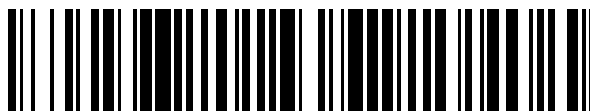


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 589 738**

51 Int. Cl.:

C07H 19/10 (2006.01)

A61K 31/7068 (2006.01)

A61K 31/7072 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.07.2004** **PCT/GB2004/003148**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.02.2005** **WO05012327**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2004** **E 04743483 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016** **EP 1646639**

54 Título: **Fosforamidatos de nucleótidos como agentes contra el cáncer**

30 Prioridad:

21.07.2003 GB 0317009

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

16.11.2016

73 Titular/es:

NUCANA BIOMED LIMITED (100.0%)
10 Lochside Place
Edinburgh EH12 9RG, GB

72 Inventor/es:

MCGUIGAN, CHRISTOPHER

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 589 738 T3

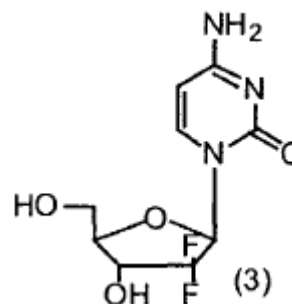
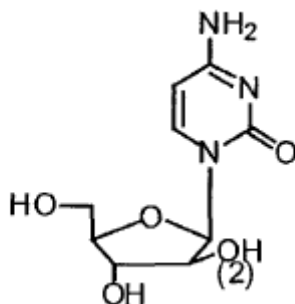
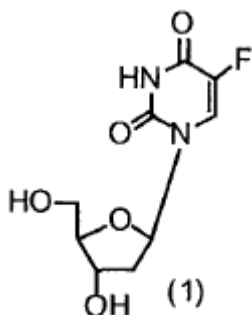
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Fosforamidados de nucleótidos como agentes contra el cáncer

La presente invención se relaciona con derivados de nucleótidos y su uso en el tratamiento de cáncer.

Los análogos de nucleósidos tales como fluorodesoxiuridina (1), citarabina (2) y Gemcitabina (3) están bien constituidos como agentes contra el cáncer. Funcionan como inhibidores de síntesis de ADN después de activación con su forma de 5'-fosfato.

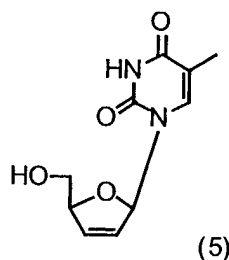
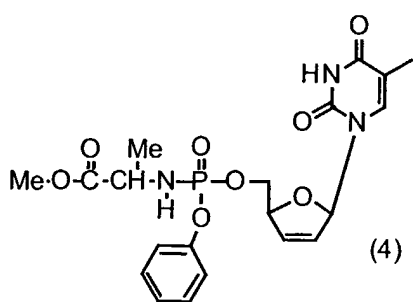


Las formas de fosfatos bioactivos libres no representan en general, fármacos útiles debido a su pobre permeación de membrana. En un esfuerzo para evitar esto se ha reportado una serie de métodos de profármaco de fosfato [Rosowsky et al, J. Med. Chem., 1982, 25, 171-8; Hong et al, J. Med. Chem., 1985, 28, 171-8; Kodama et al, Jpn. J. Cancer Res., 1989, 80, 679-85; Hong et al, 1979, 22, 1428-32; Ji et al, J. Med. Chem., 1990, 33, 2264-70; Jones et al, Nucleic Acids Res., 1989, 17, 7195-7201; Hunston et al, J. Med. Chem., 1984, 27, 440-4; Lorey et al, Nucleosides Nucleotides, 1997, 16, 1307-10; Farquhar et al, J. Med. Chem., 1983, 26, 1153-8; Shuto et al, Nucleosides Nucleotides, 1992, 11, 437-46; Le Bec et al, Tet. Letts., 1991, 32, 6553-6; Phelps et al, J. Med. Chem., 1980, 23, 1229-32].

En general, los profármacos de fosfato tienen propiedades biológicas y actividades terapéuticas que son similares a, o algo menores que, el análogo de nucleósido progenitor.

Se ha llevado a cabo un extenso trabajo en esta área desde una perspectiva antiviral, en gran medida sobre nucleósidos didesoxi, y han informado de un método de fosforamidado que se ha adoptado ampliamente para el suministro de fosfatos bio-activos de nucleósidos antivirales.

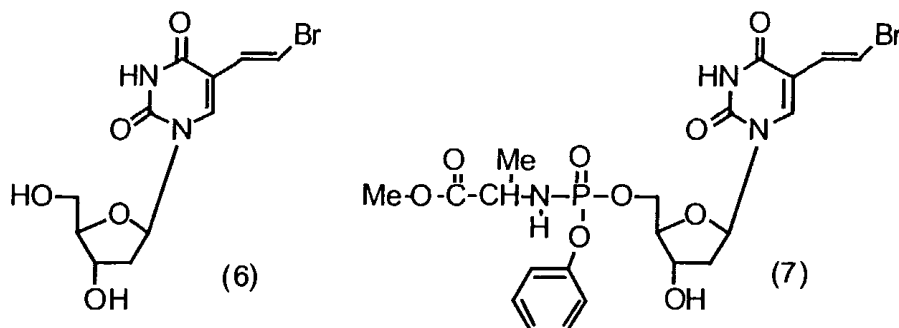
Un ejemplo es el fosforamidado (4) derivado de anti-VIH d4T (5).



Se observó el efecto de variaciones en regiones de éster [McGuigan et al, AVCC, 1998, 9, 473-9], aminoácido [McGuigan et al, Antiviral Res, 1997, 35, 195-204.; AVCC, 2000, 11, 111-6], y arilo [Siddiqui et al, J. Med. Chem., 1999, 42, 393-9] del fosforamidado, así como el efecto de la estereoquímica de aminoácidos [McGuigan et al, AVCC, 1996, 7, 184-8], estereoquímica de fosfato [Allender et al, Analytica Chim. Acta, 2001, 435, 107-13] y nucleósido [Balzarini et al, BBRC, 1996, 225, 363-9; McGuigan et al, Bioorg. Med. Chem. Lett, 1996, 6, 2369-62.; McGuigan et al, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2000, 10, 645-7].

Este trabajo ha dado lugar a la descripción óptima de fosforamidado de fenil metoxialaninilo como la pro-unidad estructural prototipo para el suministro intracelular de nucleótidos bioactivos [Balzarini et al, PNAS, 1996, 93, 7295-9; McGuigan et al, J. Med. Chem., 1996, 39, 1748-1753].

Lackey et al [Biochem Pharmacol., 2001, 61, 179-89] han reportado la aplicación de nuestro método de profármaco de fosforamidato para nucleósidos antivirales para el agente anti-herpético bromovinil-2'- desoxiuridina (BVDU) (6). En particular, han encontrado que el fosforamidato de fenil metoxialaninilo (7) tiene una actividad significativa contra el cáncer. Esto está en marcado contraste con el nucleósido (antiviral) progenitor (6).



5

Limited SAR ha sido presentada por este grupo, aunque en sus solicitudes de patentes [WO0239952, EP1200455, CA2317505, US6339151, EP116797, AU2451601] afirma que una serie de variaciones generales en la base, y las regiones de fosfato. Sin embargo, en base a nuestra técnica anterior, el fosforamidato fenil metoxialaninilo (7) se anticiparía que sea entre las más óptimas de las estenosis.

10 Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que otros derivados de análogos de nucleósidos de fosforamidato oxiamino ácido son significativamente más potentes en el tratamiento de cáncer que el fosforamidato de fenil metoxialaninilo (7).

15 El documento US 2003/109697 divulga compuestos de fosforamidato para el tratamiento de cáncer, enfermedad infecciosa, enfermedad autoinmunitaria o una afección inflamatoria. Los compuestos son compuestos de 5'-fosforamidatilo, 1,5-sustituido pirimidina.

Abraham TW et al. (J. Med. Chem., 1996, 39,4569-4575) divulga la síntesis y ensayo de la actividad anti tumoral contra células de leucemia linfocíticas de ratón L1210 de una serie de compuestos que son diésteres de fosforamidato de aminoácido de FUDR y Ara-C junto con compuestos relacionados, tales como 5-fluoro-2'-desoxi-5'uridil-N- (1-carbometoxi-2-feniletil) fosforamidato.

20 De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I como se establece en la reivindicación 1.

La referencia en la presente especificación a un grupo alquilo significa un radical hidrocarbilo ramificado o no saturado, saturado. El grupo alquilo es preferiblemente C₁ a C₁₆, más preferiblemente C₁ a C₆.

25 La referencia en la presente especificación a un grupo arilo significa un grupo aromático que contiene 5 a 14 átomos en el anillo, por ejemplo fenilo o naftilo. El grupo aromático puede ser un grupo heteroaromático que contiene uno, dos, tres o cuatro, preferiblemente un, heteroátomo seleccionado independientemente, del grupo que consiste de O, N y S. Ejemplos de dichos grupos heteroaromáticos incluyen piridilo, pirrolilo, furanilo y tiofenilo. Preferiblemente, el grupo arilo comprende fenilo o fenilo sustituido.

30 El grupo Ar comprende un grupo arilo sustituido o no sustituido, en el que el término "grupo arilo" y la posible sustitución de dicho grupo es como se define aquí. Preferiblemente, Ar es un grupo fenilo sustituido o no sustituido. Particularmente los sustituyentes preferidos son grupos aceptores de electrones tales como halógeno (preferiblemente cloro o flúor), trihalometilo (preferiblemente trifluorometilo), grupos ciano y nitro. Por ejemplo, Ar puede ser fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, p-trifluorometil-fenilo, p-ciano-fenilo, o p-nitro-fenilo. Cuando Ar es un grupo heteroaromático, preferiblemente es piridilo opcionalmente sustituido.

35 Preferiblemente, R es metilo (-CH₃), etilo (-C₂H₅), n- o i- propilo (-C₃H₇), n- o i- butilo (-C₄H₉) o bencilo (-CH₂C₆H₅). Aún más preferiblemente, R es bencilo. Particularmente, R es preferiblemente bencilo cuando uno de R' y R" es H y uno de R' y R" es metilo (-CH₃), especialmente cuando Ar es fenilo no sustituido, n es 0 y cada uno de X y Y es F.

R' y R" son, independientemente, H, metilo (-CH₃), butilo secundario (-CH₂-CH-(CH₃)₂), bencilo (-CH₂C₆H₅), o, junto con el átomo de C al cual se adhieren, proporcionan un anillo C₅₋₆.

40 Los compuestos preferidos incluyen aquellos donde R' y R" son ambos metilo, uno de R' y R" es H y uno de R' y R" es metilo, y R' y R", junto con el átomo de C al cual se adhieren, proporcionan un anillo pentilo.

Cuando R y R" son diferentes, el átomo de C al cual se adhieren es quiral. Los presentes compuestos pueden ser L o D o una mezcla de estereoisómeros. Preferiblemente son L.

Se apreciará que la unidad estructural -O-C(O)-CR'R"-NH- corresponde a un α-aminoácido protegido con carboxi. R' y R" por lo tanto puede corresponder a las cadenas laterales de un aminoácido de ocurrencia natural.

5 Por ejemplo, cuando uno de R' y R" es H y uno de R' y R" es Me o PhCH₂, la unidad estructural corresponde a alanina o fenilalanina, respectivamente.

Preferiblemente, la estereoquímica en el centro asimétrico -CR'R" corresponde a un L-aminoácido. Sin embargo, la estereoquímica en el centro asimétrico -CR'R" puede, corresponder a un D-aminoácido. Alternativamente, las mezclas de los compuestos se pueden emplear tener centros asimétricos que corresponden a los aminoácidos L y D.

10 En la presente especificación por "aminoácido de origen natural", nos referimos a Alanina, Arginina, Asparagina, Ácido Aspártico, Cisteína, Cistina, Glicina, Ácido Glutámico, Glutamina, Histidina, Hidroxilisina, Hidroxiprolina, Isoleucina, Leucina, Lisina, Metionina, Fenilalanina, Prolina, serina, Treonina, Triptofano, Tirosina y Valina.

15 Sin embargo, la presente invención, no se limita a compuestos que tienen una unidad estructural que corresponde a un aminoácido de origen natural. La presente invención específicamente incluye compuestos que tienen una unidad estructural que corresponde a un aminoácido de origen no natural, tal como, por ejemplo, aquellos donde R'=R"=alquilo, o, donde junto con el átomo de C al cual se adhieren, R' y R" proporcionan una unidad estructural cíclica. Preferiblemente con respecto al compuesto de la fórmula I, la unidad estructural ROCOCR'R"NH- corresponde a o se deriva de un aminoácido de origen no natural.

20 La unidad estructural ROCOCR'R"NH- preferiblemente no corresponde a ni se deriva de alanina, más preferiblemente no corresponde a ni se deriva de cualquiera de alanina o triptófano, incluso más preferiblemente no corresponde a ni se deriva de cualquier aminoácido de origen natural.

Cuando Z es H, Q es O, n es 0 y X y Y son cada uno F, la unidad estructural base del compuesto de la fórmula I corresponde a aquel de Gemcitabina es decir el compuesto (3) anterior.

25 Se prefieren los compuestos de la fórmula I en los que n es 0 y X y Y son F. Particularmente se prefieren los compuestos de la fórmula I en los que n es 0, X y Y son F, Q es O y Z es H, que corresponden a Gemcitabina fosforamidada.

Preferiblemente, Ar es una unidad estructural de anillo aromático carbomonocíclico. Más preferiblemente, Ar es una unidad estructural C₆ aromática monocíclica, es decir es fenilo opcionalmente sustituido.

30 Uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, pueden estar presentes en Ar y se seleccionan del grupo que comprende halógeno, que puede ser -F, -Cl, -Br o -I; -NO₂; -CN; Los sustituyentes opcionales son uno o más hasta seis, preferiblemente tres, miembros seleccionados del grupo que comprende halógeno que puede ser F, Cl, Br y I y NO₂. Los sustituyentes preferidos en Ar incluyen F, Cl, CF₃, y NO₂.

35 Los sustituyentes pueden estar en cualquier posición sobre la unidad estructural de anillo. Cuando la unidad estructural de anillo es C₆ es decir fenilo, se prefiere un único sustituyente en la posición 2 (orto) o 4 (para) posición. Cuando Ar es fenilo, se prefiere más un único sustituyente en la posición 4.

Preferiblemente, Ar es una unidad estructural de fenilo opcionalmente sustituido. Más preferiblemente, Ar se selecciona del grupo que comprende: Ph-, pCF₃C₆H₄-, pFC₆H₄-, pNO₂C₆H₄-, pClC₆H₄- y oClC₆H₄-.

40 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un compuesto que tiene la fórmula I de acuerdo con la presente invención para uso en un método de tratamiento, preferiblemente en la profilaxis o tratamiento de cáncer.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la fórmula I de la presente invención en combinación con un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

45 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un método para preparar una composición farmacéutica que comprende la etapa de combinar un compuesto que tiene la fórmula I de la presente invención con un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención es particularmente aplicable para el tratamiento de un paciente que tiene cáncer de mama, cáncer de colon o cáncer de próstata. Ejemplos de dichos cánceres incluyen mama MDA MB231, colon HT115 y próstata PC-3.

5 El compuesto que tiene la fórmula I o composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede administrar a un paciente, que puede ser humano o animal, mediante cualquier medio adecuado.

Los medicamentos empleados en la presente invención se pueden administrar por ruta oral o parenteral, que incluyen intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, transdérmica, vías respiratorias (aerosol), rectal, vaginal y tópica (que incluyen bucal y sublingual).

10 Para la administración oral, los compuestos de la invención generalmente se proporcionarán en forma de comprimidos o cápsulas, como un polvo o gránulos, o como una solución o suspensión acuosa.

15 Los comprimidos para uso oral pueden incluir el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes inertes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y conservantes. Los diluyentes inertes adecuados incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio, y lactosa, mientras que el almidón de maíz y ácido algínico son agentes disgregantes adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina, mientras que el agente lubricante, si está presente, será generalmente estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, para retardar la absorción en el tracto gastrointestinal.

20 Las cápsulas para uso oral incluyen cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido, y cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite tal como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

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

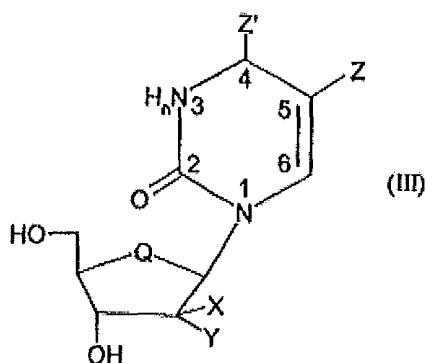
25 Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen además del ingrediente activo dichos portadores que se conocen en la técnica por ser apropiados.

30 Para uso intramuscular, intraperitoneal, subcutáneo e intravenoso, los compuestos de la invención generalmente se proporcionarán en soluciones o suspensiones acuosas estériles, reguladas a un pH e isotonicidad apropiados. Los vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Las suspensiones acuosas de acuerdo con la invención pueden incluir agentes de suspensión tales como derivados de celulosa, alginato de sodio, povidona y goma de tragacanto, y un agente humectante tal como lecitina. Los conservantes adecuados para suspensiones acuosas incluyen p-hidroxibenzoato de etilo y n-propilo.

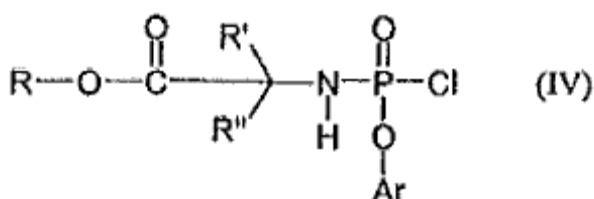
Los compuestos de la invención también se pueden presentar como formulaciones de liposomas.

35 En general, una dosis adecuada estará en el intervalo de 0.1 a 300 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día. Una dosis inferior preferido es de 0.5 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día, una dosis inferior más preferida es de 6 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día, una dosis baja aún más preferida es de 10 mg por kilogramo de peso corporal por receptor por día. Una dosis adecuada está preferiblemente en el rango de 6 a 150 mg por kilogramo de peso corporal por día, y más preferiblemente en el rango de 15 a 100 mg por kilogramo de peso corporal por día. La dosis deseada se presenta preferiblemente como dos, tres, cuatro, cinco o seis o más subdosis administradas en intervalos apropiados durante todo el día. Estas subdosis se pueden administrar en formas de dosificación unitaria, por ejemplo, que contiene de 10 a 1500 mg, preferiblemente de 20 a 1000 mg, y aún más preferiblemente de 50 a 700 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

45 Se acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, el proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III):



con un compuesto de fórmula (IV):



en la que Ar, n, Q, R, R', R'', X, y, Z' y Z tienen los significados definidos en la reivindicación 1 con respecto a la fórmula (I) y un enlace doble entre la posición 3 y la posición 4.

Ahora se describirán las realizaciones de la presente invención, solo por vía de ejemplo, con referencia a los siguientes ejemplos, procedimientos experimentales y datos experimentales.

Los datos se presentan para un rango de estructuras contra tipos de células tumorales que representan un rango de cánceres comunes en el hombre con la necesidad clínica no satisfecha: MDA MB231 de mama, HT115 de colon, PC-3 de próstata. Los datos de estos ensayos se presentan como la Tabla I.

Procedimiento experimental

Métodos generales

Los siguientes solventes anhidros y reactivos se compraron de Aldrich con tapón seguro: diclorometano (DCM), éter de dietilo (Et₂O), tetrahydrofurano THF), N-metilimidazol (NMI), metanol (MeOH), dimetilformamida (DMF), 1,4-dioxano, trietilamina se seca sobre tamices moleculares de 4 Angstrom.

Cromatografía de Capa Delgada

La cromatografía de Capa Delgada (TLC) se realiza sobre placas Kieselgel 60 F₂₅₄ comercialmente disponibles de Merck y se visualizan los componentes separados utilizando luz ultravioleta (254 nm y 366 nm).

Cromatografía de columna

Se realiza cromatografía de columna utilizando (Kieselgel 60, 35-70 μm, Fluka) como la fase estacionaria. Las muestras se aplican como una solución concentrada en el mismo eluyente, o se adsorbe previamente sobre gel de sílice.

Espectroscopia de RMN

Se registran RMN ¹H, ¹³C y ³¹P sobre un espectrómetro Bruker Avance DPX300 con frecuencias de operación de 300 MHz, 75 MHz y 121 MHz respectivamente. Los espectros de RMN de ³¹P se indican en unidades de δ relacionadas con ácido fosfórico al 85% como estándar externo, los cambios positivos son campo abajo. Se utilizan las siguientes abreviaturas en la asignación de señales de RMN: s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), bs (señal amplia), dd (doblete de doblete), dt (doblete de triplete). Las señales de estrella se dividen debido a mezclas estereoisoméricas.

Procedimientos estándar

Para propósitos prácticos, se proporcionan procedimientos estándar cuando sea aplicable.

Procedimiento estándar 1: Síntesis de Sales de clorhidrato de ésteres de amino.

5 A una solución de agitación de alcohol anhidro (10 mol eq.) se agrega cloruro de tionilo (2 mol eq.) a 0° C, y tla solución resultante agitada durante 1 hr. Después de calentar a temperatura ambiente, se agrega el aminoácido apropiado (1 mol eq) y la reacción se calienta a reflujo durante 6-16 hrs. La eliminación de solvente y recristalización a partir de metanol/éter proporcionan las sales de clorhidrato de ésteres de amino.

Procedimiento estándar 2: Síntesis de Sales de clorhidrato de éster de amino bencilo.

10 El aminoácido apropiado (1.0 mol eq.), ácido p-tolueno sulfónico (1.0 mol eq.) y alcohol bencílico anhidro (4.1 mol eq.) se calientan a reflujo en tolueno (10 mol eq.) con trampa Dean-Stark durante 24 hrs. En enfriamiento a temperatura ambiente, se agrega Et₂O y la mezcla se deja en baño de hielo durante 1hr luego se filtra y se lava con Et₂O. El sólido se disuelve en DCM y se lava con 10% de K₂CO₃ y agua. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y el solvente se elimina bajo presión reducida para dar un aceite. Este se solubiliza en acetona y se neutraliza con HCl 1 M. Et₂O se agrega y el sólido se filtra y se lava con Et₂O para dar un sólido blanco.

Procedimiento estándar 3: Síntesis de Especies de fosforodichlorurato.

15 Oxidocloruro de fósforo (1.0 mol eq.) y el fenol sustituido apropiado (1.0 mol) se agitan con dietiléter anhidro (31 mol eq.). A este se agrega trietilamina anhidra (1.0 mol eq) a -80° C y se deja elevar a temperatura ambiente durante 16 hrs. la sal de clorhidrato de trietilamina se filtra, y el filtrado se reduce hasta secado para dar el producto crudo como un líquido transparente.

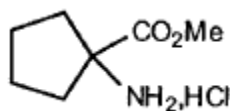
Procedimiento estándar 4: Síntesis de Especie de fosfoclorurato.

20 Fosfodichlorurato (1.0 mol eq.) y la sal de clorhidrato de éster de amino apropiado (1.0 mol eq.) se suspenden en DCM anhidro. Se agrega en forma de gotas trietilamina anhidra a -80° C y después de 1 hr la reacción se deja elevar a temperatura ambiente. La formación de fosfoclorurato se monitoriza por RMN ³¹P. Después de 2-5 hrs el solvente se elimina bajo presión reducida y el sólido obtenido se lava con éter anhidro (2x20 ml), se filtra, y el filtrado se reduce hasta secado para dar los productos como aceite crudo. Estos aceites usualmente se utilizan sin purificación adicional.

25 Procedimiento estándar 5: Síntesis de Derivados de fosforoamidato.

30 A una solución de agitación de (E)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina (1.0 mol eq.) y el fosfoclorurato apropiado (2.0- 3.0 mol eq) en THF anhidro a -80° C se agrega en forma de gotas durante 1 min NMI (5.0 mol eq.). Después de 15 mins la reacción se deja elevar a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 2-19 hrs. El solvente se elimina bajo presión reducida y el aceite amarillo obtenido se disuelve en DCM, se lava con HCl 0.5 M, y agua. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, se reduce hasta secado y se purifica mediante cromatografía flash (Cloroformo/Metanol 97/3, Diclorometano/Metanol 97/3).

Síntesis de sal de clorhidrato de metil-1-amino-1-ciclopentanoato. C₆H₁₄ClNO₃, PM =179.68.

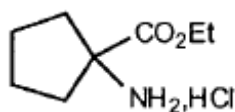


35 Esta se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 1, utilizando ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (3.876 g, 30 mmol) con cloruro de tionilo (4.44 mL, 45 mmol.) y metanol anhidro (15.5 mL). El producto se aísla como un sólido blanco (4.81 g, rendimiento 89%).

RMN ¹H (CDCl₃; 300 MHz): δ 9.1 (3H, bs, NH₃⁺Cl⁻), 3.85 (3H, s, OCH₃), 2.3-2.2 (4H, m, 4H ciclopentano), 2.15 (2H, 2H ciclopentano), 1.95 (2H, m, 2H ciclopentano).

40 RMN ¹³C (CDCl₃; 75 MHz): δ 26.6 (2CH₂ ciclopent), 38.1 (2CH₂ ciclopent), 54.8 (CH₃O), 66.6 (C_q ciclopentano), 174.1 (COOME).

Síntesis de Sal de clorhidrato de Etil-1-amino-1-ciclopentanoato. C₈H₁₆ClNO₂, PM =193.71.

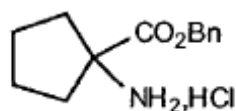


Esta se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 1, utilizando ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (5.0 g, 38.6 mmol) con cloruro de tionilo (5.72 mL, 58 mmol) y etanol anhidro (29 mL). El producto se aísla como un sólido blanco (6.98 g, rendimiento 93%).

5 RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 9.0 (3H, bs, NH_3^+Cl^-), 4.3 (2H, q, $^3J=8$, OCH_2CH_3), 2.3-2.2 (4H, m, 4H ciclopentano), 2.15 (2H, 2H ciclopentano), 1.95 (2H, m, 2H ciclopentano), 1.4 (3H, t, $^3J=8$, OCH_2CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 14.5 (CH_3CH_2), 25.8 (2CH_2 ciclopent), 37.4 (2CH_2 ciclopent), 63.0 (CH_3CH_2), 66.2 (C_q ciclopentano), 172.1 (COOEt).

Síntesis de Sal de clorhidrato de Bencil-1-amino-1-ciclopentanoato. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$, PM =255.78.



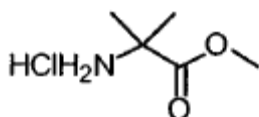
10

Esta se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 2, utilizando ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (3.682 g, 28.5 mmol) con monohidrato de ácido p-tolueno sulfónico (5.625 g, 29.55 mmol) y alcohol bencílico anhidro (12 mL, 116 mmol), en tolueno (20 mL). El producto se aísla como un sólido blanco (6.441 g, rendimiento 88.5%) de sal de clorhidrato.

15 RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 9.05 (3H, bs, NH_3^+Cl^-), 7.4-7.25 (5H, m, Ph), 5.15 (2H, s, CH_2Ph), 2.3 (4H, m, 4H ciclopentano), 2.15 (2H, 2H ciclopentano), 1.95 (2H, m, 2H ciclopentano).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 25.9 (2CH_2 ciclopent), 37.3 (2CH_2 ciclopent), 66.3 (C_q ciclopentano), 68.3 (CH_2Ph), 129.2, 129.0, 128.8 ('o', 'm', CH_2Ph), 135.5 ('p', CH_2Ph), 172.1 (COOBn).

Síntesis de sal de clorhidrato de metil-2-amino-2-metilpropanoato $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$, MW 153.61.



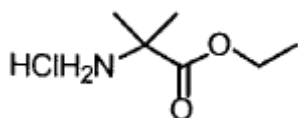
20

Esta se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 1, utilizando ácido 2-amino-isobutírico (5.102 g, 48.49 mmol) con cloruro de tionilo (11.538 g, 96.98 mmol, 7.04 mL) y metanol anhidro (19.6 mL). El producto se aísla como un sólido blanco (6.636 g, rendimiento 89.2%).

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 8.81 (3H, bs, NH_3Cl), 3.83 (3H, s, OCH_3), 1.74 (6H, s, $[\text{CH}_3]_2\text{C}$).

25 RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 24.1, 24.3 ($[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 57.9 ($\text{C}[\text{CH}_3]_2$), 172.4 (COOCH_3).

Síntesis de sal de clorhidrato de etil-2-amino-2-metilpropanoato. $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$, MW 167.63.



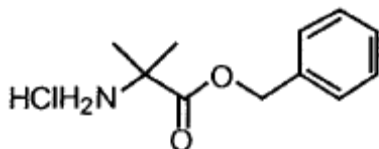
30

Esta se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 1, utilizando ácido 2-amino-isobutírico (5.102 g, 48.49 mmol) con cloruro de tionilo (11.772 g, 98.95 mmol, 7.2 mL) y etanol anhidro (29 mL). El producto se aísla como un sólido blanco (7.159 g, rendimiento 86.3%).

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 8.93 (3H, bs, NH_3Cl), 4.3 (2H, q, $3J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 1.75 (6H, s, $[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 1.33 (3H, t, $^3J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 14.4 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 24.3 ($[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 57.9 ($\text{C}[\text{CH}_3]_2$), 63.1 (OCH_2CH_3), 171.6 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

Síntesis de sal de clorhidrato de bencil-2-amino-2-metilpropanoato. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$, MW 229.70.



5 Esta se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 2, utilizando ácido 2-amino-isobutírico (1.960 g, 19.00 mmol) con monohidrato de ácido p-tolueno sulfónico (3.750g, 19.7 mmol) y alcohol bencílico (8.360 g, 77.30 mmol, 8 mL), en tolueno (20 mL). El producto se aísla como un sólido blanco (2.556 g, rendimiento 87.4%)

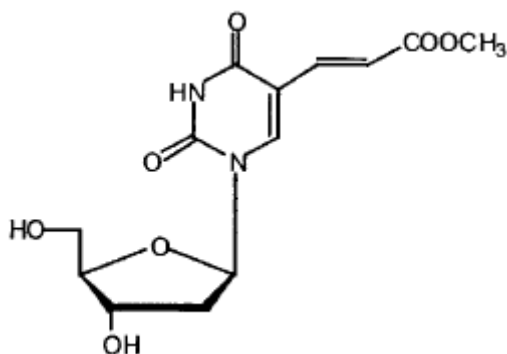
sal de p-toluenosulfonato: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.40 (3H, bs, NH_3Cl), 7.79 (2H, d, $^3J=8.0$ Hz, 'm' p-TSA), 7.34 (5H, m, CH_2Ph), 7.14 (2H, d, $^3J=8.0$ Hz, 'o' p-TSA), 5.16 (2H, s, CH_2Ph), 2.38 (3H, s, CH_3 p-TSA), 1.57 (6H, s, $[\text{CH}_3]_2\text{C}$)

10 RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 21.8 (CH_3 , p-TSA), 23.9 ($[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 57.8 ($\text{C}[\text{CH}_3]_2$), 68.3 (CH_2Ph), 126.55, 128.5, 128.8, 129.0, 129.3 ($\text{CH}_2\text{Ph}+\text{p-TSA}$), 135.4 ('ipso', CH_2Ph), 140.8 ('p', p-TSA), 141.9 ('ipso', p-TSA), 171.9 (COOCH_2Ph).

Sal de clorhidrato: RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 9.10 (3H, bs, $\text{NH}_3\text{-Cl}$), 7.41-7.31 (5H, m, CH_2Ph), 5.27 (2H, s, CH_2Ph), 1.77 ($[\text{CH}_3]_2\text{C}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 24.2 ($[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 58.0 ($\text{C}[\text{CH}_3]_2$), 68.5 (CH_2Ph), 128.62, 129.0, 129.1 ('o', 'm', p', CH_2Ph), 135.2 ('ipso', CH_2Ph), 171.8 (COOCH_2Ph).

15 Síntesis de (E)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina (E)-5-(2-Carbometoxivinil)-2'-desoxiuridina

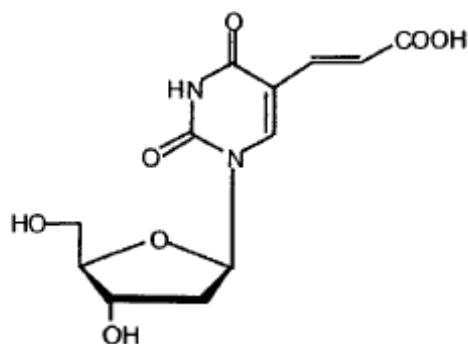


20 Una mezcla de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.316 g, 1.41 mmol), PPh_3 (0.741 g, 2.82 mmol), y trietilamina (4.9 mL) en 1,4- dioxano (50 mL) se agita a 70° C hasta que se ha desarrollado un color rojo intenso. A esta se agregan 5-yodo-2'-desoxiuridina (10 g, 28.24 mmol) y metilacrilato (4.862 g, 56.48 mmol, 5.1 mL) en 1,4-dioxano (20 mL) y la mezcla se agita hasta reflujo durante 30 mins. La reacción se filtra mientras aún está caliente y el filtrado se enfría durante la noche a 4° C. El precipitado amarillo pálido resultante se filtra, se lava con DCM y se seca en vacío para dar el producto as sólido blanco (6.2 g, rendimiento 70.7%).

25 RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$; 300 MHz) δ 11.64 (1H, bs, NH-3), 8.42 (1H, s, H-6), 7.37 (1H, d, $^3J=15.8$ Hz, H vinílico), 6.86 (1H, d, $^3J=15.8$ Hz, H vinílico), 6.13 (1H, t, $^3J=6.5$ Hz, H-1'), 5.27-5.20 (2H, 2bs, OH-3', OH-5'), 4.27 (1H, m, H-3'), 3.81 (1H, m, H-4'), 3.68 (3H, s, CH_3), 3.60 (2H, m, H-5'), 2.18 (2H, m, H-2').

RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$; 75 MHz): δ 40.4 (C-2'), 51.6 (CH_3), 66.7 (C-5'), 70.0 (C-3'), 85.2 (C-4'), 88.0 (C-1'), 108.5 (C-5), 116.5 (C-5b), 138.5 (C-5a), 144.4 (C-6), 149.6, 162.1 (C-2, C-4), 167.6 (COO).

(E)-5-(2-Carboxivinil)-2'-desoxiuridina

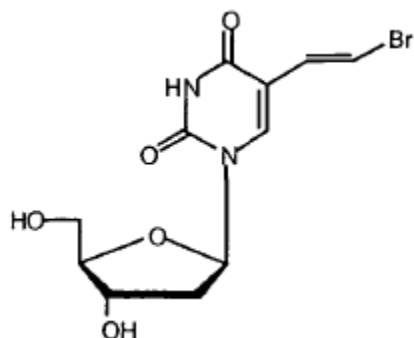


(E)-5-(2-carboxivinil)-2'-desoxiuridina (6.0 g, 19.33 mmol) se disuelve en 300 mL de NaOH 1 M y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 hrs, se filtra y el filtrado se ajusta a pH 2 con HCl 1M. En enfriamiento a 4° C se forma un precipitado blanco. Esta se filtra y se lava con agua fría (2x 20 ml) y acetona (2x20 mL) y para dar un sólido blanco (4.441 g, rendimiento 77.1 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆; 300 MHz): δ 12.18 (1H, bs, CO₂H), 11.64 (1H, s, NH-3), 8.40 (1H, s, H-6), 7.30 (1H, d, ³J=15.6 Hz, H vinílico), 6.78 (1H, d, ³J=15.8 Hz, H vinílico), 6.14 (1H, t, ³J=6.4 Hz, H-1'), 5.38 -5.08 (2H, bs, OH-3', OH-5'), 4.26 (1H, m, H-3'), 3.80 (1H, m, H-4'), 3.64 (2H, m, H-5'), 2.18 (2H, m, H-2').

RMN ¹³C (DMSO-d₆; 75 MHz): δ 40.1 (C-2'), 61.2 (C-5'), 70.1 (C-3'), 85.1 (C-4'), 88.0 (C-1'), 108.7 (C-5), 118.0 (C-5b), 137.9 (C-5a), 143.9 (C-6), 149.6, 162.1 (C-2, C-4), 168.4 (COOH).

(E)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina

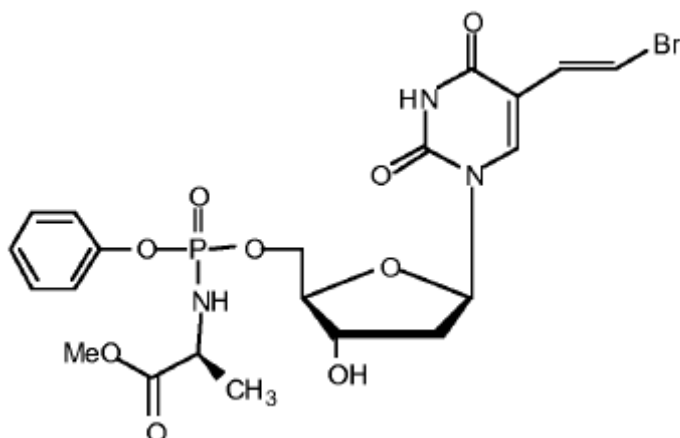


A una solución de (E)-5-(2-carboxivinil)-2'-desoxiuridina (5.777 g, 19.37 mmol) en dimetilforamida (29 mL) se agrega K₂CO₃ (5.890 g, 42.61 mmol) y la suspensión se agita a temperatura ambiente durante 15 mins. Una solución de N-bromosuccinimida (3.655 g, 20.53 mmol) se agrega en forma de gotas durante 30 mins a 20° C. La suspensión resultante se filtra y el sólido se lava con DMF. El filtrado combinado y los lavados se evaporan hasta secado en vacío y el residuo se disuelve en MeOH. A esto se agrega gel de sílice y la suspensión se evapora hasta secado y el sólido se aplica a la parte superior de la columna cromatográfica. La columna se eluye con cloroformo/metanol 92/8 para dar un sólido blanco (5787 g, 71.9%). La cristalización a partir de agua da un polvo blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆; 300 MHz) δ 11.59 (1H, bs, NH-3), 8.08 (1H, s, H-6), 7.25 (1H, d, ³J=13.6 Hz, H-5b), 6.85 (1H, d, ³J=13.6 Hz, H-5a), 6.13 (1H, t, ³J=6.5 Hz, H-1'), 5.29 (1H, bs, OH-3'), 5.13 (1H, bs, OH-5'), 4.24 (1H, m, H-3'), 3.79 (1H, m, H-4'), 3.66 (2H, m, H-5'), 2.51 (1H, m, H-2'), 2.14 (1H, m, H-2').

RMN ¹³C (DMSO-d₆; 75 MHz): δ 40.2 (C-2'), 61.3 (C-5), 70.3 (C-4'), 84.8 (C-3'), 87.8 (C-1'), 108.9 (C-5b), 110.0 (C-5), 130.3 (C-5a), 149.6, 162.1 (C-2, C4).

Síntesis de (E)-5-(2-Bromovinil)-2'-desoxiuridina-5'-[fenil-(metoxi-L-alaninil)]-fosfato (CPF 1). (Ejemplo de referencia) C₂₁H₂₅BrN₃O₉P, MW 574.32.



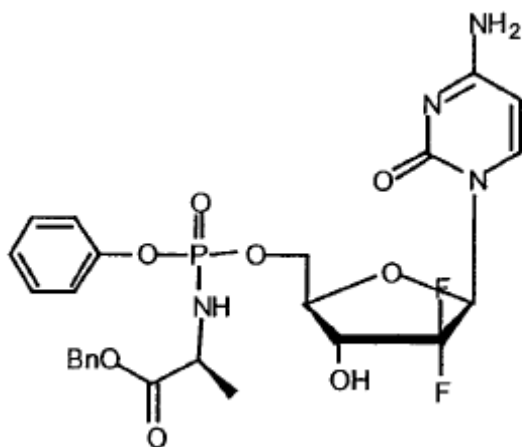
Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 5, utilizando BVdU (300 mg, 0.90 mmol), Fenil-(metoxi- L-alaninil)-fosforoclorurato (472 mg, 1.7 mmol), NMI (4.5 mmol, 378 μ L) en THF (9 mL) durante 2 hrs. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna, eluyendo con CH_2Cl_2 /Metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (356 mg, rendimiento 69%).

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 4.72, 4.40.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 9.9 (1H, bs, H-3), 7.64 (1H, 2xs, H-6), 7.44-7.39 (1H, 2d, $^3J=14$ Hz, H-5b), 7.37-7.15 (5H, m, OPh), 6.75-6.67 (1H, 2d, $^3J=14$ Hz, H-5a), 6.30-6.21 (1H, 2t, $^3J=6$ Hz, H-1'), 4.57-4.29 (3H, m, H-5'+H-3'), 4.2-3.96 (3H, H-4', NH, CHala), 3.72 (3H, s, CH_3O), 2.49-2.40 (1H, m, uno de H-2'), 2.12-2.01 (1H, m, uno de H-2'), 1.38 (3H, d, $^3J=7$ Hz, CH_3 ala).

RMN ^{13}C (DMSO; 75 MHz): δ 22.4 (CH_3 ala), 41.9, 41.8 (C-2'), 51.9 ($\text{CH}[\text{CH}_3]$), 54.3 (CH_3O), 67.5 (C-5'), 72.3, 71.9 (C-3'), 87.3, 87.2, 86.9, 86.8 (C-1', C-4'), 110.6 (C-5b), 113.1 (C-5), 121.7 ('o', OPh), 127.0 ('p', OPh), 130.1 (C-5a), 131.5 ('m', OPh), 139.2 (C-6), 150.9 ('ipso', OPh) 151.9 (C-4), 163.2(C-2), 175.7 (COOCH_3).

Síntesis de Gemcitabina-[fenil-(benzoxi-L-alaninil)]-fosfato. $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_8\text{P}$, PM =580.47 (CPF 31).



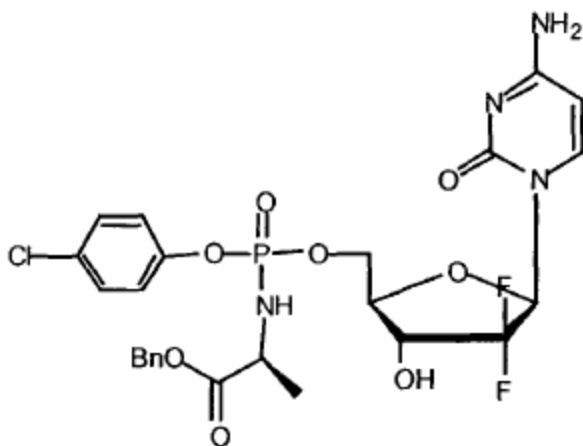
Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 5, utilizando Gemcitabina (131 mg, 0.5 mmol), Fenil-(benzoxi- L-alaninil)-fosforoclorurato (529 mg, 1.5 mmol), NMI (4.42 mmol, 300 μ L) en THF/piridina (4/2 mL) durante 2 hrs. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna, se eluye con CH_2Cl_2 /Metanol 95:5 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (46 mg, rendimiento 16%).

RMN ^{31}P (MeOD, 121 MHz): δ 5.05, 4.94.

RMN ^1H (MeOD, 300 MHz): δ 7.6-7.5 (1H, 2d, $^3J=7\text{Hz}$ H-6), 7.4-7.2 (10H, m, OPh+ CH_2Ph), 6.25 (1H, m, H-1'), 5.95 (1H, 2d, $^3J=7\text{Hz}$, H-5), 5.19 (1H, 2s, CH_2Ph), 4.55-4.1(3H, m, H-3', H-4', CHala), 4.05 (2H, m, H-5'), 1.20 (3H, 2t, $^3J=6$ Hz, CH_3 ala).

RMN ^{13}C (MeOD, 75 MHz): δ 20.8, 20.7 (CH_3ala), 52.2, 52.0 (CHala), 66.1 (C-5'), 68.4 (CH_2Ph), 71.9, 71.3 (C-3'), 80.6 (C-4'), 85.9 (C-1'), 97.1 (C-5), 121.8, 121.6 ('o' , OPh), 123 (C-2'), 126.2 ('p' , OPh), 131.8, 130.0, 129.7 ('m' OPh, Bn), 137.9 ('ipso' , CH_2Ph), 142.7, 142.6 (C-6), 152.5, 152.4 ('ipso' , OPh), 158.2 (C-2), 168.0 (C-4), 175.3, 174.9 (COOBn).

Síntesis de Gemcitabina-[para-clorofenil-(benzoxi-L-alaninil)]-fosfato. $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_8\text{P}$, PM =614.92 (CPF 40).



5

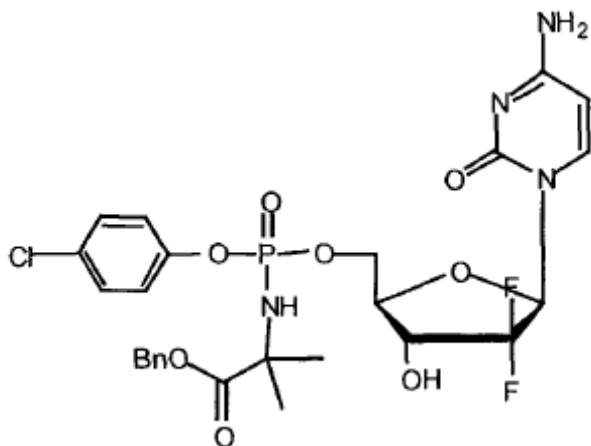
Esta se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 5, utilizando Gemcitabina (131 mg, 0.5 mmol), paraclorofenil-(benzoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato (582 mg, 1.5 mmol), NMI (4.42 mmol, 300 μL) en THF/piridina (4/2 mL) durante 2 hrs. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna, se eluye con CH_2Cl_2 /Metanol 95:5 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (76 mg, rendimiento 25%).

10 RMN ^{31}P (MeOD, 121 MHz): δ 5.08.

RMN ^1H (MeOD, 300 MHz): δ 7.65 (1H, 2d, $^3J=7\text{Hz}$ H-6), 7.5-7.2 (9H, m, OPh+ CH_2Ph), 6.2 (1H, m, H-1'), 5.9 (1H, 2d, $^3J=7\text{Hz}$, H-5), 5.12 (1H, 2s, CH_2Ph), 4.6-4.1 (3H, m, H-3', H-4', CHala), 4.05 (2H, m, H-5'), 1.45-1.35 (3H, 2t, $^3J=6\text{ Hz}$, CH_3ala).

15 RMN ^{13}C (MeOD, 75 MHz): δ 20.9, 20.7 (CH_3ala), 52.2, 52.0 (CHala), 66.4, 66.2 (C-5'), 68.5 (CH_2Ph), 71.5 (C-3'), 80.7 (C-4'), 86.4 (C-1'), 97.2 (C-5), 123.5 ('o' , OPh), 126.9 (C-2'), 131.2, 130.6, 130.3 ('m' OPh, Bn), 131.9 ('p' , OPh) 137.5 ('ipso' , CH_2Ph), 142.8, 142.7 (C-6), 151.4, 151.0 ('ipso' , OPh), 158.2 (C-2), 166.9 (C-4), 175.1, 174.9 (COOBn).

Síntesis de Gemcitabina-[para-clorofenil-(benzoxi- α,α -dimetilglicinil)]-fosfato (CPF 41). $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_8\text{P}$, PM =628.95.

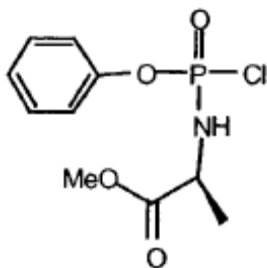


20 Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 5, utilizando Gemcitabina (131 mg, 0.5 mmol), paraclorofenil-(benzoxi- α,α -dimetilglicinil)-fosforoclorurato (603 mg, 1.5 mmol), NMI (4.42 mmol, 300 μL) en THF/piridina (4/3 mL) durante 2 hrs. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna, se eluye con CH_2Cl_2 /Metanol 95:5 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (163 mg, rendimiento 52%).

RMN ^{31}P (MeOD, 121 MHz): δ 3.56, 3.52.

5 RMN ^1H (MeOD, 300 MHz): δ 7.55 (1H, 2d, $^3J=7\text{Hz}$, H-6), 7.4-7.15 (9H, m, OPh+CH₂Ph), 6.25 (1H, m, H-1'), 5.85 (1H, 2d, $^3J=7\text{Hz}$, H-5), 5.15 (1H, 2s, CH₂Ph), 4.55-4.1 (3H, m, H-3', H-4'), 4.05 (2H, m, H-5'), 1.50 (6H, m, $^3J=6\text{ Hz}$, 2CH₃dimetigli). RMN ^{13}C (MeOD, 75 MHz): δ 28.2, 28.0 (CH₃ dimetigli), 58.6 (C_q dimetigli), 66.2, 66.1 (C-5'), 66.7 (CH₂Ph), 71.5 (C-3'), 80.6 (C-4'), 86.4 (C-1'), 97.0 (C-5), 123.9, 123.6 ('o', OPh), 127.3 (C-2'), 130.0, 129.7 ('m' OPh, Bn), 131.8 ('p', OPh), 137.6 ('ipso', CH₂Ph), 142.8, 142.7 (C-6), 151.2, 151.1 ('ipso', OPh), 158.1 (C-2), 167.9 (C-4), 176.8, 176.7 (COOBn).

Síntesis de Fenil-(metoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato. C₁₀H₁₃ClNO₄P, PM =277.64.



10 Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando clorhidrato de éster de metil L-alanina (2 g, 14.3 mmol), fenildiclorofosfato (3.02 g, 2.14 ml, 14.3 mmol), y TEA (2.9 g, 4.0 ml, 28.7 mmol) en DCM (60 mL), para proporcionar 3.91 g (98%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

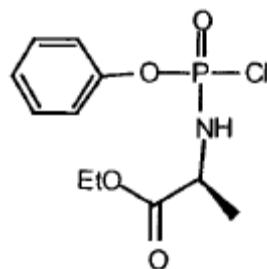
RMN ^{31}P (CDCl₃, 121 MHz): δ 9.28, 8.97.

RMN ^1H (CDCl₃; 300 MHz): δ 7.39-7.34 (2H, m, 'o' OPh), 7.29-7.20 (2H, m, 'm+p' OPh), 4.98 (1H, bs, NH), 4.27-4.09 (1H, m, CHala), 3.78 (3H, s, OCH₃), 1.52-1.49 (3H, 2xd, $^3J=7\text{Hz}$, CH₃ala).

15 RMN ^{13}C (CDCl₃; 75 MHz): δ 20.9 (CH₃ala), 51.0 (CHala), 53.6 (OCH₃), 120.9 ('o' OPh), 126.4 ('p', OPh), 130.2 ('m', OPh), 150.1 ('ipso', OPh), 173.6(COOCH₃).

Síntesis de Fenil-(etoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato.

C₁₁H₁₅ClNO₄P, PM =291.67.



20 Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando clorhidrato de éster de etil L-alanina (770 mg, 5.01 mmol), fenildiclorofosfato (1.12g, 5.01 mmol, 749 μL), y TEA (1.4 mL, 10.02 mmol) en DCM (40 mL). El crudo se purifica mediante cromatografía flash (acetato de etilo/éter de petróleo 7:3) proporcionando 1.02 (69%) de aceite.

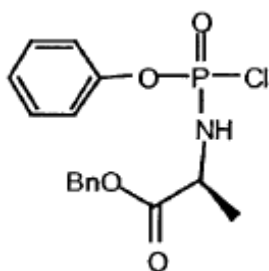
RMN ^{31}P (CDCl₃, 121 MHz): δ 9.49, 9.07.

25 RMN ^1H (CDCl₃; 300 MHz): δ 7.39-7.34 (2H, m, 'o' OPh), 7.29-7.20 (2H, m, 'm+p' OPh), 4.95 (1H, bs, NH), 4.3-4.1 (3H, m, OCH₂CH₃, CHala), 1.50 (3H, 2xd, $^3J=7\text{Hz}$, CH₃ala), 1.30 (3H, t, $^3J=7.1\text{ Hz}$, OCH₂CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl₃; 75 MHz): δ 14.5 (CH₃CH₂), 20.9 (CH₃ala), 51.0 (CHala), 62.6 CH₃CH₂), 120.9 ('o' OPh), 126.5 ('p', OPh), 130.1 ('m', OPh), 150.1 ('ipso', OPh), 175.1 (COOCH₂CH₃).

Síntesis de Fenil-(benzoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato.

C₁₆H₁₇ClNO₄P, PM = 353.74.



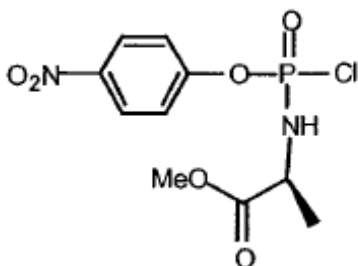
Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando clorhidrato de éster de bencil L-alanina (1.0 g, 4.64 mmol), fenil-diclorofosfato (980 mg, 0.69 ml, 4.64 mmol), y TEA (0.94 g, 1290 μ L, 9.27 mmol) en DCM (40 mL). El crudo se purifica mediante cromatografía flash (acetato de etilo/éter de petróleo 6:4) proporcionando 1.61 (98%) de aceite.

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.41, 9.23.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.41-7.21 (10H, m, OPh+CH₂Ph), 5.24 (2H, s, CH₂Ph), 4.95-4.88 (1H, bs, NH), 4.36-4.15 (1H, m, CHala), 1.52-1.49 (3H, 2xd, $^3\text{J}=7\text{Hz}$, CH₃ala). RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 20.8 (CH₃ala), 51.1 (CHala), 68.0 (CH₂Ph), 121.0 ('o' OPh), 126.4 ('p', OPh), 130.3, 129.0, 128.7 ('m' OPh, CH₂Ph), 135.5 ('ipso', CH₂Ph), 150.2 ('ipso', OPh), 172.9 (COOCH₂Ph).

Síntesis de p-nitrofenil-(metoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{P}$, PM =322.64.



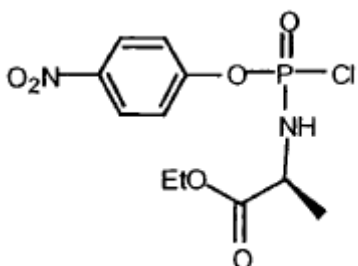
Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando clorhidrato de éster de metil L-alanina (0.70 g, 5.01 mmol), p-nitrofenildiclorofosfato (1.362 g, 5.01 mmol), y TEA (1.4 ml, 10 mmol) en DCM (40 mL), para proporcionar 1.60 g (99%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.13, 9.03.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 8.1 (2H, 2d, $^3\text{J}=8\text{Hz}$, OPh), 7.3 (2H, 2d, $^3\text{J}=8\text{Hz}$, OPh), 5.0 (1H, bs, NH), 4.1 (1H, m, CHala), 3.75 (3H, s, OCH₃), 1.5-1.45 (3H, m, CH₃ala). RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 20.8, 20.7 (CH₃ala), 51.1, 50.9 (CHala), 53.2, 53.2 (OCH₃), 121.8, 121.6 ('o' OPh), 126.5 ('m', OPh), 145.7 ('ipso', OPh), 154.7, 154.6 ('p', OPh), 173.4, 173.2 (COOCH₃).

Síntesis de p-nitrofenil-(etoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{P}$, PM =336.67.



Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando clorhidrato de éster de etil L-alanina (770 mg, 5.01 mmol), p-nitrofenildiclorofosfato (1.362g, 5.01 mmol), y TEA (1.4 mL, 10.02 mmol) en DCM (40 mL), para proporcionar 1.64 g (98%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

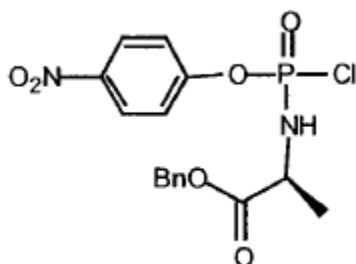
RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.06, 8.81.

5 RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 8.1 (2H, m, OPh), 7.4 (2H, m, OPh), 4.9-4.7 (1H, bs, NH), 4.3-4.1 (3H, m, OCH_2CH_3 , CHala), 1.55-1.45 (3H, 2xd, $^3\text{J}=7\text{Hz}$, CH_3ala), 1.40 (3H, t, $^3\text{J}=7\text{Hz}$, OCH_2CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 14.5 (CH_3CH_2), 21.1, 20.9 (CH_3ala), 51.2, 51.0 (CHala), 62.6 (CH_3CH_2), 121.7, 121.3 ('o' OPh), 126.2, 126.0 ('m', OPh), 145.7 ('ipso', OPh), 154.5 ('p', OPh), 173.4, 173.3 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

Síntesis de p-nitrofenil-(benzoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato.

10 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{P}$, PM = 398.04.



Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando clorhidrato de éster de bencil L-alanina (1.08 g, 5.01 mmol), para-nitrofenil-dicloro fosfato (1.362 g, 5.01 mmol), y TEA (1.4 mL, 1.4 mmol) en DCM (40 mL), para proporcionar 1.85 g (93%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

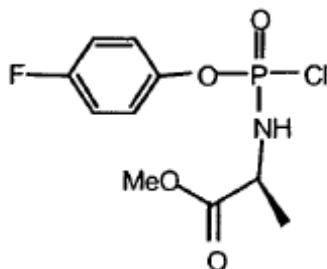
15 RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.15, 9.06.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 8.15 (2H, m, OPh), 7.45 (2H, m, OPh), 7.35-7.25 (5H, m, CH_2Ph), 5.2 (2H, 2s, CH_2Ph), 5.00 (1H, bs, NH), 4.2 (1H, m, CHala), 1.64 (3H, 2xd, $^3\text{J}=7\text{Hz}$, CH_3ala).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 20.8 (CH_3ala), 51.1 (CHala), 68.0 (CH_2Ph), 121.4 ('o' OPh), 126.1 ('m' OPh), 130.3, 129.0 (CH_2Ph), 145.7 ('ipso', CH_2Ph), 150.2 ('ipso', OPh), 154.6 ('p', OPh), 172.9 (COOCH_2Ph).

20 Síntesis de p-fluorofenil-(metoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClFNO}_4\text{P}$, PM = 295.63.



Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando clorhidrato de éster de metil L-alanina (0.70 g, 5.01 mmol), p-fluorofenildiclorofosfato (1.210 g, 5.01 mmol), y TEA (1.4 ml, 10 mmol) en DCM (40 mL). El crudo se purifica mediante cromatografía flash (acetato de etilo/éter de petróleo 7:3) proporcionando 1.11 g (75%) de aceite.

25

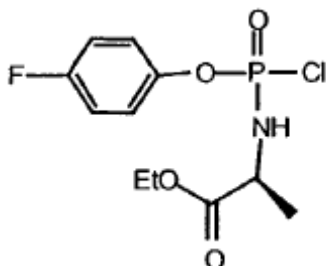
RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.98, 9.96.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.1 (2H, m, OPh), 6.95 (2H, m, OPh), 5.0 (1H, bs, NH), 4.25-4.1 (1H, m, CHala), 3.78 (3H, 2s, OCH_3), 1.55 (3H, m, CH_3ala).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 20.8 (CH_3ala), 51.1, 50.9 (CHala), 53.3 (OCH_3), 117.1, 117.0 ('o' OPh), 122.6, 122.5 ('m', OPh), 146.0 ('ipso', OPh), 159.1, 159.0 ('p', OPh), 173.4, 173.2 (COOCH_3).

Síntesis de p-fluorofenil-(etoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClFNO}_4\text{P}$, PM = 309.66.



5

Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando clorhidrato de éster de etil L-alanina (770 mg, 5.01 mmol), p-fluorofenildiclorofosfato (1.210g, 5.01 mmol), y TEA (1.4 mL, 10.02 mmol) en DCM (40 mL). El crudo se purifica mediante cromatografía flash (acetato de etilo/éter de petróleo 7:3) proporcionando 1.07 (69%) de aceite.

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 10.04, 9.95.

10

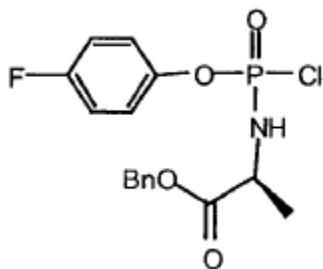
RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.1 (2H, m, OPh), 6.95 (2H, m, OPh), 5.0 (1H, bs, NH), 4.25-4.1 (3H, m, OCH_2CH_3 , CHala), 1.55 (3H, m, CH_3ala), 1.40 (3H, t, $^3J=7\text{Hz}$, OCH_2CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 14.5 (CH_3CH_2), 21.1, 21.0 (CH_3ala), 51.2, 51.1 (CHala), 62.6 (CH_3CH_2), 117.3 ('o' OPh), 122.2, 122.0 ('m', OPh), 145.9, 145.8 ('ipso', OPh), 159.0 ('p', OPh), 173.6, 173.5 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

Síntesis de p-fluorofenil-(benzoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato.

15

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClFNO}_4\text{P}$, PM = 371.73.



Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando clorhidrato de éster de bencil L-alanina (1.08 g, 5.01 mmol), para-fluorofenil-dicloro fosfato (1.210 mg, 5.01 mmol), y TEA (1.4 mL, 1.4 mmol) en DCM (40 mL). El crudo se purifica mediante cromatografía flash (acetato de etilo/éter de petróleo 7:3) proporcionando 1.599 (86%) de aceite.

20

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.15, 9.06.

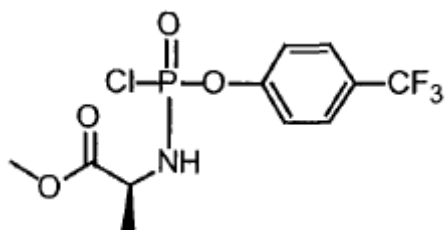
RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.35-7.25 (5H, m, CH_2Ph), 7.1 (2H, m, OPh), 6.95 (2H, m, OPh), 5.2 (2H, 2s, CH_2Ph), 5.00 (1H, bs, NH), 4.25-4.1 (1H, m, CHala), 1.55 (3H, m, CH_3ala).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 20.8 (CH_3ala), 51.1, 51.0 (CHala), 68.1 (CH_2Ph), 117.0, 116.9 ('o' OPh), 122.6 ('m' OPh), 130.3, 129.0 (CH_2Ph), 135.7 ('ipso', CH_2Ph), 146.1, 146.0 ('ipso', OPh), 158.9 ('p', OPh), 173.1 (COOCH_2Ph).

25

Síntesis de 4-(trifluorometil)-fenil-(metoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{NO}_4\text{P}$, PM = 345.64.



Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando clorhidrato de éster de metil L-alanina (1.0 g, 7.16 mmol), 4-(trifluorometil)-fenil-fosfodiclorurato (1.998 g, 7.16 mmol), y TEA (1.449 g, 14.32 mmol, 1916 μ L) en DCM (30 mL), para proporcionar 2.202 g (89.0%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

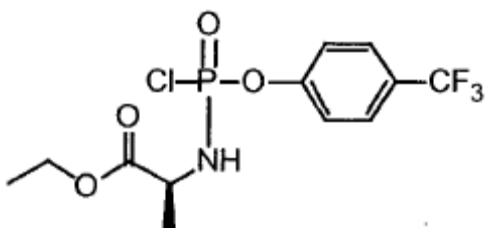
5 RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.36, 9.22.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.66 (2H, d, $^3J=8.1$ Hz, OPh), 7.44-7.33 (2H, m, OPh), 5.10 (1H, bs, NH), 3.81-3.78 (3H, 2s, CH_3O), 3.77-3.68 (1H, m, CH_3CH), 1.56-1.52 (3H, m, CHCH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 20.6, 20.7 (CH_3CH), 50.9, 51.1 (CHCH_3), 53.2 (CH_3O), 121.4 ('o', OPh), 124.1 (CF_3 , $J=270$ Hz), 128.0 ('m', OPh), 128.6 ('p', $J=34$ Hz), 152.4, 152.6 ('ipso', OPh), 173.4, 173.5 (COOCH_3).

10 Síntesis de 4-(trifluorometil)-fenil-(etoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{NO}_4$, PM = 359.67.



15 Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando clorhidrato de éster de etil L-alanina (1.0 g, 6.50 mmol), 4-(trifluorometil)-fenil-fosfodiclorurato (1.813 g, 6.50 mmol), y TEA (1.316 g, 13.00 mmol, 1740 μ L) en DCM (30 mL), para proporcionar 2.150 g (92.2%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

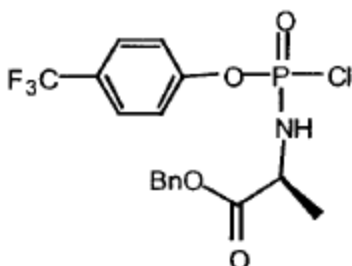
RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.33, 9.28.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.70 (2H, d, $^3J=8.2$ Hz, OPh), 7.46-7.39 (2H, m, OPh), 4.78 (1H, bs, NH), 4.33-4.17 (3H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O} + \text{CHCH}_3$), 1.59-1.55 (1H, m, CHCH_3), 1.56-1.52 (3H, m, CH_2CH_3).

20 RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 14.5 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 20.8, 20.9 (CH_3CH), 50.3, 50.9 (CHCH_3), 62.3, 62.5 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 121.4 ('o', OPh), 124.1 (CF_3 , $J=270$ Hz), 127.7 ('m', OPh), 128.7 ('p', $J=33$ Hz), 152.4 ('ipso', OPh), 172.9 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

Síntesis de p-trifluorofenil-(benzoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{NO}_4\text{P}$, PM = 421.73.



Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando clorhidrato de éster de bencil L-alanina (1.08 g, 5.01 mmol), para-trifluorofenil-dicloro fosfato (1.490 mg, 5.01 mmol), y TEA (1.4 mL, 1.4 mmol) en DCM (40 mL). El crudo se purifica mediante cromatografía flash (acetato de etilo/éter de petróleo 6:4) proporcionando 1.80 (85%) de aceite.

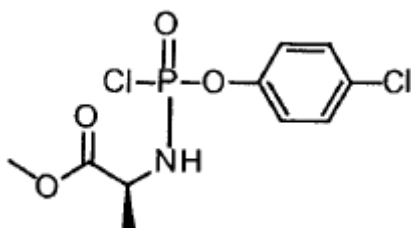
5 RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.11, 8.84.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.65 (2H, m, OPh), 7.4-7.2 (7H, m, CH_2Ph + 2H OPh), 5.25 (2H, 2s, CH_2Ph), 4.75-4.55 (1H, bs, NH), 4.25-4.1 (1H, m, CHala), 1.60-1.55 (3H, 2d, $^3J=7\text{Hz}$, CH_3ala).

10 RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 20.9 (CH_3ala), 51.3, 51.0 (CHala), 68.2, 68.1 (CH_2Ph), 121.4, 120.9 ('o', OPh), 125.2 (d, $J=270\text{Hz}$, CF_3), 126.6 ('m', OPh), 129.1, 128.8, 127.8 (Bn), 130.0 ('p', q, $J=32\text{Hz}$, OPh), 135.4 ('ipso', CH_2Ph), 153.0 ('ipso', OPh), 172.8 (COOCH_2Ph).

Síntesis de 4-clorofenil-(metoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{P}$, PM =312.09.



15 Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando clorhidrato de éster de metil L-alanina (1.0 g, 7.16 mmol), 4-clorofenilfosforodichlorurato (1.757 g, 7.16 mmol), y TEA (1.449 g, 14.32 mmol, 1995 μL) en DCM (30 mL), para proporcionar 1.621 g (72.5%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

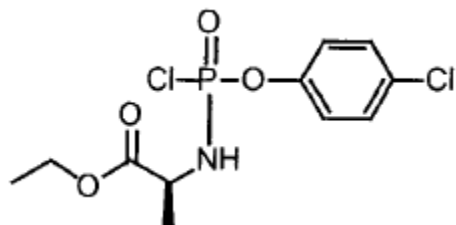
RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.36, 9.07.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.35-7.15 (4H, m, OPh), 4.48-4.36 (1H, bs, NH), 4.22-4.04 (1H, m, CHCH_3), 3.76-3.74 (3H, 2s, CH_3O), 1.49-1.46 (3H, m, CHCH_3).

20 RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 21.0 (CH_3CH), 50.8, 51.1 (CHCH_3), 53.4 (CH_3O), 121.9, 122.1, 122.3, 122.4 ('o', OPh), 130.6, 130.4, 130.2 ('m', OPh), 132.0 ('p', OPh), 148.6 ('ipso', OPh), 173.5 (COOCH_3).

Síntesis de 4-clorofenil-(etoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{P}$, PM =326.11.



25 Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando clorhidrato de éster de etil L-alanina (1.000 g, 6.50 mmol), 4-clorofenilfosforodichloruro (1.595 g, 6.50 mmol), y TEA (1.315 g, 13.00 mmol, 1810 μL) en DCM (20 mL), para proporcionar 1.794 mg (rendimiento 84.7%) del producto.

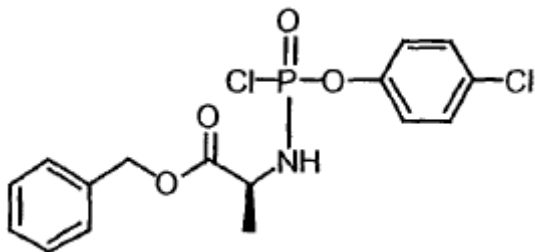
RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.54, 9.25.

30 RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.44-7.21 (4H, m, OPh), 4.59 (1H, bs, NH), 4.33-4.13 (3H, m, OCH_2CH_3 + CHCH_3), 1.57-1.56 (3H, m, CH_3CH), 1.43-1.21 (3H, m, OCH_2CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 14.5, 14.6 (OCH_2CH_3), 21.0, 21.5 (CH_3CH), 50.9, 51.2 (CHCH_3), 62.4, 62.5 (OCH_2CH_3), 122.04, 122.3, 122.4 ('o', OPh), 130.4 ('m', OPh), 131.9 ('p', OPh), 148.5, 148.6 ('ipso', OPh), 173.0, 173.1 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

Síntesis de 4-nitrofenil-(bencil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforoclorurato.

5 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{P}$, PM =388.18.



Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando clorhidrato de éster de bencil L-alanina (1.000 g, 4.63 mmol), 4-clorofenilfosfodicloruro (1.136 g, 4.63 mmol), y TEA (937.0 mg, 9.26 mmol, 1290 μL) en DCM (40 mL), para proporcionar 1534 mg (rendimiento 86.5%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

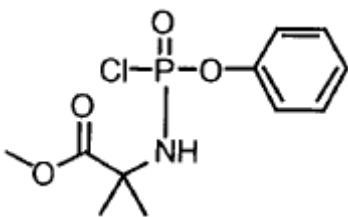
10 RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.43, 9.16.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.42-7.08 (9H, m, OPh+ CH_2Ph), 5.19 (2H, s, CH_2Ph), 4.61-4.54 (1H, bs, NH), 4.26-4.10 (1H, m, CHCH_3), 1.42-1.38 (3H, m, CH_3CH).

15 RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 20.9, 21.0 (CH_3CH), 51.0, 51.2 (CHCH_3), 68.1, 68.2 (OCH_2Ph), 122.3, 122.4 ('o', OPh), 128.8, 129.1, 130.4 ('o', 'm', 'p', $\text{CH}_2\text{Ph}+\text{OPh}$), 131.9 ('ipso', CH_2Ph), 135.3 ('p', OPh), 148.5 ('ipso', OPh), 172.7, 172.8 (COOCH_2Ph).

Síntesis de fenil-(metil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClNO}_4\text{P}$, PM =291.67.



20 Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando clorhidrato de éster de metil de 2-aminoisobutirato (583.5 mg, 3.75 mmol), diclorofosfato de fenilo (791.1 mg, 3.75, 560 μL), y TEA (758.9 mg, 7.5 mmol, 1045 μL) en DCM (20 mL), para proporcionar 1.041 g (95.2%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

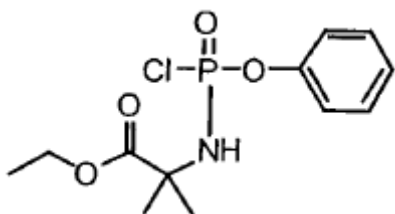
RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 6.99 (s).

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.41-7.17 (5H, m, OPh), 4.98 (1H, bs, NH), 3.80 (3H, s, OCH_3), 1.71-1.69 (6H, 2s, $[\text{CH}_3]_2\text{C}$).

25 RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 27.3, 27.2, 27.0 ($[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 53.6 (OCH_3), 58.8 ($\text{C}[\text{CH}_3]_2$), 120.0, 121.1 ('o' OPh), 126.2 ('p', OPh), 130.3 ('m', OPh), 145.7 ('p', OPh), 150.2, 150.3 ('ipso', OPh), 175.6, 175.7 (COOCH_3).

Síntesis de fenil-(etil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClNO}_4\text{P}$, PM =305.69.



Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando clorhidrato de éster de etil de 2-aminoisobutirato (628.6 mg, 3.75 mmol), diclorofosfato de fenilo (791.1 mg, 3.75, 560 μ L), y TEA (758.9 mg, 7.5 mmol, 1045 μ L) en DCM (20 mL), para proporcionar 1.018 g (88.8%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

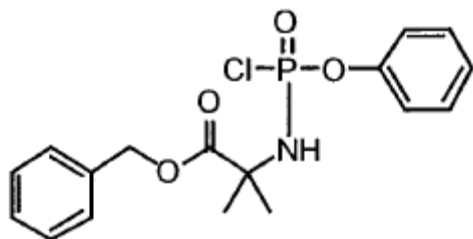
5 RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 7.02 (s)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.23-7.37 (5H, m, OPh), 4.98 (1H, bs, N-H), 4.24 (2H, q, $^3J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 1.70, 1.68 (6H, 2s, $[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 1.30 (3H, t, $^3J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 14.5 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 27.3, 26.9 ($[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 58.7 ($\text{C}[\text{CH}_3]_2$), 62.7 (OCH_2CH_3), 121.1, 121.0 ('o', OPh), 127.6 ('p', OPh), 130.7 ('m', OPh), 150.4 ('ipso', OPh), 175.2, 175.1 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

10 Síntesis de fenil-(bencil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClNO}_4\text{P}$, PM = 367.76.



15 Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando clorhidrato de éster de bencil de 2-aminoisobutirato (861.4 mg, 3.75 mmol), diclorofosfato de fenilo (791.1 mg, 3.75, 560 μ L), y TEA (758.9 mg, 7.5 mmol, 1045 μ L) en DCM (30 mL). El crudo se purifica mediante cromatografía flash (acetato de etilo/éter de petróleo 6:4) proporcionando 580 mg (42.2%) de aceite.

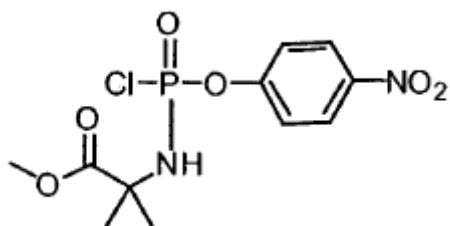
RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 6.79 (s)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.45-7.27 (10H, m, OPh+ CH_2Ph), 5.28 (2H, s, CH_2Ph), 4.81, 4.78 (1H, 2bs, NH), 1.78, 1.75 (6H, 2s, $[\text{CH}_3]_2\text{C}$).

20 RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 27.3, 26.9 ($[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 53.9 ($\text{C}[\text{CH}_3]_2$), 60.9 (CH_2Ph), 121.0, 126.3, 128.6, 129.0, 129.1, 130.3, 135.5 (OPh, CH_2Ph), 135.5 ('ipso', CH_2Ph), 150.3, 150.2 ('ipso', OPh), 175.0, 175.2 (COOCH_2Ph).

Síntesis de 4-nitrofenil-(metil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{P}$, PM = 336.67.



25 Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando clorhidrato de éster de metil de 2-aminoisobutirato (290.0 mg, 1.89 mmol), 4-nitrofenilfosfodicloruro (483.3 mg, 1.89 mmol), y TEA (382.5 mg, 3.78 mmol,

526.9 μL) en DCM (15 mL), para proporcionar 486 mg (rendimiento 76.4%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

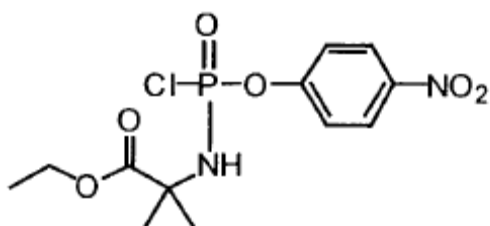
RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 6.61 (s)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 8.25 (2H, d, $^3J=9.0$ Hz, OPh), 7.43 (2H, d, $^3J=9.0$ Hz, OPh), 4.91-4.87 (1H, 2bs, NH), 3.79 (3H, s, OCH_3), 1.69-1.66 (6H, 2s, $[\text{CH}_3]_2\text{C}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 27.0, 27.1, 27.3 ($[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 53.8 (OCH_3), 59.2 ($\text{C}[\text{CH}_3]_2$), 121.7, 121.8 ('o' OPh), 126.2 ('m', OPh), 145.7 ('p', OPh), 154.8, 154.7 ('ipso', OPh), 175.4, 175.6 (COOCH_3).

Síntesis de 4-nitrofenil-(etil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{P}$, PM =350.69.



Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando clorhidrato de éster de etil de 2-aminoisobutirato (270.0 mg, 1.61 mmol), 4-nitrofenilphodicloruro (412.3 mg, 1.61 mmol), y TEA (325.8 mg, 3.22 mmol, 448.8 μL) en DCM (15 mL), para proporcionar 500 mg (rendimiento 88.5%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

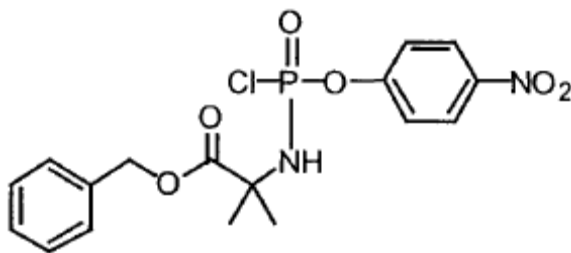
RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 6.64 (s)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 8.35 (2H, d, $^3J=9.0$ Hz, OPh), 7.53 (2H, d, $^3J=9.0$ Hz, OPh), 4.99-4.96 (1H, 2bs, NH), 4.34 (2H, q, $^3J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 1.79-1.76 (6H, 2s, $[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 1.40 (3H, t, $^3J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 14.5 (OCH_2CH_3), 27.0, 27.3 ($[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 59.1, 59.2 ($\text{C}[\text{CH}_3]_2$), 62.9, 63.0 (OCH_2CH_3), 121.7, 121.8 ('o' OPh), 126.2 ('m', OPh), 145.7 ('p', OPh), 154.7, 154.8 ('ipso', OPh), 175.4, 175.6 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

Síntesis de 4-nitrofenil-(bencil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{P}$, PM =412.76.



Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando clorhidrato de éster de bencil de 2-aminoisobutirato (578 mg, 2.52 mmol), 4-nitrofenilfosfodicloruro (645 mg, 2.52 mmol), y TEA (510 mg, 5.04 mmol, 702.5 μL) en DCM (20 mL), para proporcionar 936 mg (rendimiento 90.0%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

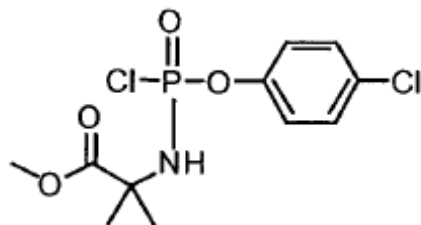
RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 6.56 (s)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 8.29 (2H, d, $^3J=9.0$ Hz, OPh), 7.47 (2H, d, $^3J=9.0$ Hz, OPh), 7.40-7.37 (5H, m, CH_2Ph), 5.27 (2H, s, CH_2Ph), 5.04-5.01 (1H, 2bs, NH), 1.77-1.74 (6H, 2s, $[\text{CH}_3]_2\text{C}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 27.0, 27.3 ($[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 59.2 ($\text{C}[\text{CH}_3]_2$), 68.5 (OCH_2Ph), 121.6, 121.7, 126.2, 128.6, 129.1, ('o', 'm', 'p', CH_2Ph + OPh), 135.7 ('ipso', CH_2Ph), 145.7 ('p', OPh), 154.7, 154.8 ('ipso', OPh), 175.8, 175.9 (COOCH_2Ph).

Síntesis de 4-clorofenil-(metil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforoclorurato.

$C_{11}H_{14}Cl_2NO_4P$, PM =326.11



5 Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando clorhidrato de éster de metil de 2-aminoisobutirato (280.0 mg, 1.82 mmol), 4-clorofenilfosfodichloruro (447.4 mg, 1.82 mmol), y TEA (368.3 mg, 3.64 mmol, 507.3 μ L) en DCM (20 mL), para proporcionar 554 mg (rendimiento 91.1 %) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

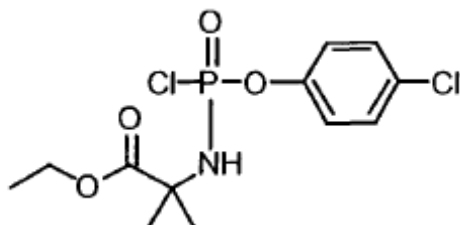
RMN ^{31}P ($CDCl_3$, 121 MHz): δ 7.05 (s)

10 RMN 1H ($CDCl_3$; 300 MHz): δ 7.38 (2H, d, $^3J=9.0$ Hz, OPh), 7.28-7.24 (2H, 2d, $^3J=9.0$ Hz, OPh), 4.87-4.83 (1H, 2bs, NH), 3.84 (3H, s, OCH_3), 1.73-1.71 (6H, 2s, $[CH_3]_2C$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75 MHz): δ 27.0, 27.3, ($[CH_3]_2C$), 53.7 (OCH_3), 58.9 ($C[CH_3]_2$), 122.5 ('o', OPh), 129.7 ('m', OPh), 131.8 ('p', OPh) 148.7, 148.9 ('ipso', OPh), 175.5, 175.7 ($COOCH_3$).

Síntesis de 4-clorofenil-(etil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforoclorurato.

$C_{12}H_{16}Cl_2NO_4P$, PM =340.14.



15

Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando clorhidrato de éster de etil de 2-aminoisobutirato (293.4 mg, 1.75 mmol), 4-clorofenilfosfodichloruro (430.0 mg, 1.75 mmol), y TEA (354.2 mg, 3.50 mmol, 488.0 μ L) en DCM (15 mL), para proporcionar 571.7 mg (rendimiento 96.1 %) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

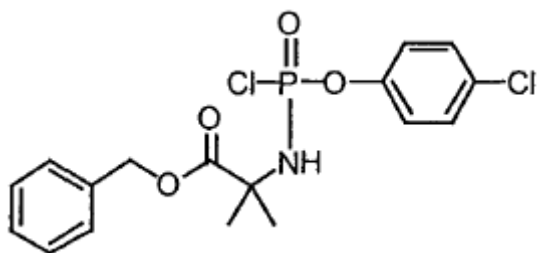
RMN ^{31}P ($CDCl_3$, 121 MHz): δ 7.09 (s)

20 RMN 1H ($CDCl_3$; 300 MHz): δ 7.38 (2H, d, $^3J=9.1$ Hz, OPh), 7.26 (2H, d, $^3J=9.1$ Hz, OPh), 4.88-4.84 (1H, 2bs, NH), 4.29 (2H, q, $^3J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 1.74-1.70 (6H, 2s, $[CH_3]_2C$), 1.35 (3H, t, $^3J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75 MHz): δ 14.5 (OCH_2CH_3), 27.0, 27.3 ($[CH_3]_2C$), 58.9 ($C[CH_3]_2$), 62.8 (OCH_2CH_3), 122.5 ('o', OPh), 130.4 ('m', OPh), 131.8 ('p', OPh), 148.7, 148.8 ('ipso', OPh), 175.1, 175.3 ($COOCH_2CH_3$).

Síntesis de 4-clorofenil-(bencil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforoclorurato.

25 $C_{17}H_{18}Cl_2NO_4P$, PM =402.21.



Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando clorhidrato de éster de bencil de 2-aminoisobutirato (402.0 mg, 1.75 mmol), 4-clorofenilfosfodicloruro (430 mg, 1.75 mmol), y TEA (354.2 mg, 3.50 mmol, 488.0 μ L) en DCM (15 mL), para proporcionar 657.9 mg (rendimiento 93.5%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

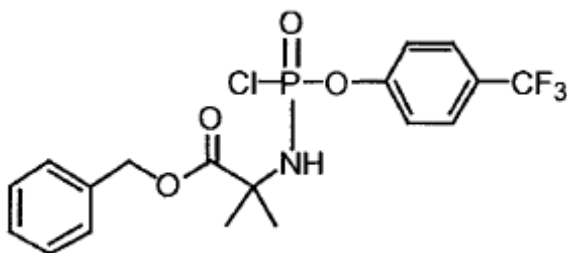
RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 7.00 (s)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.39-7.12 (9H, m, $\text{CH}_2\text{Ph} + \text{OPh}$), 5.18 (2H, s, CH_2Ph), 4.75-4.72 (1H, 2bs, NH), 1.68-1.65 (6H, 2s, $[\text{CH}_3]_2\text{C}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 27.0, 27.3, ($[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 59.0 ($\text{C}[\text{CH}_3]_2$), 68.4 (OCH_2Ph), 122.5, 128.6, 129.1, 130.7 ('o', 'm', 'p', $\text{CH}_2\text{Ph} + \text{OPh}$), 131.8 ('p', CH_2Ph), 135.4 ('p', OPh), 148.6, 148.7 ('ipso', OPh), 174.9, 175.1 (COOCH_2Ph).

Síntesis de 4-(trifluorometil)-fenil-(bencil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{NO}_4\text{P}$, PM = 435.76.



Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando clorhidrato de éster de bencil de 2-aminoisobutirato (341.0 mg, 1.49 mmol), 4-(trifluorometil)-fenil-fosfodiclorurato (414.3 mg, 1.49 mmol), y TEA (300.5 mg, 2.97 mmol, 413.9 μ L) en DCM (15 mL), para proporcionar 623.9 mg (96.4%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

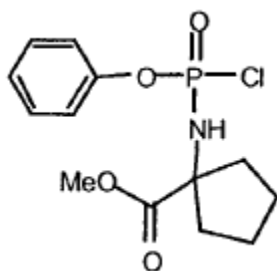
RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 6.74 (s)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.66 (2H, d, $^3J=8.8$ Hz, OPh), 7.42-7.30 (7H, m, OPh+ CH_2Ph), 5.25 (2H, s, CH_2Ph), 4.95-4.91 (1H, 2bs, NH), 1.75-1.72 (6H, 2s, $[\text{CH}_3]_2\text{C}$)

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 26.9, 27.0, 27.3 ($[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 59.1 ($\text{C}[\text{CH}_3]_2$), 68.4 (CH_2Ph), 121.1, 121.4, 127.7, 128.4, 128.5, 128.6, 128.9 ('o', 'm', 'p', OPh+ CH_2Ph), 124.2 (CF_3 , $J=265$ Hz), 135.4 ('ipso', CH_2Ph), 152.6, 152.7 ('ipso', OPh), 174.9, 175.0 (COOCH_2Ph).

Síntesis de Fenil-(metoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClINO}_4\text{P}$, PM = 317.70.



Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando sal de clorhidrato de metil-1-amino-1-ciclopentanoato (0.885 g, 5.01 mmol), fenildiclorofosfato (1.12 g, 0.749 ml, 5.01 mmol), y TEA (1.4 ml, 10 mmol) en DCM (40 mL), para proporcionar 1.266 g (81 %) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

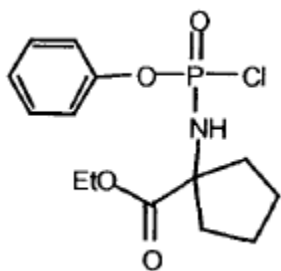
5 RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 7.90.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.4-7.2 (5H, m, OPh), 4.3 (1H, bs, NH), 3.75 (3H, 2s, OCH_3), 2.15 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.9-1.7 (4H, m, 4H ciclopentano).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 24.4 (2CH_2 ciclopent), 38.8, 38.7, 38.6 (2CH_2 ciclopent), 53.3, 53.2 (CH_3O), 66.6 (C_q ciclopentano), 121.1, 121.0 ('o' OPh), 126.3 ('p', OPh), 130.3, 130.2 ('m', OPh), 150.2 ('ipso', OPh), 174.8 (COOCH_3).

10 Síntesis de Fenil-(etoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClNO}_4\text{P}$, PM =331.73.



Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando etil-1-amino-1-ciclopentanoato sal de clorhidrato (955 mg, 5.01 mmol), fenildiclorofosfato (1.12 g, 5.01 mmol, 749 μL), y TEA (1.4 mL, 10.02 mmol) en DCM (40 mL). El crudo se purifica mediante cromatografía flash (acetato de etilo/éter de petróleo 7:3) proporcionando 1.457 g (89%) de aceite.

15

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 8.04, 7.97.

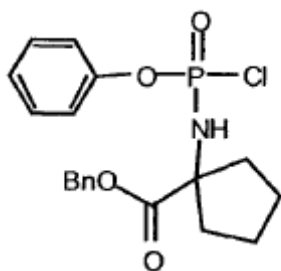
RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.4-7.1 (5H, m, OPh), 4.7 (1H, bs, NH), 4.2 (2H, 2q, $^3J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 2.15 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.9-1.7 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.30 (3H, t, $^3J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3).

20

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 14.5 (CH_3CH_2), 24.5 (2CH_2 ciclopent), 38.8, 38.7, 38.6, 38.5 (2CH_2 ciclopent), 62.0 (CH_3CH_2), 68.3 (C_q ciclopentano), 120.9 ('o' OPh), 126.3 ('p', OPh), 130.3 ('m', OPh), 150.3-150.2 ('ipso', OPh), 174.9-174.8 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

Síntesis de Fenil-(benzoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClNO}_4\text{P}$, PM =393.80.



Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando sal de clorhidrato de Bencil-1-amino-1-ciclopentanoato (0.984 g, 3.84 mmol), fenil-diclorofosfato (0.577 ml, 3.84 mmol), y TEA (1.08 mL, 7.69 mmol) en DCM (30 mL), para proporcionar 1.485 g (98%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

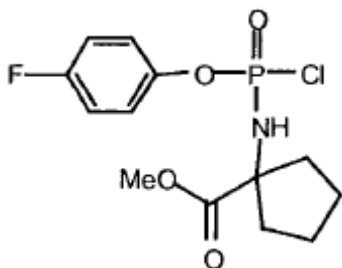
5 RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 7.85.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.3-7.0 (10H, m, OPh+CH₂Ph), 5.2 (2H, s, CH₂Ph), 4.95-4.65 (1H, bs, NH), 2.25-2.1 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.9-1.7 (4H, m, 4H ciclopentano).

10 RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 24.4, 24.3 (2CH₂ ciclopent), 38.8, 38.7, 38.5 (2CH₂ ciclopent), 67.3 (C_q ciclopentano), 68.0 (CH₂Ph), 121.0 ('o' OPh), 126.4 ('p', OPh), 130.1, 129.0, 128.8 ('m' OPh, CH₂Ph), 135.4 ('ipso', CH₂Ph), 150.1 ('ipso', OPh), 173.4 (COOCH₂Ph).

Síntesis de p-fluorofenil-(metoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4\text{P}$, PM =335.70.



15 Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando sal de clorhidrato de metil-1-amino-1-ciclopentanoato (0.885 g, 5.01 mmol), para-fluorofenildiclorofosfato (1.21 g, 5.01 mmol), y TEA (1.4 ml, 10 mmol) en DCM (40 mL), para proporcionar 1.65 g (99%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

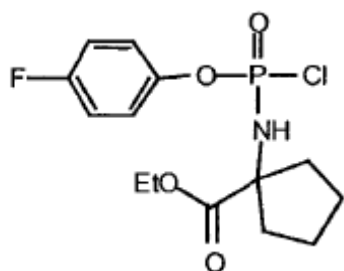
RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 8.61.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.3-7.2 (2H, m, OPh), 7.1-7.0 (2H, m, OPh), 4.7 (1H, bs, NH), 3.78 (3H, 2s, OCH₃), 2.25-2.15 (4H, m, 4H ciclopentano), 2.0-1.8 (4H, m, 4H ciclopentano)..

20 RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 24.4 (2CH₂ ciclopent), 38.7, 38.6, 38.5 (2CH₂ ciclopent), 53.3 (CH₃O), 66.3-66.2 (C_q ciclopentano), 117.1-116.8 ('o' OPh), 122.6-122.5 ('m', OPh), 146.1-145.9 ('ipso', OPh), 159.0 ('p', OPh), 175.3-175.2 (COOCH₃).

Síntesis de p-fluorofenil-(etoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClFNO}_4\text{P}$, PM =349.72.



Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando etil-1-amino-1-ciclopentanoato sal de clorhidrato (955 mg, 5.01 mmol), para-fluorofenildiclorofosfato (1.21g, 5.01 mmol), y TEA (1.4 mL, 10.02 mmol) en DCM (40 mL), para proporcionar 1.64 g (94%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

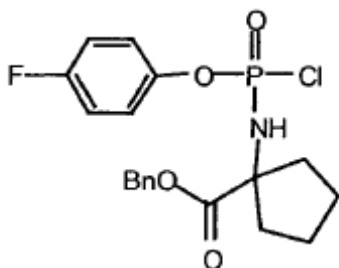
5 RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 8.70.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.3-7.2 (2H, m, OPh), 7.1-7.0 (2H, m, OPh), 4.8 (1H, bs, NH), 4.2 (2H, 2q, $^3J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 2.25-2.1 (4H, m, 4H ciclopentano), 2.0-1.8 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.4 (3H, t, $^3J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3).

10 RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 14.4 (CH_3CH_2), 24.4 (2CH_2 ciclopent), 38.8, 38.7, 38.6, 38.5 (2CH_2 ciclopent), 62.3 (CH_3CH_2), 68.3 (C_q ciclopentano), 117.4, 117.0 ('o' OPh), 122.7, 122.6 ('m', OPh), 146.1, 146.0 ('ipso', OPh), 159.0 ('p', OPh), 174.9 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

Síntesis de p-fluorofenil-(benzoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClFNO}_4\text{P}$, PM = 411.79.



15 Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando sal de clorhidrato de Bencil-1-amino-1-ciclopentanoato (1.281 g, 5.01 mmol), para-fluorofenil-diclorofosfato (1.21 g, 5.01 mmol), y TEA (1.4 mL, 10 mmol) en DCM (40 mL), para proporcionar 1.85 g (90%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

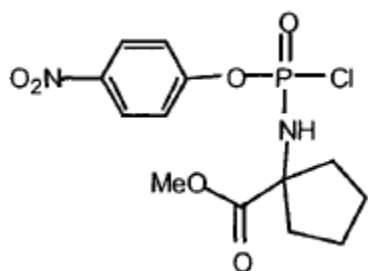
RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 7.85.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.65-7.4 (5H, m, CH_2Ph), 7.3-7.2 (2H, m, OPh), 7.1-7.0 (2H, m, OPh), 5.2 (2H, s, CH_2Ph), 4.6 (1H, bs, NH), 2.2-2.1 (4H, m, 4H ciclopentano), 2.0-1.8 (4H, m, 4H ciclopentano).

20 RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 24.5 (2CH_2 ciclopent), 38.9, 38.8, 38.6, 38.5 (2CH_2 ciclopent), 68.1 (C_q ciclopentano), 68.4 (CH_2Ph), 117.0, 116.8 ('o' OPh), 122.6, 122.5 ('m' OPh), 129.1, 129.0, 128.8, 128.7 (CH_2Ph), 135.7 ('ipso', CH_2Ph), 146.1, 145.9 ('ipso', OPh), 159.0 ('p', OPh), 174.6 (COOCH_2Ph).

Síntesis de p-nitrofenil-(metoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{P}$, PM = 362.70.



Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando sal de clorhidrato de metil-1-amino-1-ciclopentanoato (0.885 g, 5.01 mmol), para-nitrofenildiclorofosfato (1.632 g, 5.01 mmol), y TEA (1.4 ml, 10 mmol) en DCM (40 mL), para proporcionar 1.601 g (90%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

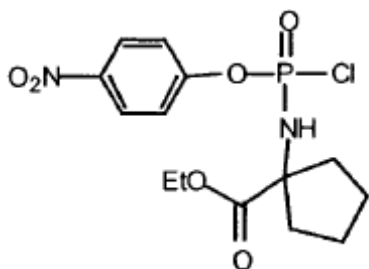
5 RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 8.02.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 8.2 (2H, 2d, $^3J=8$ Hz, OPh), 7.32 (2H, 2d, $^3J=8$ Hz OPh), 4.9 (1H, bs, NH), 3.71 (3H, s, OCH_3), 2.25-2.00 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.95-1.7 (4H, m, 4H ciclopentano).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 24.3 (2CH_2 ciclopent), 38.7, 38.6 (2CH_2 ciclopent), 53.3 (CH_3O), 68.6 (C_q ciclopentano), 121.8, 121.7 ('o' OPh), 126.0 ('m', OPh), 145.6 ('ipso', OPh), 154.8, 154.7 ('p', OPh), 175.1-175.0 (COOCH_3).

10 Síntesis de p-nitrofenil-(etoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{P}$, PM = 376.73.



Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando etil-1-amino-1-ciclopentanoato sal de clorhidrato (955 mg, 5.01 mmol), para-nitrofenildiclorofosfato (1.362 g, 5.01 mmol), y TEA (1.4 mL, 10.02 mmol) en DCM (40 mL), para proporcionar 1.669 g (90%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

15

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 7.95.

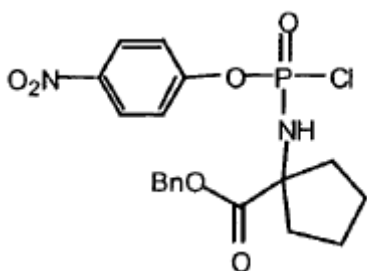
RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 8.1 (2H, 2d, $^3J=8$ Hz, OPh), 7.28 (2H, 2d, $^3J=8$ Hz OPh), 4.8 (1H, bs, NH), 4.2 (2H, 2q, $^3J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 2.2-2.0 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.95-1.7 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.27 (3H, t, $^3J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3).

20

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 14.4 (CH_3CH_2), 24.4 (2CH_2 ciclopent), 38.8, 38.7 (2CH_2 ciclopent), 62.4 (CH_3CH_2), 68.5 (C_q ciclopentano), 121.8, 121.1 ('o' OPh), 126.1, 125.9 ('m', OPh), 145.6 ('ipso', OPh), 154.8 ('p', OPh), 174.9 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

Síntesis de p-nitrofenil-(benzoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{P}$, PM = 438.80.



Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando sal de clorhidrato de Bencil-1-amino-1-ciclopentanoato (0.835 g, 3.25 mmol), para-nitrofenil-diclorofosfato (0.85 g, 3.25 mmol), y TEA (0.91 mL, 6.7 mmol) en DCM (30 mL), para proporcionar 1.215 g (85%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

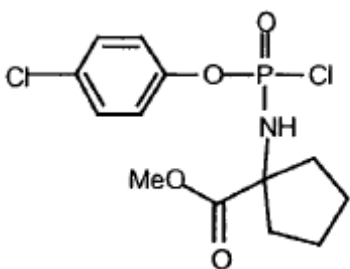
5 RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 7.99, 7.90.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 8.1 (2H, 2d, $^3J=8$ Hz, OPh), 7.4-7.2 (7H, m, OPh+ CH_2Ph), 5.18 (2H, s, CH_2Ph), 5.0 (1H, bs, NH), 2.2-2.0 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.95-1.75 (4H, m, 4H ciclopentano).

10 RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 24.4 (2CH_2 ciclopent), 38.8, 38.7, 38.6, 38.5 (2CH_2 ciclopent), 68.0 (CH_2Ph), 68.6 (C_q ciclopentano). 121.8, 121.7 ('o' OPh), 126.1, 125.9 ('m' OPh) 129.1, 129.0, 128.8, 128.6 (CH_2Ph), 135.7 ('ipso', CH_2Ph), 145.6 ('ipso', OPh), 154.8, 154.7 ('p', OPh), 174.5, 174.4 (COOCH_2Ph).

Síntesis de p-clorofenil-(metoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{P}$, PM =352.15.



15 Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando sal de clorhidrato de metil-1-amino-1-ciclopentanoato (0.443 g, 2.5 mmol), para-clorofenildiclorofosfato (0.613 g, 2.5 mmol), y TEA (0.7 mL, 5 mmol) en DCM (20 mL), para proporcionar 0.852 g (98%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

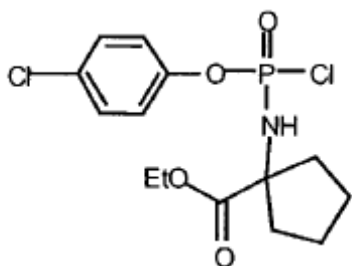
RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.55, 9.5.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.35-7.15 (4H, m, OPh), 4.95 (1H, bs, NH), 3.78 (3H, s, OCH_3), 2.2-2.00 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.95-1.7 (4H, m, 4H ciclopentano).

20 RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 24.3 (2CH_2 ciclopent), 38.7 (2CH_2 ciclopent), 53.3 (CH_3O), 68.6 (C_q ciclopentano), 122.0 ('o' OPh), 130.1 ('m', OPh), 133.2 ('p', OPh), 149.9 ('ipso', OPh), 175.1-175.0 (COOCH_3).

Síntesis de p-clorofenil-(etoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{P}$, PM =366.18.



Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando etil-1-amino-1-ciclopentanoato sal de clorhidrato (0.477 g, 2.5 mmol), para-clorofenildiclorofosfato (0.613 g, 2.5 mmol), y TEA (0.7 mL, 5 mmol) en DCM (20 mL), para proporcionar 0.880 g (97%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

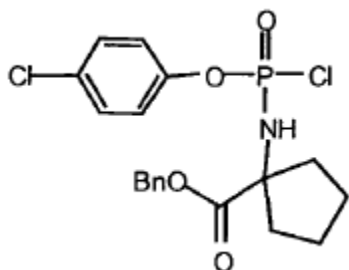
RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.85, 9.70.

5 RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.35-7.15 (4H, m, OPh), 4.9 (1H, bs, NH), 4.22 (2H, 2q, $^3J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 2.2-2.0 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.95-1.7 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.27 (3H, t, $^3J=7$ Hz, OCH_2CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 14.4 (CH_3CH_2), 24.4 (2CH_2 ciclopent), 38.8, 38.7 (2CH_2 ciclopent), 62.5, 62.4 (CH_3CH_2), 68.1 (C_q ciclopentano), 122.2, 122.1 ('o' OPh), 130.1 ('m', OPh), 133.2 ('p', OPh), 149.8 ('ipso', OPh), 174.8 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

10 Síntesis de p-clorofenil-(benzoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{P}$, PM = 428.25.



15 Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando sal de clorhidrato de Bencil-1-amino-1-ciclopentanoato (0.640 g, 2.5 mmol), para-clorofenil-diclorofosfato (0.613 g, 2.5 mmol), y TEA (0.7 mL, 5 mmol) en DCM (20 mL), para proporcionar 1.041 g (97%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

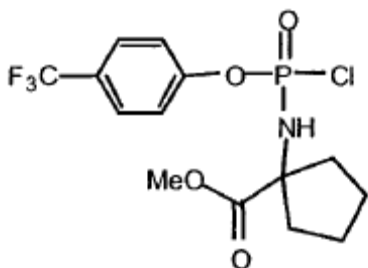
RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.39, 8.95.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.4-7.15 (9H, m, OPh + CH_2Ph), 5.20 (2H, s, CH_2Ph), 5.0 (1H, bs, NH), 2.2-2.0 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.95-1.75 (4H, m, 4H ciclopentano).

20 RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 24.4 (2CH_2 ciclopent), 38.8, 38.7, 38.6 (2CH_2 ciclopent), 68.1, 68.0 (CH_2Ph), 68.2 (C_q ciclopentano), 121.9, 121.8 ('o' OPh), 130.5, 130.4, 129.3, 129.2 ('m' OPh, CH_2Ph), 133.2 ('p', OPh), 135.7 ('ipso', CH_2Ph), 149.9 ('ipso', OPh), 174.3, 174.2 (COOCH_2Ph).

Síntesis de p-trifluorofenil-(metoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{NO}_4\text{P}$, PM = 385.70.



25 Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando sal de clorhidrato de metil-1-amino-1-ciclopentanoato (0.443 g, 2.5 mmol), para-trifluorofenildiclorofosfato (0.700 g, 2.5 mmol), y TEA (0.7 ml, 5 mmol) en DCM (20 mL), para proporcionar 0.931 g (97%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

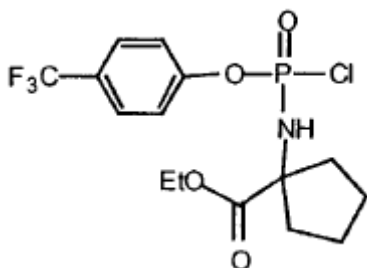
RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 8.80, 8.62.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.65 (2H, 2d, $^3J=8$ Hz, OPh), 7.35 (2H, 2d, $^3J=8$ Hz OPh), 5.02 (1H, bs, NH), 3.78 (3H, s, OCH_3), 2.25-2.05 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.95-1.7 (4H, m, 4H ciclopentano)..

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 22.8 (2CH_2 ciclopent), 37.5, 37.2 (2CH_2 ciclopent), 51.5 (CH_3O), 68.4 (C_q ciclopentano), 120.0 ('o', OPh), 124.8 (d, $J=270\text{Hz}$, CF_3), 126.6 ('m', OPh), 129.5 ('p', q, $J=32\text{Hz}$, OPh), 152.8 ('ipso', OPh), 175.2 (COOCH_3).

Síntesis de p-trifluorofenil-(etoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{NO}_4\text{P}$, PM = 399.73.



Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando etil-1-amino-1-ciclopentanoato sal de clorhidrato (0.477 g, 2.5 mmol), para-trifluorofenildiclorofosfato (0.700 g, 2.5 mmol), y TEA (0.7 mL, 5 mmol) en DCM (20 mL), para proporcionar 0.950 g (89%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

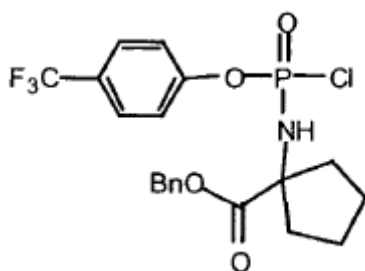
RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 8.49.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.45 (2H, m, OPh), 7.2 (2H, m, OPh), 5.12 (1H, bs, NH), 4.05 (2H, m, OCH_2CH_3), 2.15-2.0 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.9-1.65 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.2 (3H, 3t, $^3J=7$ Hz, OCH_2CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 14.3 (CH_3CH_2), 24.2, 24.1 (2CH_2 ciclopent), 38.6, 38.5, 38.4 (2CH_2 ciclopent), 62.0 (CH_3CH_2), 68.4 (C_q ciclopentano), 121.5 ('o', OPh), 125.0 (d, $J=270\text{Hz}$, CF_3), 127.5 ('m', OPh), 129.9 ('p', q, $J=32\text{Hz}$, OPh), 152.8, 152.7 ('ipso', OPh), 174.9, 174.6 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

Síntesis de p-trifluorofenil-(benzoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClF}_3\text{NO}_4\text{P}$, PM = 461.80.



Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando sal de clorhidrato de Bencil-1-amino-1-ciclopentanoato (0.700 g, 2.73 mmol), para-trifluorofenil-diclorofosfato (0.75 g, 2.73 mmol), y TEA (0.75 mL, 5.47 mmol) en DCM (25 mL), para proporcionar 1.089 g (86%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

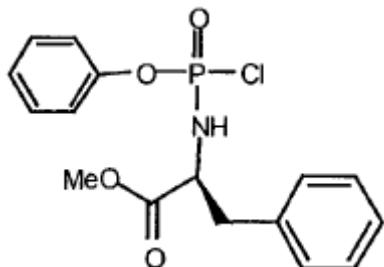
RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.39, 8.95.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.50 (2H, m, OPh), 7.4-7.15 (7H, m, OPh + CH_2Ph), 5.20 (2H, s, CH_2Ph), 4.95 (1H, bs, NH), 2.2-2.0 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.95-1.75 (4H, m, 4H ciclopentano).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 24.3 (2CH_2 ciclopent), 38.8, 38.7, 38.6 (2CH_2 ciclopent), 68.1, 68.0 (CH_2Ph), 68.2 (C_q ciclopentano), 121.4, 121.3 ('o', OPh), 125.1 (d, $J=270\text{Hz}$, CF_3), 126.6 ('m', OPh), 129.2, 128.8, 127.8 (Bn), 129.8 ('p', q, $J=32\text{Hz}$, OPh), 135.7 ('ipso', CH_2Ph), 153.5 ('ipso', OPh), 174.5, 174.4 (COOCH_2Ph).

Síntesis de Fenil-(metoxi-L-fenilalaninil)-fosforoclorurato.

$C_{16}H_{17}ClNO_4P$, PM = 353.74.



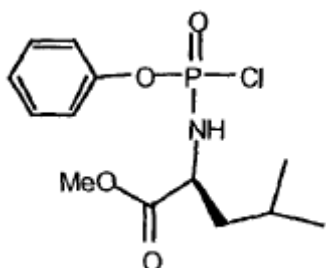
Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando L-fenilalanina metil éster hidrocloreuro (1.08 g, 5 mmol), fenildiclorofosfato (1.12 g, 0.75 ml, 5 mmol), y TEA (1.4 ml, 10 mmol) en DCM (40 mL), para proporcionar 1.626 g (92%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

RMN ^{31}P ($CDCl_3$, 121 MHz): δ 9.1, 8.95.

RMN 1H ($CDCl_3$; 300 MHz): δ 7.3-7.1 (10H, m, CH_2Ph + OPh), 5.00 (1H, bs, NH), 4.35 (1H, m, CHfenilala), 3.79 (3H, 2s, CH_3O), 3.00 (2H, m, CH_2Ph) RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75 MHz): δ 36.3 (CH_2 fenilalanina), 53.0 (CH_3O), 56.6, 56.5 (CHfenilala), 121.0 ('o' OPh), 126.4 ('p', OPh), 130.2 ('m', OPh), 150.2 ('ipso', OPh), 174.1 ($COOCH_3$).

Síntesis de Fenil-(metoxi-L-leucinil)-fosforoclorurato

$C_{13}H_{19}ClNO_4P$, PM = 319.72.



Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando L-leucina metil éster hidrocloreuro (0.91 g, 5 mmol), fenildiclorofosfato (1.12 g, 0.75 ml, 5 mmol), y TEA (1.4 ml, 10 mmol) en DCM (40 mL), para proporcionar 1.58 g (99%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

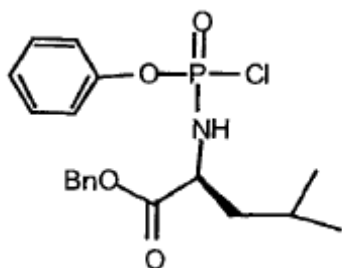
RMN ^{31}P ($CDCl_3$, 121 MHz): δ 9.45. 9.35.

RMN 1H ($CDCl_3$; 300 MHz): δ 7.4-7.2 (5H, m, OPh), 4.90 (1H, bs, NH), 3.95 (1H, m, $CHCH_2CH(CH_3)_2$), 3.78 (3H, s, OCH_3), 1.8 (1H, m, $CHCH_2CH(CH_3)_2$), 1.8-1.5 (2H, m, $CHCH_2CH(CH_3)_2$), 1.0-0.9 (6H, m, $CHCH_2CH(CH_3)_2$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75 MHz): δ 23.2, 23.1, 22.4, 22.3 (2C, $CHCH_2CH(CH_3)_2$), 24.9, 24.8 ($CHCH_2CH(CH_3)_2$), 43.6 ($CHCH_2CH(CH_3)_2$), 53.2 (CH_3O), 53.7, 53.6 ($CHCH_2CH(CH_3)_2$), 120.9 ('o' OPh), 126.4 ('p', OPh), 130.2 ('m', OPh), 150.1 ('ipso', OPh), 173.6 ($COOCH_3$).

Síntesis de Fenil-(benzoxi-L-leucinil)-fosforoclorurato.

$C_{19}H_{23}ClNO_4P$, PM = 395.82.



Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando clorhidrato de éster de bencil L-leucina (1.29 g, 5.0 mmol), fenil-diclorofosfato (1.12 g, 0.75 ml, 5.0 mmol), y TEA (1.4 mL, 10.0 mmol) en DCM (40 mL), para proporcionar 1.88 g (95%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

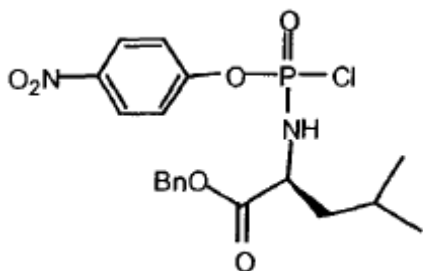
5 RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.93, 9.57.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.5-7.2 (10H, m, OPh+CH₂Ph), 5.2 (2H, 2s, CH₂Ph), 4.95 (1H, bs, NH), 4.2-4.1 (1H, m, CHCH₂CH(CH₃)₂), 1.95-1.80 (1H, m, CHCH₂CH(CH₃)₂), 1.7 (2H, m, CHCH₂CH(CH₃)₂), 1.0-0.9 (6H, m, CHCH₂CH(CH₃)₂).

10 RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 23.2, 23.1, 22.4, 22.3 (2C, CHCH₂CH(CH₃)₂), 24.9 (CHCH₂CH(CH₃)₂), 43.5 (CHCH₂CH(CH₃)₂), 53.8, 53.3 (CHCH₂CH(CH₃)₂), 67.8, 67.7 (CH₂Ph), 120.7 ('o' OPh), 126.4 ('p', OPh), 130.2, 129.1, 128.8, 128.7 ('m' OPh, CH₂Ph), 135.8 ('ipso', CH₂Ph), 150.2 ('ipso', OPh), 174.1 (COOCH₂Ph).

Síntesis de p-nitrofenil-(benzoxi-L-leucinil)-fosforoclorurato.

C₁₉H₂₂ClN₂O₆P, PM = 440.81.



15 Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando clorhidrato de éster de bencil L-leucina (1.08 g, 5.01 mmol), para-nitrofenil-dicloro fosfato (1.362 g, 5.01 mmol), y TEA (1.4 mL, 1.4 mmol) en DCM (40 mL), para proporcionar 2.08 g (95%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

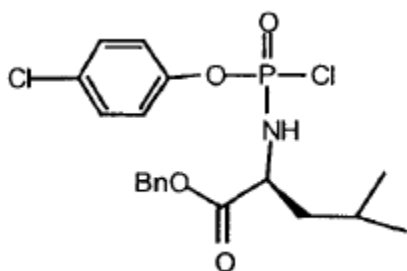
RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.87, 9.38.

20 RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 8.25-8.10 (2H, m, OPh), 7.35-7.25 (7H, m, OPh + CH₂Ph), 5.15 (2H, 2s, CH₂Ph), 4.95 (1H, bs, NH), 4.15 (1H, m, CHCH₂CH(CH₃)₂), 1.95 (1H, m, CHCH₂CH(CH₃)₂), 1.7 (2H, m, CHCH₂CH(CH₃)₂), 1.0-0.9 (6H, m, CHCH₂CH(CH₃)₂).

25 RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 23.2, 23.1, 22.1, 22.0 (2C, CHCH₂CH(CH₃)₂), 24.8 (CHCH₂CH(CH₃)₂), 43.4, 43.3 (CHCH₂CH(CH₃)₂), 54.2, 53.9 (CHCH₂CH(CH₃)₂), 68.0, 67.9 (CH₂Ph), 121.6 ('o' OPh), 126.2, 126.1 ('m' OPh), 129.2, 129.0 (CH₂Ph), 135.4, 135.3 ('ipso', CH₂Ph), 145.8, 145.7 ('ipso', OPh), 154.7, 154.5 ('p', OPh), 173.0, 172.8 (COOCH₂Ph).

Síntesis de p-clorofenil-(benzoxi-L-leucinil)-fosforoclorurato.

C₁₉H₂₂Cl₂NO₄P, PM = 430.26.



Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando clorhidrato de éster de bencil L-leucina (0.644 g, 2.5 mmol), para-clorofenil-diclorofosfato (0.613 g, 2.5 mmol), y TEA (0.7 mL, 5 mmol) en DCM (20 mL), para proporcionar 0.968 g (90%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

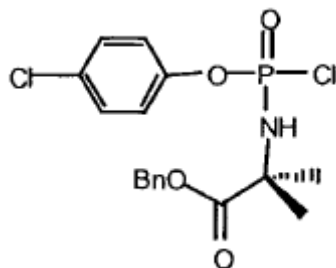
5 RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.71, 9.55.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.4-7.0 (9H, m, OPh + CH_2Ph), 5.15 (2H, s, CH_2Ph), 4.5 (1H, d, $^3J=7\text{Hz}$, NH), 4.0 (1H, m, $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.9-1.8 (1H, m, $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.7 (2H, m, $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.85 (6H, m, $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

10 RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 23.4, 23.3, 22.5, 22.4 (2C, $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 25.0 ($\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 43.8, 43.7 ($\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 54.0, 53.8 ($\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 68.2 (CH_2Ph), 122.5 ('o' OPh), 130.5, 130.4, 129.3, 129.2 ('m' OPh, CH_2Ph), 133.2 ('p', OPh), 135.7 ('ipso', CH_2Ph), 149.9, 149.8 ('ipso', OPh), 173.4, 173.2 (COOCH_2Ph).

Síntesis de 4-clorofenil-(metil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClNO}_4\text{P}$, PM =326.11.



15 Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando clorhidrato de éster de metil de 2-aminoisobutirato (280.0 mg, 1.82 mmol), 4-clorofenilfosfodicloruro (447.4 mg, 1.82 mmol), y TEA (368.3 mg, 3.64 mmol, 507.3 μL) en DCM (20 mL), para proporcionar 554 mg (rendimiento 91.1 %) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

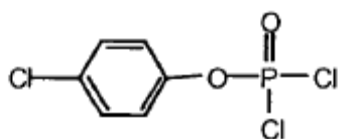
RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 7.05 (s)

20 RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.38 (2H, d, $^3J=9.0\text{ Hz}$, OPh), 7.29-7.24 (2H, 2d, $^3J=9.0\text{ Hz}$, OPh), 4.87-4.83 (1H, 2bs, NH), 3.84 (3H, s, OCH_3), 1.73-1.71 (6H, 2s, $[\text{CH}_3]_2\text{C}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 27.0, 27.3, ($[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 53.7 (OCH_3), 58.9 ($\text{C}[\text{CH}_3]_2$), 122.5 ('o' OPh), 129.7 ('m', OPh), 131.8 ('p', OPh) 148.7, 148.9 ('ipso', OPh), 175.5, 175.7 (COOCH_3).

Síntesis de 4-clorofenil-fosfodiclorurato.

$\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}_3\text{O}_2\text{P}$, PM =245.43.



25

Esta se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 3, utilizando fósforo-oxicloruro (1533 mg, 10.00 mmol, 932 μ L), 4-clorofenol (1.285 g, 10.00 mmol) y TEA (1.011 g, 10.00 mmol, 1394 μ L) en etiléter (100 mL) para dar un aceite (1.897 g, 77.3% de rendimiento).

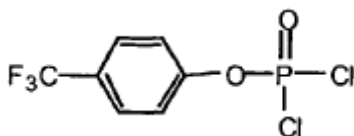
RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 5.18.

5 RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.45 (2H, d, $^3\text{J}=9.0$ Hz, OPh), 7.30 (2H, d, $^3\text{J}=9.0$ Hz, OPh).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 122.5 ('o', OPh), 130.6 ('m', OPh), 133.2 ('p', OPh), 148.5 ('ipso', OPh).

Síntesis de 4-(trifluorometil)-fenil-fosfodiclorurato.

$\text{C}_7\text{H}_4\text{ClF}_3\text{O}_3\text{P}$, PM =278.98.



10 Esta se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 3, utilizando fósforo-oxicloruro (1.570 mg, 10.24 mmol, 954.5 μ L), 4-trifluorometilfenol (1660 g, 10.24 mmol) y TEA (1.036 g, 10.24 mmol, 1427 μ L) en etiléter (100 mL) para dar un aceite (2.521 g, 88.2% de rendimiento).

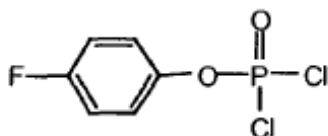
RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 4.75.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.77 (2H, d, $^3\text{J}=8.4$ Hz, OPh), 7.49 (2H, d, $^3\text{J}=8.4$ Hz, OPh).

15 RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 121.6 ('o', OPh), 123.6 (CF_3 , $\text{J}=271$ Hz, OPh), 128.2 ('m', OPh), 129.7 ('p', $\text{J}=33$ Hz), 152.7 ('ipso', OPh).

Síntesis de 4-fluorofenil-fosfodiclorurato.

$\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2\text{FO}_2\text{P}$, PM =228.97.



20 Esta se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 3, utilizando fósforo-oxicloruro (1.395 mL, 15.00 mmol), 4-clorofenol (1.68 g, 15.00 mmol) y TEA (2.1 mL, 15.00 mmol) en etiléter (140 mL) para dar un aceite (3.96 g, 96 % de rendimiento).

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz): δ 5.52.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.15 (2H, d, $^3\text{J}=8.0$ Hz, OPh), 7.05 (2H, d, $^3\text{J}=8.0$ Hz, OPh).

25 RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 116.8 ('o', OPh), 122.1 ('m' OPh), 146.7 ('p', OPh), 158.7 ('ipso', OPh).

Los datos experimentales se dan en la Tabla I que ilustra la actividad de los compuestos que se incorporan en la presente invención, y de algunos compuestos comparativos, con respecto a estirpe celular de cáncer de mama humano MDA MB231, estirpe celular de cáncer de colon humana HT115 y estirpe celula de cáncer de próstata humana PC-3. Los compuestos incluyen aquellos cuyas preparaciones se describieron anteriormente y los compuestos hechos por los métodos preparativos que corresponden a los métodos descritos anteriormente.

Los procedimientos experimentales utilizan estirpe celular de cáncer de colon humana (HT115), estirpe celular de cáncer de próstata humana (PC- 3), estirpe celular de cáncer de mama humana (MDA MB 231) y célula endotelial de vena umbilical humana normal (HUVEC). Los compuestos se diluyen sobre un rango de concentraciones y se agregan a células sobre 1 a 3 días. Se determina la citotoxicidad utilizando un ensayo MTT al final de cada experimento.

En la Tabla:

ArO se refiere a Ar como se definió anteriormente con respecto a la fórmula I;

J se refiere a la unidad estructural de los presentes compuestos representados por, respectivamente, ROCOCR'R"NH-, como se definió anteriormente con respecto a la fórmula I, y

- 5 B se refiere a la unidad estructural base de los presentes compuestos como se definió anteriormente con respecto a la fórmula I.

BVU significa 2-bromovinil uridina.

GemCyt significa Gemcitabina.

Los Ejemplos A, 1 y G son ejemplos comparativos.

- 10 El Ejemplo A es 5-(2-Bromovinil)-2'-desoxiuridina.

El Ejemplo 1 es el Ejemplo 1 anterior que corresponde al compuesto (7) anterior.

Ejemplo G is Gemcitabina.

Los Ejemplos 51, 52 y 53 son compuestos que incorporan la fórmula II anterior.

TABLA

Ejemplo	ArO	J	B	EC50/ μ M	EC50/ μ M	EC50/ μ M
				Mama	Colon	Próstata
				MDA MB231	HT115	PC-3
A	-	-	BVU	125	78.7	120
1	PhO	MeAlaNH	BVU	79	244.5	155
G	-	-	GemCyt	2.8	606.1	3.12
31	PhO	BnAlaNH	GemCyt	42.6	5.7	0.22
40	p-ClPhO	BnAlaNH	GemCyt	9.2	16.1	15.4
41	p-ClPhO	Bn[Me2Gly]NH	GemCyt	3.1	317.1	68.8

15

La gemcitabina (Ejemplo G en la tabla) y el compuesto CPF31 (Ejemplo 31 en la tabla: gemcitabina- [fenil- (benzoxi-L-alaninil)]- fosfato) se compararon en un modelo de ratón con xenoinjertos de cáncer humano (colon HT115 y próstata PC3).

- 20 Los ratones se dosificaron diariamente en un rango de concentraciones (0.01-10 μ M) y el volumen del tumor se evaluó versus control.

Las estadísticas de Kaplan-Meier se calcularon en relación con la supervivencia libre de incidentes.

En los dibujos adjuntos:

La figura 1 muestra para el xenoinjerto de ratón el volumen de tumor para los datos de próstata en día 13 utilizando Gemzar™; (gemcitabina disponible por ejemplo de Lilly).

La figura 2 muestra para el xenoinjerto de ratón el volumen del tumor para los datos de próstata en el día 13 utilizando CPF31;

La Figura 3 muestra las funciones de supervivencia libres de incidencia versus el día para cada uno de CPF31 y gemcitabina; y

- 5 La figura 4 muestra para el xenoinjerto de ratón el volumen del tumor para los datos de colon en el día 24 utilizando, respectivamente, compuesto Gemzar y CPF31.

Haciendo referencia a los dibujos, se puede ver que el CPF31 es significativamente menos tóxicos que la gemcitabina.

El CPF31 fue significativamente efectivo en reducir el volumen del tumor de próstata y colon con relación al control en la dosificación diaria de 5 y 10 μ M (3 y 6 μ g/ml). La gemcitabina no fue efectiva a la concentración más alta no tóxica.

- 10 El Gemzar que se ve en la Figura 1 es tóxico por encima de 1 μ M. Por el contrario, se ve que el CPF31 en la Figura 2 tiene una toxicidad sustancialmente menor.

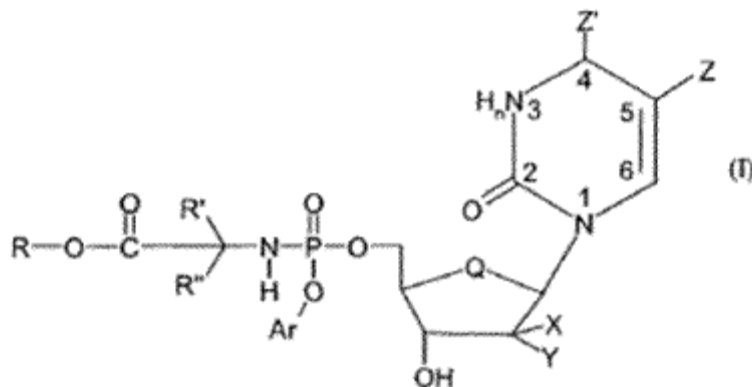
- 15 La Figura 3 muestra que el CPF31 tiene efectos secundarios significativamente inferiores sobre una base comparable: 3 animales muestran toxicidad grave (10% de pérdida de masa corporal) en GMZ y en CPF31 en el día 10, colectivamente con 4 en GMZ y 1 en CPF31 en el día 11 y 5 en GMZ y 1 en CPF en día 13. Utilizando el análisis de Chi cuadrado al combinar de grupos de 5 y 10 μ M, la significación es $p = 0.193$, 0.078 y 0.0289 en el día 10, 11 y 13. Está claro que en el día 13, el CPF31 exhibe significativamente menos efectos secundarios y los efectos contra el cáncer siguen excediendo a aquel de Gemzar.

- 20 La Figura 3 muestra la curva de de supervivencia Kaplan-Meier, la supervivencia libre de incidencia: se basa en la pérdida de acuerdo con la pérdida de peso. Un análisis de proporción Cox muestra que el CPF31 es mucho menos tóxico que el GMZ con base en la pérdida calculada para bajar peso ($p = 0.043$).

Se encontró que el CPF31 era activo a 5 μ M in vitro, mientras que se encontró que el Gemzar era activo a 600 μ M, con respecto a la misma estirpe celular de colon. La Figura 4 muestra los resultados de las pruebas in vivo a 5 μ M. La mayor actividad de CPF31 en la reducción de volumen del tumor se muestra en la Figura 4.

Reivindicaciones

1. Un compuesto químico que tiene la fórmula I:



en la que: R se selecciona de metilo (-CH₃), etilo (-C₂H₅), n- o i-propilo (-C₃H₇), n- o i-butilo (-C₄H₉) o bencilo (-CH₂C₆H₅); R' y R'' se seleccionan independientemente de H, metilo (-CH₃), bencilo (-CH₂C₆H₅) y butilo secundario (-CH₂CH(CH₃)₂), o, R' y R'' junto con el átomo de C al cual se adhieren, proporcionan un anillo C₅₋₆;

Q es -O-;

X y Y son ambos F;

Ar se selecciona de grupos fenilo no sustituido o fenilo sustituido con halógeno, trihalometilo, ciano o nitro;

Z es H;

n es 0, Z' es -NH₂ y un enlace doble sale entre la posición 3 y posición 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable, éster o sal de dicho éster de un compuesto sobre la fórmula I.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R se selecciona de metilo (-CH₃), etilo (-C₂H₅) y bencilo (-CH₂C₆H₅).

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que R es bencilo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Ar se selecciona de -C₆H₅, pCF₃C₆H₄-, pFC₆H₄-, pNO₂C₆H₄-, pClC₆H₄- y oClC₆H₄-.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que R' y R'' son cada uno metilo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que uno de R' y R'' es H y uno de R' y R'' es metilo.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que R' y R'' junto con el átomo de C al cual se adhieren, proporcionan un anillo pentilo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que R' y R'' corresponden a las cadenas laterales de un aminoácido de origen natural.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:

Gemcitabina -[fenil-(benzoxi-L-alaninil)]-fosfato (CPF 31)

Gemcitabina-[para-clorofenil-(benzoxi-L-alaninil)]-fosfato (CPF 40) y

Gemcitabina-[para-clorofenil-(benzoxi- α,α -dimetilglicinil)]-fosfato (CPF 41); y

sales farmacéuticamente aceptables, ésteres y sales de dicho éster del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es Gemcitabina-[fenil-(benzoxi-L-alaninil)]-fosfato (CPF 31) o una sal farmacéuticamente aceptable, éster o sal de dicho éster del mismo.

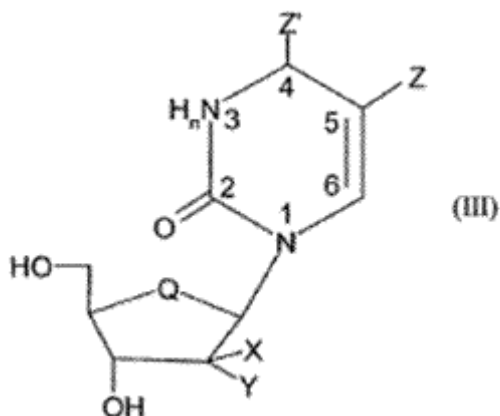
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es Gemcitabina-[fenil-(benzoxi-L-alaninil)]-fosfato (CPF 31).

5 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso en un método de profilaxis o tratamiento de cáncer.

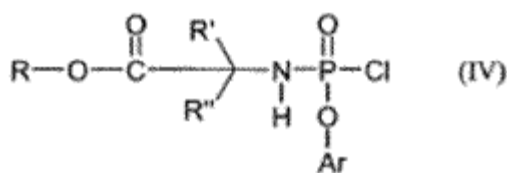
13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente.

10 14. Un método para preparar una composición farmacéutica que comprende la etapa de combinar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 con un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, el proceso comprende la reacción de un compuesto de la fórmula (III):



15 con un compuesto de la fórmula (IV)



en la que Ar, n, Q, R, R', R'', X, Y, Z y Z' tienen los significados descritos en la reivindicación 1 y existe un enlace doble entre posición 3 y posición 4.

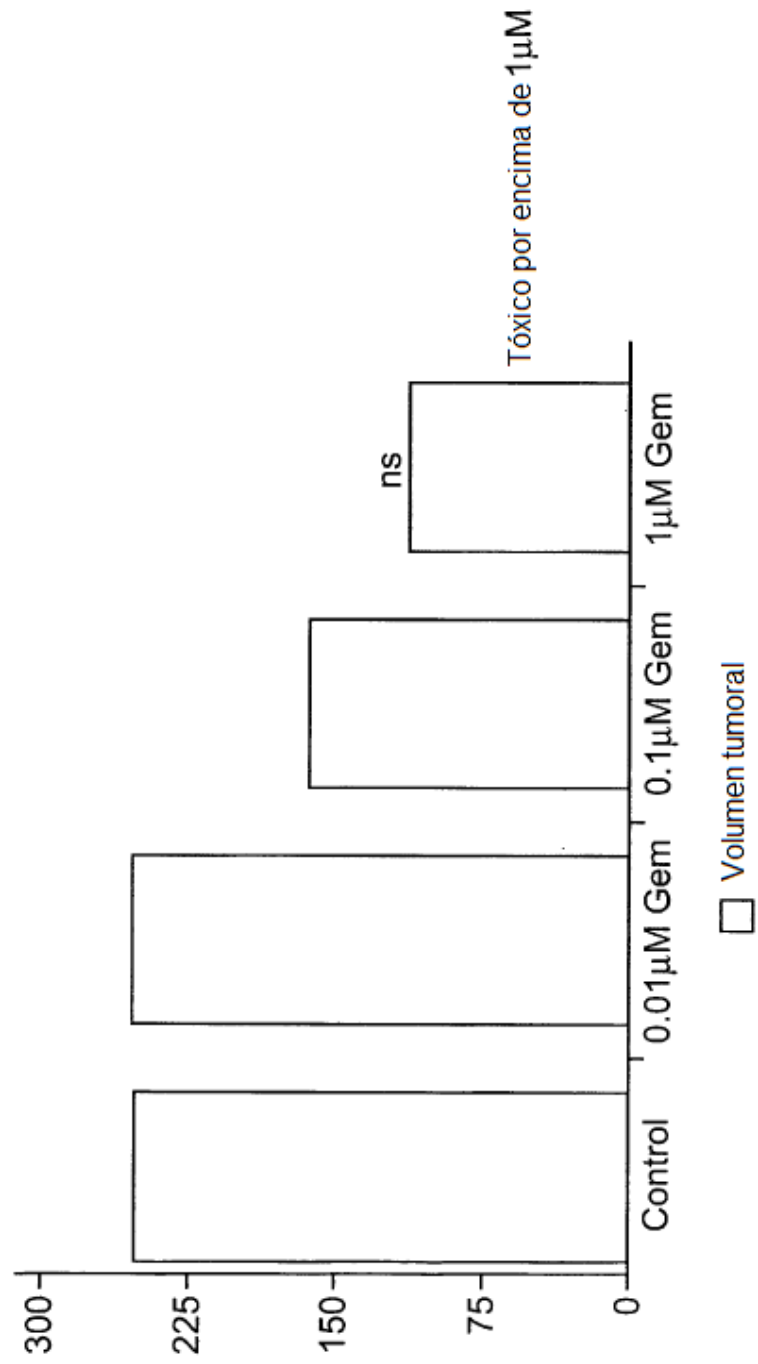


FIG. 1

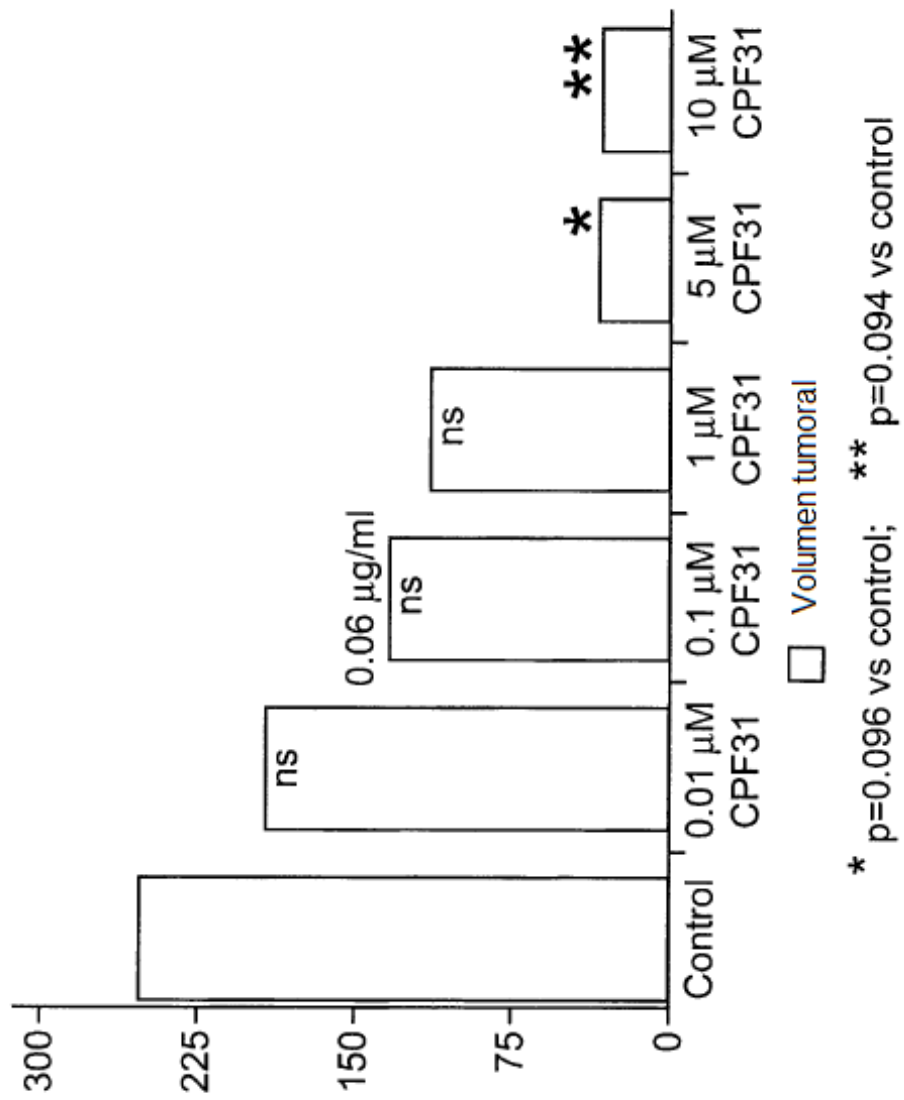
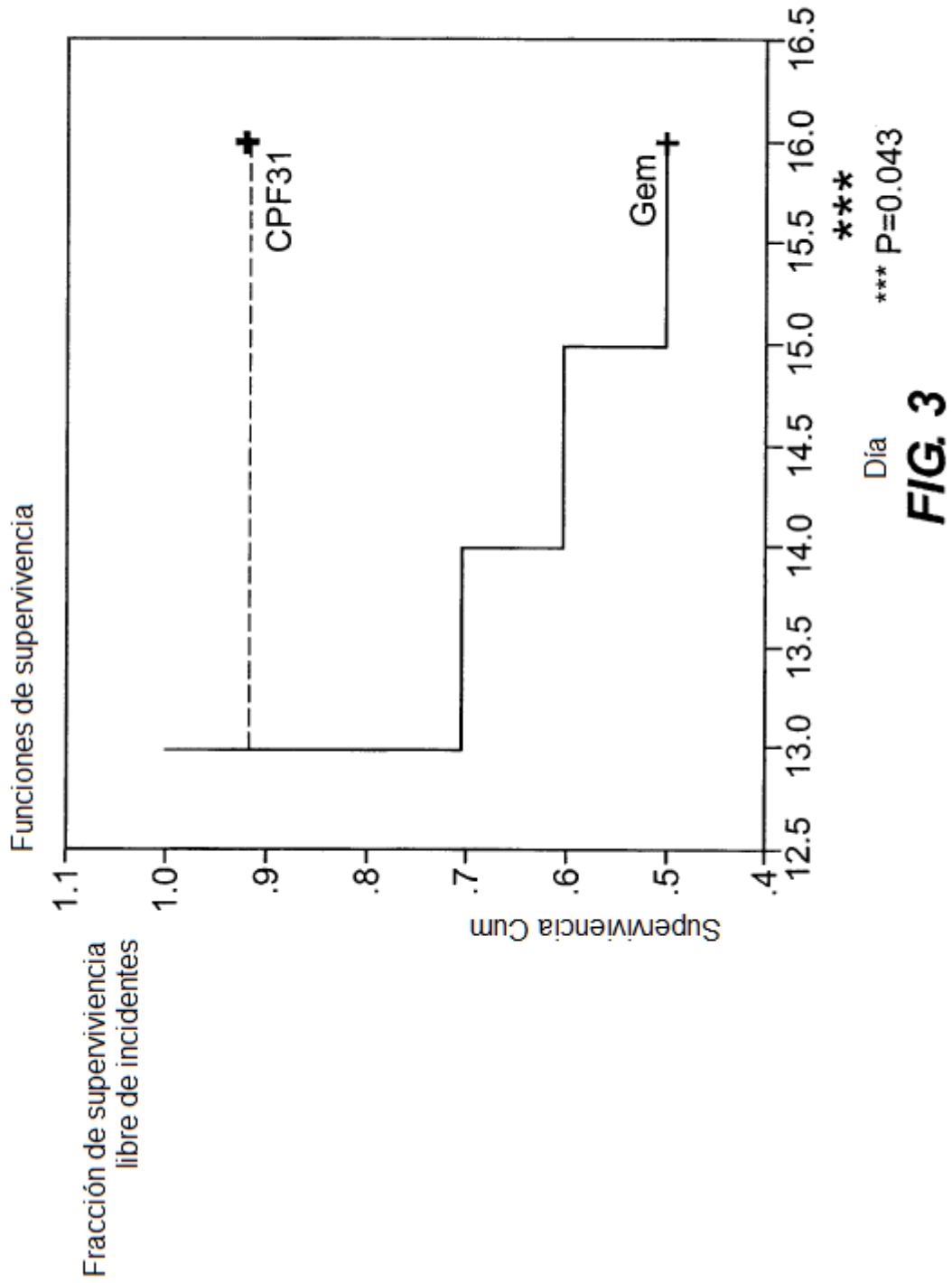
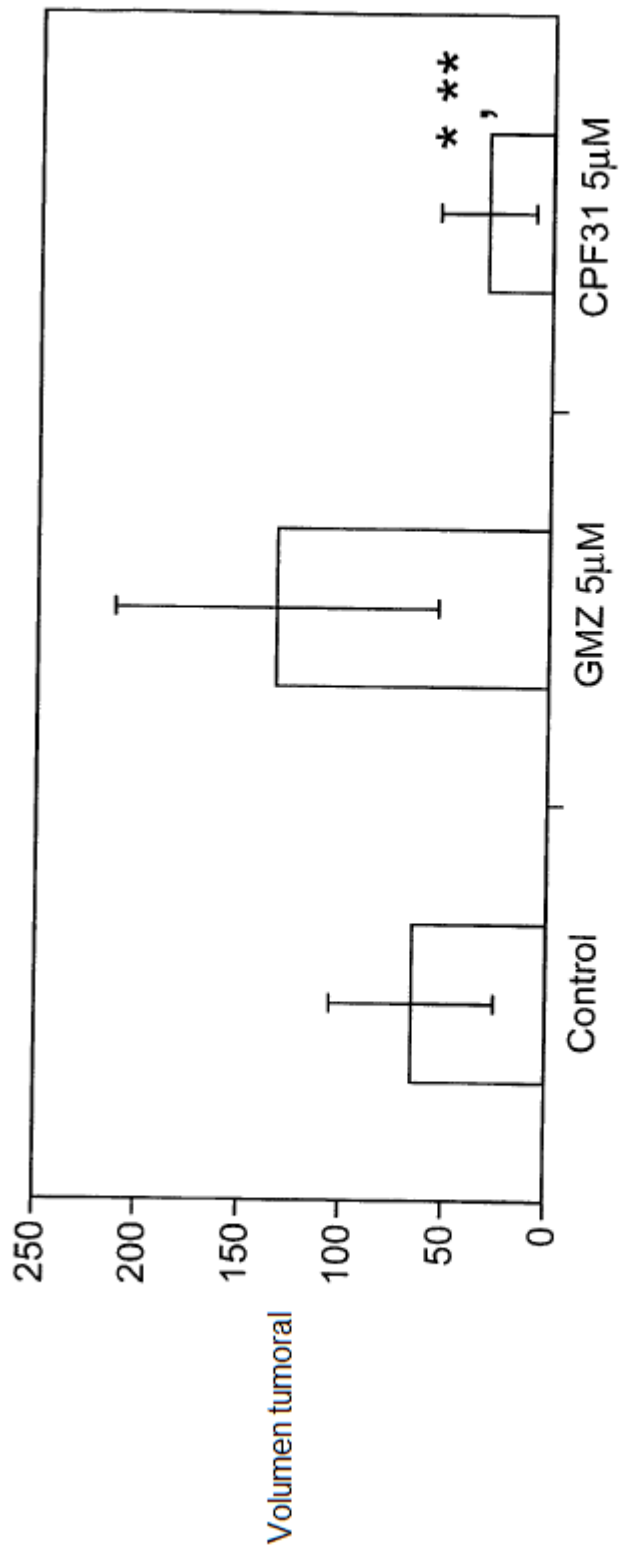


FIG. 2





* significativo vs control; ** significativo vs GMZ

FIG. 4