ 41,077; LC/MS = 895 ($\text{M}^+ + 1$).

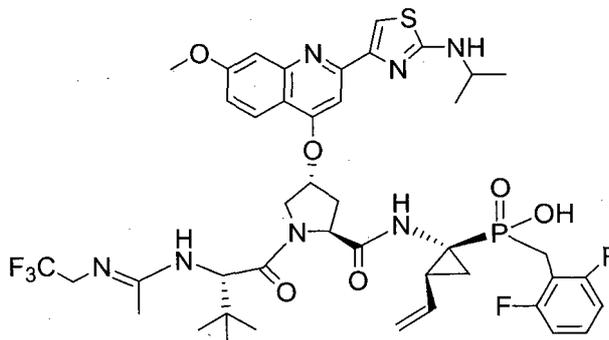
Ejemplo 139: Preparación del Compuesto 139.

5



10 Siguiendo procedimientos experimentales similares a los descritos para la preparación de compuesto **135**, se preparó el compuesto 139. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,34 (dd, $J = 2,1, 9,3$ Hz, 1H), 7,25 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,92 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 5,96 (m, 1H), 5,79 (sa, 1H), 5,30 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,12 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,72 (t, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,41 (d, 2H), 3,00 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 2,59 (m, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,34 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,10 (s, 9H); ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD) δ 38,190 40,829.

15 Ejemplo 140: Preparación del Compuesto 140.

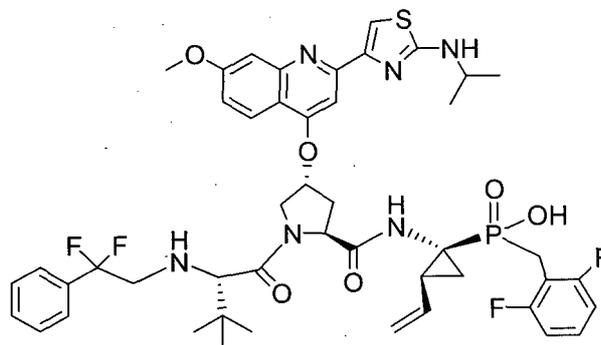


20 Etapa 1. Clorhidrato de acetilimidato de etilo (1,23 g, 9,95 mmol) y clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetilamina (1,35 g, 9,95 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (32 ml) / H_2O (3,2 ml). K_2CO_3 (0,69 g, 4,98 mmol) y se agitó durante 30 minutos. Las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). La combinación de capas orgánicas secó con Na_2SO_4 y se concentró para obtener 1,48 g del amidato deseado como un líquido de color amarillo claro con un rendimiento del 87 %.

25 Etapa 2. El fosfinato (500 mg, 0,54 mmol) se disolvió en CH_3CN (5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió yodotrimetilsilano (0,77 ml). La mezcla de reacción se calentó a ta, se agitó durante 0,5 h, y se enfrió a 0 °C. Se añadió 2,6-lutidina (1,30 ml) seguido por la adición de MeOH (5 ml). La mezcla se concentró, se evaporó simultáneamente con CH_2Cl_2 (2 x), y se secó a vacío para obtener el ácido aminofosfínico deseado como la sal de 2,6-lutidina.

30 Etapa 3. El ácido aminofosfínico obtenido de la etapa 2 (80 mg, 0,025 mmol) se disolvió en DMF (0,45 ml) y tampón fosfato 0,1 N (0,9 ml). Se añadió NaOH 2 N (86 μl) para ajustar el pH a 9. Una solución del amidato obtenido a partir de la etapa 1 (150 mg, 0,89 mmol) en DMF (0,1 ml) se añadió y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC para obtener 8,8 mg de compuesto **140**. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,34 (dd, $J = 2,1, 9,3$ Hz, 1H), 7,25 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,92 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 5,97 (m, 1H), 5,79 (sa, 1H), 5,30 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,12 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,72 (t, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,41 (d, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,01 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,59 (m, 5H), 2,19 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,34 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,10 (s, 9H); ^{31}P (121,4 MHz, CD_3OD): δ 40,829.

35

Ejemplo 141: Preparación del Compuesto 141.

5 Etapa 1. Una mezcla del α -cetoéster del éster metílico del ácido oxofenilacético (820 mg, 5 mmol) y Deoxo-Fluor (2,43 g, 11 mmol) se calentó a 45 °C y se agitó bajo atmósfera de N₂ durante 16 h. La mezcla se enfrió a ta, se vertió sobre agua helada, y se añadió CH₂Cl₂ (40 ml). La capa de CH₂Cl₂ se recogió y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía combi-flash para obtener 536 mg del correspondiente difluoroéster como un aceite incoloro. A una solución del difluoroéster (536 mg, 2,88 mmol) en tolueno (20 ml) a -78 °C se añadió DIBAL 1,0 M en CH₂Cl₂ y se agitó durante 2 h a -78 °C. La mezcla de reacción se vertió sobre HCl 6 N (100 ml) enfriado en hielo y se extrajo con CH₂Cl₂. El combinado de capas orgánicas se filtró a través de celite, se concentró hasta un volumen de 40 ml, y se utilizó en la siguiente etapa de reacción.

15 Etapa 2. A una solución del ácido aminofosfínico (ejemplo **140**, etapa 2) (65 mg, 0,02 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió una solución del aldehído obtenido en la etapa 1 en CH₂Cl₂ / tolueno (1 ml). Se añadieron TFA (50 μ l) y NaBH(OAc)₃ (21 mg) y se agitó durante 16 h. Se añadió más cantidad de NaBH(OAc)₃ (63 mg) y se añadió la solución de aldehído en CH₂Cl₂ / tolueno (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con HCl 0,1 N y se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se filtró a través de Acrodisk, y se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC para obtener 28,2 mg de (**141**). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,15 (s, 1H), 8,10 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05-7,20 (m, 3H), 6,92 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 5,97 (m, 1H), 5,84 (sa, 1H), 5,31 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,85 (m, 2H), 4,43 (d, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,41 (d, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,09 (s, 9H); ³¹P (121,4 MHz, CD₃OD): δ 40,804.

25 Ensayos Biológicos

30 Potencia enzimática de NS3 La proteasa NS3 purificada se sometió a complejación con el péptido NS4A y a continuación se incubó con diluciones en serie del compuesto (DMSO utilizado como disolvente). Se iniciaron las reacciones mediante la adición de un sustrato peptídico marcado por duplicado y se midió el aumento cinético resultante en la fluorescencia. Se llevó a cabo la regresión no lineal de los datos de velocidad para calcular las CI₅₀. Se ensayó inicialmente la actividad frente al genotipo de la proteasa 1b. Dependiendo de la potencia obtenida frente al genotipo 1b, se pueden ensayar genotipos adicionales (1a, 2a, 3) y/o enzimas resistentes a los inhibidores de las proteasas (D168Y, D168V, o mutantes A156T). Se usó BILN-2061 como control en todos los ensayos. Se evaluaron en este ensayo los compuestos representativos de la invención, y se descubrió que tenían normalmente valores de la CI₅₀ de menos de aproximadamente 1 μ m.

40 Potencia y citotoxicidad del replicón: Células Huh-luc (que replicaban de manera estable el genotipo 1b del replicón I389luc-ubi-neo/NS3-3'/ET de Bartenschlager) se trataron con diluciones en serie de compuesto (se usó DMSO como disolvente) durante 72 horas. Se midió el número de copias del replicón mediante bioluminiscencia y se llevó a cabo la regresión no lineal para calcular las CE₅₀. Se evaluaron en paralelo placas tratadas con las mismas diluciones del fármaco para establecer su citotoxicidad utilizando el ensayo de viabilidad celular CellTiter-Glo de Promega. Dependiendo de la potencia obtenida frente al replicón 1b, pueden ensayarse los compuestos frente al replicón del genotipo 1a y/o replicones resistentes a inhibidores que codifican las mutaciones D168Y o A156T. Se usó BILN-2061 como control en todos los ensayos. Se evaluaron en este ensayo los compuestos representativos de la invención, y se descubrió que tenían normalmente valores de la CE₅₀ de menos de aproximadamente 5 μ m.

50 Efecto de las proteínas séricas sobre la potencia del replicón. Se llevaron a cabo los ensayos del replicón en medio normal de cultivo de células (DMEM + FBS al 10 %) suplementado con concentraciones fisiológicas de albúmina de suero humano (40 mg/ml) o glicoproteína de α -ácido (1 mg/ml) Se compararon las CE₅₀ en presencia de proteínas séricas humanas con la CE₅₀ en medio normal para determinar el cambio en número de veces de la potencia.

Selectividad enzimática: Se midieron la inhibición de las proteasas de mamífero incluyendo elastasa pancreática de porcino, elastasa de leucocitos humanos, Proteasa 3 y catepsina D a la K_m correspondiente para los respectivos sustratos de cada enzima. Se comparó la CI_{50} de cada enzima con la CI_{50} obtenida con la proteasa NS3 1b para calcular la selectividad. Los compuestos representativos de la invención han mostrado actividad.

5 Citotoxicidad de células MT-4: Se trataron células MT4 con diluciones en serie de los compuestos durante un periodo de cinco días. Se midió la viabilidad celular al final del periodo de tratamiento utilizando el ensayo CellTiter-Glo de Promega y la regresión no lineal para calcular la CC_{50} . Concentración del compuesto asociada con células en la CE_{50} : Se incubaron los cultivos Huh-luc con compuesto a concentraciones iguales a la CE_{50} . En múltiples tipos temporales (0 - 72 horas) se lavaron las células 2X con medio frío y se extrajeron con acetonitrilo al 85%; se extrajo también una muestra del medio en cada punto temporal. Se analizaron los extractos celulares y los medios mediante LC/MS/MS para determinar la concentración molar de los compuestos en cada fracción. Los compuestos representativos de la invención han mostrado actividad.

15 Solubilidad y estabilidad: Se determinó la solubilidad tomando una alícuota de solución madre de DMSO 10 mM y preparando el compuesto a una concentración final de 100 μ M en las soluciones de los medios de ensayo (PBS, pH 7.4 y NCI 0,1 N, pH 1,5) con una concentración total de DMSO del 1 %. Las soluciones de los medios de ensayo se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 1 h. A continuación, las soluciones se centrifugaron y se evaluaron los sobrenadantes recuperados en el HPLC/UV. Se calculará la solubilidad comparando la cantidad de compuesto detectado en la solución de ensayo definida en comparación con la cantidad detectada en DMSO a la misma concentración. Se determinará también la estabilidad de los compuestos tras una incubación de 1 hora con PBS a 37 °C.

25 Estabilidad en hepatocitos de perro, rata y ser humano criopreservados: Cada compuesto se incubó durante hasta 1 hora en suspensiones de hepatocitos (100 μ l, 80.000 células por pocillo) a 37 °C. Se reconstituyeron los hepatocitos criopreservados en medio de incubación exento de suero. La suspensión se transfirió a placas de 96 pocillos (50 μ l/pocillo). Los compuestos se diluyeron hasta 2 μ M en medio de incubación y a continuación se añadieron a las suspensiones de hepatocitos para iniciar la incubación. Las muestras se tomaron a 0, 10, 30 y 60 minutos tras el inicio de la incubación y la reacción se inactivó rápidamente con una mezcla consistente en ácido fórmico al 0,3% en acetonitrilo al 90%/agua al 10%. Se analizó la concentración del compuesto en cada muestra utilizando LC/MS/MS. Se determinó la semivida de desaparición del compuesto en la suspensión de hepatocitos ajustando los datos temporales de la concentración con una ecuación exponencial monofásica. Se escalarán también los datos para representar el aclaramiento hepático intrínseco y/o el aclaramiento hepático total.

35 Estabilidad en la fracción S9 hepática de perros, ratas y seres humanos. Se incubó cada compuesto durante hasta 1 hora en una suspensión S9 (500 μ l, 3 mg de proteína/ml) a 37 °C (n = 3). Se añadieron los compuestos a la suspensión S9 para iniciar la incubación. Las muestras se tomaron a 0, 10, 30, y 60 minutos tras el inicio de la incubación. Se analizó la concentración del compuesto en cada muestra utilizando LC/MS/MS. Se determinó la semivida de desaparición del compuesto en la suspensión S9 ajustando los datos de concentración-tiempo con una ecuación exponencial monofásica.

45 Permeabilidad en Caco-2 Una organización por contrato evaluó los compuestos (Absorption Systems, Exton, PA). Se proporcionaron los compuestos al contratista de una manera enmascarada. Se medirá la permeabilidad directa (A B) e inversa (B a A). Se hacen crecer monocapas de Caco-2 hasta confluencia en membranas de policarbonato microporosas revestidas de colágeno en placas Costar Transwell® de 12 pocillos. Los compuestos se dosificaron en la cara apical para establecer la permeabilidad directa (A a B), y se dosificaron en la cara basolateral para la permeabilidad inversa (B a A). Se incubaron las células a 37 °C con CO₂ al 5 % en una incubadora humidificada. Al comienzo de la incubación y a 1 h y 2 h tras la incubación, se tomó una alícuota de 200 μ l de la cámara de recepción que se sustituyó con un tampón de ensayo reciente. Se determinó la concentración del compuesto en cada muestra con LC/MS/MS. Se calculó la permeabilidad aparente, Papp,

55 Unión a la proteína plasmática: Se midió la unión a la proteína plasmática mediante diálisis en equilibrio. Cada compuesto se añadió a blanco de plasma a una concentración final de 2 μ M. El plasma enriquecido y el tampón fosfato se colocaron en caras opuestas de las celdas de diálisis ensambladas, que a continuación se harán girar lentamente en un baño de agua a 37 °C. Al final de la incubación, se determinó la concentración del compuesto en plasma y tampón fosfato. Se calculó el porcentaje no unido utilizando la siguiente ecuación:

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

60 Donde C_f y C_b son las concentraciones de sustrato libre y unido determinadas como la concentración de tampón tras la diálisis y la concentración en plasma, respectivamente.

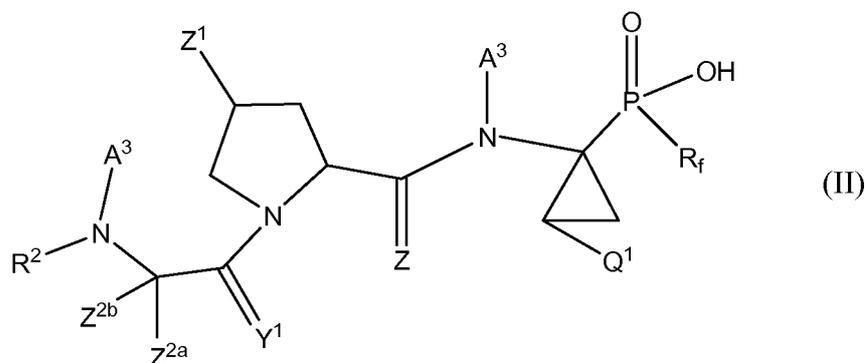
ES 2 531 315 T3

5 Perfilado de CYP450: Se incubó cada compuesto con cada una de las 5 enzimas CYP450 humanas recombinantes, incluyendo CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6 y CYP2C19 en presencia y ausencia de NADPH. Se tomarán muestras en serie de la mezcla de incubación al comienzo de la incubación y a 5, 15, 30, 45 y 60 min tras el inicio de la incubación. Se determinó la concentración del compuesto en la mezcla de incubación mediante LC/MS/MS. Se calculó el porcentaje del compuesto remanente tras la incubación en cada punto temporal comparando con el muestreo al inicio de la incubación.

10 Estabilidad en el plasma de ratas, perros, monos y seres humanos: Los compuestos se incubarán durante hasta 2 horas en plasma (ratas, perros, mono, o seres humanos) a 37 °C. Se añadieron los compuestos al plasma a las concentraciones finales de 1 y 10 ug/ml. Se tomaron alícuotas de las muestras a los 0, 5, 15, 30, 60, y 120 min después de añadir el compuesto. Se midieron la concentración de los compuestos y los metabolitos principales en cada punto temporal mediante LC/MS/MS.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula II:



5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que:

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

10 R² se selecciona entre,

a) -C(Y¹)(A³),

15 b) alquilo(C2-10), cicloalquilo(C3-7) o alquil(C1-4)cicloalquilo-(C3-7), donde dicho cicloalquilo y alquil-cicloalquilo pueden estar opcionalmente mono, di o trisustituidos con alquilo(C1-3), o donde dicho alquilo, cicloalquilo y alquil-cicloalquilo pueden estar mono o disustituidos con sustituyentes seleccionados entre hidroxilo y O-alquilo(C1-4), o donde cada uno de dichos grupos alquilo puede estar opcionalmente mono, di o trisustituido con halógeno, o

20 donde cada uno de dichos grupos cicloalquilo puede tener 5, 6 o 7 miembros, uno o dos grupos -CH₂- que no están unidos directamente entre sí pueden estar opcionalmente sustituidos por -O- de tal manera que el átomo O- está unido al átomo N al cual se une R² mediante al menos dos átomos de C,

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

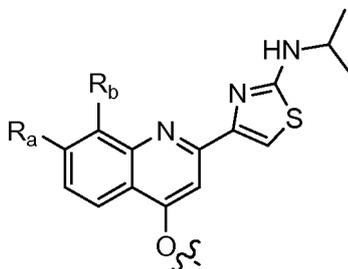
d) -S(O)₂(A³);

30 R³ es H o alquilo (C1-6);

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

Z es O, S o NR³;

Z¹ se selecciona entre las siguientes estructuras:



35 R_a es H o alcoxi(C1-6);

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

R_f es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo, que R_f está sustituido con uno o más de R_g; cada R_g es de forma independiente halo, hidroxilo, ciano, arilitio, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, NR_hR_i, -C(=O)NR_hR_i, donde cada arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo, halo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alcoxi, alcocarbonilo, alcanoiloxi, haloalquilo o haloalcoxi; y

40 cada R_h y R_i es independientemente H, alquilo, o haloalquilo;

Z^{2a} es H, alquilo (C1-10), alquenilo (C2-10), alquinilo (C2-10), donde cualquier átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido con un heteroátomo seleccionado entre O, S o N, o Z^{2a} forma opcionalmente un heterociclo con uno o más R¹, R² o A³; Z^{2b} es H, alquilo (C1-6), alquenilo (C2-8), alquinilo (C2-8);

Q¹ es alquilo(C1-8), alqueno (C2-8) o alquino (C2-8);

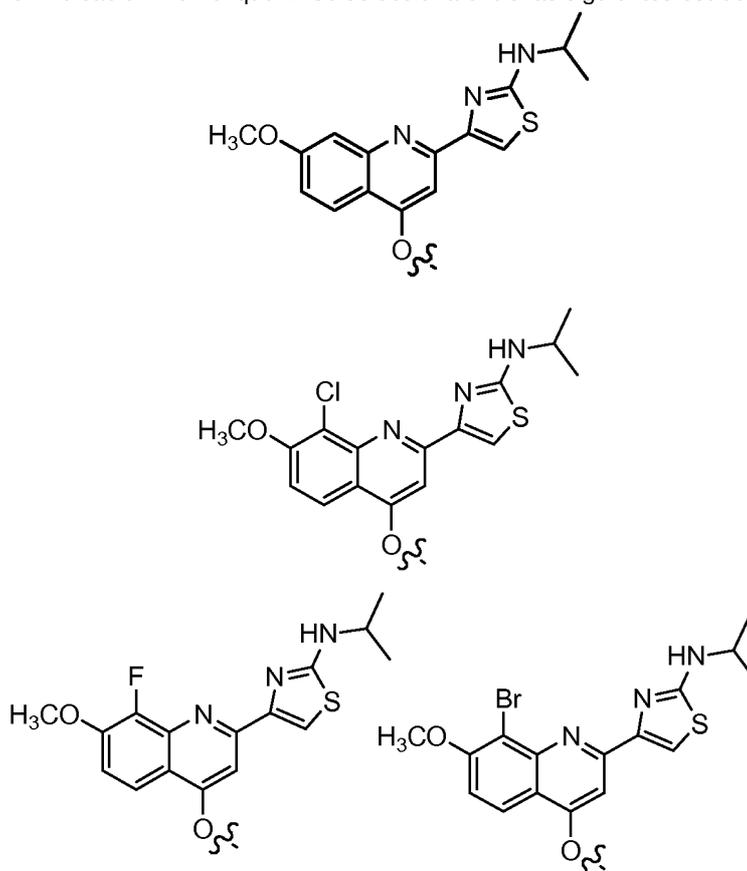
A³ se selecciona independientemente entre H, -OH, -C(O)OH, ciano, alquilo, alqueno, alquino, amino, amido, imido, imino, halógeno, CF₃, CH₂CF₃, cicloalquilo, nitro, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, heterociclo, -C(A²)₃, -C(A²)₂-C(O)A², -C(O)A², -C(O)OA², -O(A²), -N(A²)₂, -S(A²), -CH₂P(Y¹)(A²)(OA²), -CH₂P(Y¹)(A²)(N(A²)₂), -CH₂P(Y¹)(OA²)(OA²), -OCH₂P(Y¹)(OA²)(OA²), -OCH₂P(Y¹)(A²)(OA²), -OCH₂P(Y¹)(A²)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(Y¹)(OA²)(O A²), -C(O)OCH₂P(Y¹)(A²)(OA²), -C(O)OCH₂P(Y¹)(A²)(N(A²)₂), -CH₂P(Y¹)(OA²)(N(A²)₂), -OCH₂P(Y¹)(OA²)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(Y¹)(OA²)(N(A²)₂), -OCH₂P(Y¹)(OA²)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(Y¹)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -OCH₂P(Y¹)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -(CH₂)_m-heterociclo, -(CH₂)_mC(O)Oalquilo, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-Oalquilo, -O-(CH₂)_r-O-C(O)-alquilo(CH₂)_m, -(CH₂)_mO-C(O)-O-alquilo, -(CH₂)_mO-C(O)-O-cicloalquilo, -N(H)C(Me)C(O)O-alquilo o alcoxi arilsulfonamida, donde cada A³ puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 4

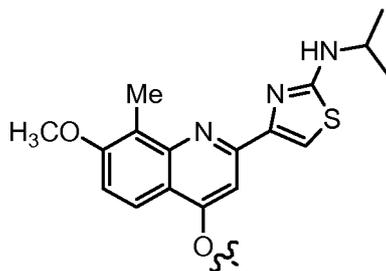
-R¹, -P(Y¹)(OA²)(OA²), -P(Y¹)(OA²)(N(A²)₂), -P(Y¹)(A²)(OA²), -P(Y¹)(A²)(N(A²)₂), o P(Y¹)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -C(=O)N(A²)₂, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, carbociclo, heterociclo, aralquilo, aril sulfonamida, aril alquilsulfonamida, ariloxi sulfonamida, ariloxi alquilsulfonamida, ariloxi arilsulfonamida, alquil sulfonamida, alquiloxi sulfonamida, alquiloxi alquilsulfonamida, ariltio, -(CH₂)_mheterociclo, -(CH₂)_m-C(O)O-alquilo, -O(CH₂)_mOC(O)Oalquilo, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-(CH₂)_m-alquilo, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-alquilo, -(CH₂)_m-O-cicloalquilo C(O)-O-, -N(H)C(CH₃)alquilo C(O)O o alcoxi arilsulfonamida, opcionalmente sustituidos con R¹;

opcionalmente, cada caso independiente de A³ y Q¹ se pueden tomar junto con uno o más grupos A³ o Q¹ para formar un anillo;

A² se selecciona independientemente entre H, alquilo, alqueno, alquino, amino, aminoácido, alcoxi, ariloxi, ciano, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilsulfonamida o arilsulfonamida; y m es 0 o 6.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que Z¹ se selecciona entre las siguientes estructuras:





3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R_f es alquilo, alquenoilo o alquinilo, cuyo R_f está sustituido con arilo que está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos, halo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alcoxi, alcocarbonilo, alcanoiloxi, haloalquilo o haloalcoxi.

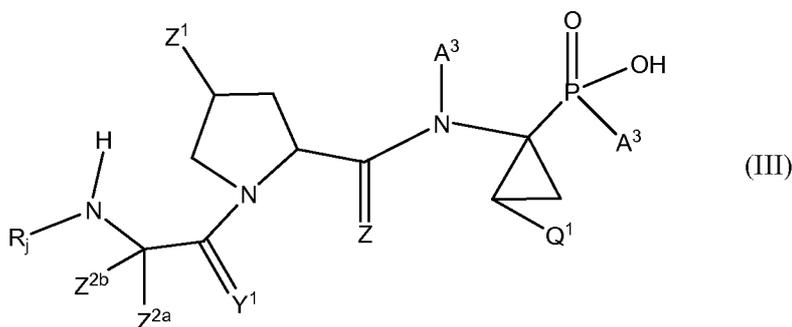
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R_f es alquilo, que está sustituido con arilo que está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo, halo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alcoxi, alcocarbonilo, alcanoiloxi, haloalquilo o haloalcoxi.

5. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R_f es alquilo (C1-6) sustituido con un anillo de fenilo que está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 alquilos, halo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alcoxi, alcocarbonilo, alcanoiloxi, haloalquilo o haloalcoxi.

6. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R_f es bencilo o fenilo que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilos, halo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alcoxi, alcocarbonilo, alcanoiloxi, haloalquilo o haloalcoxi.

7. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R_f es ciclopropilmetilo, 2-fenilvinilo, 2-feniletinilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxil-2-metilpropilo, cianometilo, metoximetilo, N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-aminoetil, fenilo, 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-metilfenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, feniltiometilo, bencilo, 4-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 2-fluorobencilo, 4-cianobencilo, 3-cianobencilo, 2-cianobencilo, 4-metoxibencilo, 3-metoxibencilo, 2-metoxibencilo, 2-bromobencilo, 2-trifluorometoxibencilo, 2-isopropoxibencilo, 2-metilbencilo, 3-metilbencilo, 4-metilbencilo, 2-etilbencilo, 4-trifluorometilbencilo, 3-trifluorometilbencilo, 2-trifluorometilbencilo, 4-clorobencilo, 3-clorobencilo, 2-clorobencilo, 2,6-difluorobencilo, 2-cloro-6-fluorobencilo, 2,6-diclorobencilo, 2-metoxi-6-fluorobencilo, 2,6-dimetilbencilo, 2,6-difluoro-3-clorobencilo, 2,6-difluoro-4-clorobencilo, 2-cloro-3,6-difluorobencilo, 2,3,6-trifluorobencilo, 3-cloro-2,4-difluorobencilo, 2-cloro-3,6-difluorobencilo, 2,3-dicloro-6-fluorobencilo, 2-nitrobencilo, o 2-aminobencilo, 2-tienilmetilo, 2-furilmetilo, 3-furilmetilo, 5-trifluorometilfur-2-ilmetilo, 5-pirazolilmetilo, 2-oxazolilmetilo, 4-metiltiazol-2-ilmetilo, 3-piridilo, 2-piridilmetilo, 3-hidroxi-2-piridilmetilo, 6-cloro-2-piridilmetilo, 2-pirazinilmetilo, 5-pirimidinilmetilo, 2-pirimidinilmetilo, 4-pirimidinilmetilo, fenilo, 2-tiazolilo, N,N-dimetilaminocarbonilmetilo, N-metilaminocarbonilmetilo, aminocarbonilmetilo, 1-propinilo o 2-metiltiazol-4-ilmetilo.

8. El compuesto de la reivindicación 1 que es un compuesto de Fórmula (III):



(III)

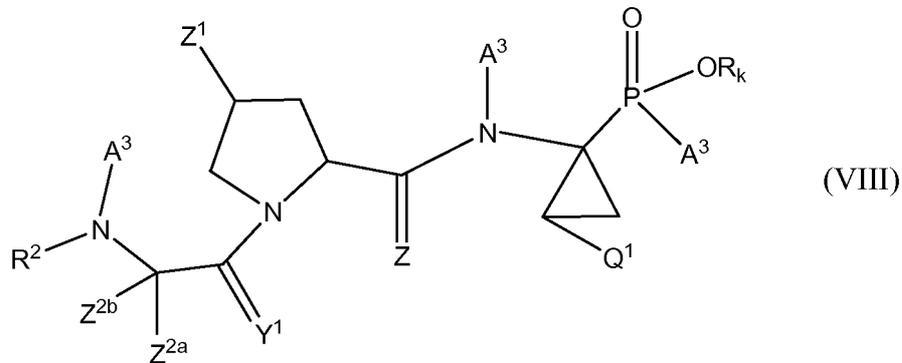
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que:

A^3 es R_f , y
 R_j es ciclopentiloxicarbonilo, 1-[N-(2,2,2-trifluoroetil)imino]etilo, α,α -difluorofenilo, ciclopentilacetilo, butanoilo, 4,4,4-trifluorobutanoilo, 3,3,3-trifluoropropilsulfonilo, 3,3-dimetilbutanoilo, ciclopentilaminocarbonilo, 2-norbornanilacetilo, 2-amino-3,3-dimetilbutanoilo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3,3,3-trifluoropropanoilo, 5,5,5-trifluoropentanoilo, terc-butilaminocarbonilo, 2,2-dimetilpropoxicarbonilo o 4-terc-butiltiazol-2-ilo.

9. El compuesto de la reivindicación 8 en el que Z es O; Y^1 es O; y Z^{2a} y Z^{2b} son cada uno hidrógeno.

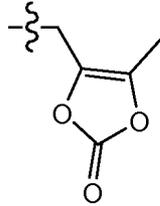
10. El compuesto de la reivindicación 1 en el que Q^1 es vinilo.

11. Un compuesto de fórmula (VIII) que es un profármaco del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1:



5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que:

A^3 unido al átomo de fósforo es R^f como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-7; y R_k es benciloximetilo, pivaloioximetilcarbonato, 2-metilpropiloxi-carboniloimetilo, 4-hidroxi-2-butenilo, benzoioximetilo, etoxicarboniloimetilo, fenilo, clorofenilo o un grupo de la siguiente fórmula:



10

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende además un análogo de nucleósido y que comprende además opcionalmente un interferón o un interferón pegilado.

20 14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, donde dicho análogo de nucleósido se selecciona entre ribavirina, viramidina, levovirina, un L-nucleósido, e isatoribina y dicho interferón es α -interferón o interferón pegilado.

15. Un compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en un método para tratar la hepatitis C o un trastorno asociado a la hepatitis C en un animal.