



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 290 485**

51 Int. Cl.:

C07F 9/40 (2006.01)

C07F 9/02 (2006.01)

C07F 9/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03747326 .1**

86 Fecha de presentación : **25.04.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1509537**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **02.03.2005**

54 Título: **Acumulación celular de análogos de fosfonato de los compuestos inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y los compuestos como tales.**

30 Prioridad: **26.04.2002 US 375665 P**
26.04.2002 US 375834 P
26.04.2002 US 375779 P
26.04.2002 US 375622 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2008

73 Titular/es: **GILEAD SCIENCES, Inc.**
333 Lakeside Drive
Foster City, California 94404, US

72 Inventor/es: **Arimilli, Murty, N.; Becker, Mark, W.;**
Bryant, Clifford; Chen, James, M.;
Chen, Xiaowu; Dastgah, Azar;
Fardis, Maria; He, Gong-Xin;
Jin, Haolun; Kim, Choung, U.;
Lee, William, A.; Lee, Christopher, P.;
Lin, Kuei-Ying; Liu, Hongtao;
Mackman, Richard, L.; Mitchell, Michael, L.;
Nelson, Peter, H.; Pyun, Hyung-Jung;
Rowe, Tanisha, D.; Swaminathan,
Sundaramoorthi;
Tario, James, D.; Zhang, Lijun;
Sparacino, Mark; Wang, Jianying;
Williams, Matthew, A.; Xu, Lianhong;
Yang, Zheng-Yu; Yu, Richard, H. y
Zhang, Jiancun

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

Acumulación celular de análogos de fosfonato de los compuestos inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y los compuestos como tales.

Esta solicitud no provisional reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional 60/375.622, presentada el 26 de abril de 2002; la Solicitud Provisional 60/375.770 presentada el 26 de abril de 2002; la Solicitud Provisional 60/375.834, presentada el 26 de abril de 2002, y la Solicitud Provisional 60/375.665 presentada el 26 de abril de 2002.

Campo de la invención

La invención se refiere generalmente a compuestos con actividad antiviral y más específicamente con propiedades antiproteasa de VIH.

Antecedentes de la invención

El SIDA es un problema de salud pública importante a nivel mundial. Aunque los fármacos que atacan los virus del VIH están en amplio uso y han demostrado efectividad, la toxicidad y desarrollo de cepas resistentes ha limitado su utilidad. Los procedimientos de ensayo capaces de determinar la presencia, ausencia o cantidades de los virus de VIH son de utilidad práctica en la búsqueda de inhibidores, así como para el diagnóstico de la presencia del VIH.

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y enfermedades relacionadas es un problema de salud pública importante a nivel mundial. El retrovirus del virus de inmunodeficiencia humana de tipo 1 (HIV-1), un miembro de la familia del lentivirus de primates (DeClercq E (1994) *Annals of the New York Academy of Sciences*, 724: 438-456; Barre-Sinoussi F (1996) *Lancet*, 348:31-35), se acepta generalmente por ser el agente causante del síndrome inmunodeficiencia adquirida (SIDA) Tarrago y col., *FASEB Journal* 1994, 8:497-503). El SIDA es el resultado de una replicación repetida del VIH-1 y una disminución en la capacidad inmune, más importante una caída en el número de linfocitos CD4+. El virus maduro tiene un genoma de ARN de hebra sencilla que codifica 15 proteínas (Frankel y col. (1998) *Annual Review of Biochemistry*, 67: 1-25; Katz y col. (1994) *Annual Review of Biochemistry*, 63: 133-173), incluyendo tres enzimas clave: (i) la proteasa (Prt) (von der Helm K (1996) *Biological Chemistry*, 377:765-774); (ii) transcriptasa inversa (RT) (Hottiger y col. (1996) *Biological Chemistry Hoppe-Seyler*, 377: 97-120), una enzima particular para los retrovirus; y (iii) integrasa (Asante y col. (1999) *Advances in Virus Research* 52: 351-369; Wlodawer A (1999) *Advances in Virus Research* 52: 335-350; Esposito y col. (1999) *Advances in Virus Research* 52: 319-333). La proteasa es responsable del procesamiento de las poliproteínas del precursor viral, la integrasa es responsable de la integración de una forma de ADN de hebra doble del genoma viral dentro del ADN hospedador, y la RT es la enzima clave en la replicación del genoma viral. En la replicación viral, la RT actúa como una polimerasa de ADN que depende del ADN y el ARN, para convertir el genoma de ARN de hebra sencilla en ADN de hebra doble. Ya que la transcriptasa reversa viralmente codificada (RT) media las reacciones específicas durante la reproducción natural del virus, la inhibición de la RT del VIH es un objetivo terapéutico importante para el tratamiento por la infección del VIH y enfermedad relacionada.

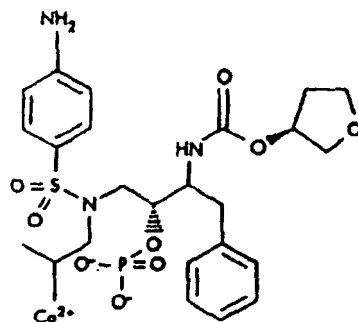
El análisis de secuencias de los genomas completos de diversos aislados infecciosos y no infecciosos del VIH, ha mostrado una luz considerable en la reposición del virus y los tipos de moléculas que son esenciales para su replicación y maduración a una especie infecciosa. La proteasa del VIH es esencial para el procesamiento de los polipéptidos virales gag y gag-pol en proteínas de virión maduras. L. Ratner, y col., *Nature*, 313:277-284 (1985); L. H. Pearl y W. R. Taylor, *Nature*, 329:351 (1987). El VIH muestra la misma organización gagpolenv que se observa en otros retrovirus. L. Ratner, y col., parte inicial; S. Wain-Hobson, y col., *Cell*, 40 : 9-17 (1985); R. Sánchez-Pescador, y col., *Science*, 227 : 484-492 (1985); y M A. Muesing, y col., *Nature*, 313 : 450-458 (1985).

Un objetivo terapéutico del SIDA involucra la inhibición de la proteasa viral (o proteinasa) que es esencial para el procesamiento de los precursores de polipéptido de fusión para el VIH. En VIH y en diversos otros retrovirus, la maduración proteolítica de los polipéptidos de fusión gag y gag/pol (un proceso indispensable para la generación de partículas virales infecciosas) ha demostrado estar mediado por una proteasa que es en sí misma codificada por la región pol del genoma viral. Y. Yoshinaka, y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82: 1618-1622 (1985); Y. Yoshinaka, y col., *J. Virol.*, 55: 870-873 (1985); Y. Yoshinaka, y col., *J. Virol.*, 57: 826-832 (1986); y K. von der Helm, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 74: 911-915 (1977). La inhibición de la proteasa ha demostrado inhibir el procesamiento del VIH p55 en células de mamíferos y la replicación del VIH en linfocitos T. T. J. McQuade, y col., *Science*, 247:454 (1990).

Los fármacos aprobados en los Estados Unidos para la terapia del SIDA incluyen inhibidores de nucleósidos de RT (Smith y col. (1994) *Clinical Investigator*, 17:226-243), inhibidores de proteasa e inhibidores RT no nucleósidos (NNRTI), (Johnson y col. (2000) *Advances In Internal Medicine*, 45 (1-40; Porche DJ (1999) *Nursing Clinics Of North America*, 34:95-112).

La proteasa (o proteinasa), que consiste solamente de 99 aminoácidos, está entre las enzimas más pequeñas conocidas, y su homología demostrada a las proteasa de aspartato tales como la pepsina y la renina (L. H. Pearl y W.R. Taylor, *Nature*, 329:351-354 (1987), e I. Katoh, y col., *Nature*, 329:654-656 (1987)), conduce a interferencias referen-

tes a estructura tridimensional y el mecanismo de la enzima (L. H. Pearl and W. R. Taylor, anterior) que desde entonces se ha soportado experimentalmente. La proteasa activa del VIH se ha expresado en bacterias (ver, por ejemplo, P. L. Darke, y col., J. Biol. Chem., 264: 2307-2312 (1989)) y sintetizado químicamente (J. Schneider and S. B. Kent, Cell, 54:363-368 (1988); y R. F. Nutt, y col., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 85:7129-7133 (1988)): La mutagénesis dirigida el sitio (P. L. Darke, y col., arriba); y N. E. Kohl, y col., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 85:4686-4690 (1988)) y la inhibición de pepstatina (P. L. Darke, y col., J. Biol. Chem., 264:2307-2312 (1989); S. Seelmeier, y col., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 85:6612-6616 (1988); C. -Z. Gima and I. Borsos, J. Biol. Chem., 263: 14617-14720 (1988); y J. Hansen, y col., EMBO J., 7:1785-1791 (1988)) han suministrado evidencia de la función mecánica de la proteasa del VIH como una proteasa de aspartilo. Un estudio ha demostrado que la proteasa se desdobra en los sitios esperados en péptidos modelados después de las regiones desdobladas actualmente por la enzima en las proteínas precursoras gag y pol durante la maduración viral P. L. Darke, y col., Biochem. Biophys. Res. Commun., 156: 297-303 (1988). El análisis cristalográfico de rayos X de la proteasa del VIH (M. A. Navia, y col., Nature, 337:615-620 (1989)) y una enzima retroviral relacionada del virus del sarcoma de Rous (M. Miller, y col., Nature, 337:576-579 (1989)) revela un sitio activo en el dímero de proteasa que es idéntico al que se observa en otras proteasas de aspartilo, soportando así la suposición (L. H. Pearl and W. R. Taylor, anterior) de que la enzima del VIH es activa como un dímero. Ver también Joseph A. Martín, "Recent Advances in the Design of HIV Proteinase Inhibitors", Antiviral Research, 17 (1992) 265-278. En J. HIV Ther. 2001 6(4) 96-99 se describe GW 433 908 el cual es un derivado fosfato del inhibidor de proteasa de VIH amprenavir y tiene la fórmula



NLM 11968788 Medline Prunt-out (abril de 1002) (Japanese Journal of Clinical Medicine) hace referencia a inhibidores de proteínas del VIH en general y específicamente menciona atazanavir, GW 433908, L-756, 423, mozenavir (DMP-450) y tipranavir.

Los inhibidores de la proteasa del VIH son útiles para limitar el establecimiento y el avance de la infección por la administración terapéutica, así como en ensayos de diagnóstico para el VIH. Los fármacos inhibidores de la proteasa aprobados por la FDA incluyen:

- saquinavir (Invitase[®], Fortovase[®]), Hoffman-La Roche, EP-00432695 y EP-00432694)
- ritonavir (Norvir[®], Abbott Laboratories)
- indinavir (Crixivan[®], Merck & Co.)
- nelfinavir (Viracept[®], Pfizer)
- amprenavir (Agenerase[®], GlaxoSmithKline, Vertex Pharmaceuticals)
- lopinavir/ritonavir (Kaletra[®], Abbott Laboratories)

Los fármacos inhibidores de proteasa experimentales incluyen:

- fosamprenavir (GlaxoSmithKline, Vertex Pharmaceuticals)
- tipranavir (Boehringer Ingelheim)
- atazanavir (Bristol-Myers Squibb).

Existe una necesidad de agentes terapéuticos anti-VIH, esto es, fármacos que tengan propiedades mejoradas anti-virales y farmacocinéticas con una actividad mejorada contra el desarrollo de la resistencia del VIH, una biodisponibilidad oral mejorada, una mayor potencia y una vida media efectiva prolongada *in vivo*. Los nuevos inhibidores de la proteasa de VIH (PI) deben ser activos contra las cepas mutantes del VIH, tener perfiles de resistencia diferentes, me-

5 nores efectos colaterales, esquemas de dosificación menos complicados y ser oralmente activos. En particular, existe la necesidad de un régimen de dosis menos oneroso, tal como una pastilla una vez al día. Aunque los fármacos que atacan a proteasa del VIH están en amplio uso y han demostrado su efectividad, particularmente cuando se emplean en combinación, la toxicidad y el desarrollo de cepas resistentes ha limitado su utilidad (Palella, y col. N. Engl. J. Med. (1998) 338: 853-860; Richman, D.D. Nature (2001) 410: 995-1001).

10 La terapia de combinación de los inhibidores PI y RT ha probado ser altamente efectiva en suprimir la replicación viral hasta niveles no cuantificables por un periodo de tiempo sostenido. También, la terapia de combinación con RT y los inhibidores de proteasa han demostrado efectos sinérgicos en la supresión de la replicación del VIH. Desafortunadamente, muchos pacientes fallan actualmente con la terapia de combinación, debido al desarrollo de resistencia a fármacos, el no cumplimiento con regímenes de dosificación complicados, interacciones farmacocinéticas, toxicidad y falta de potencia. Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos inhibidores de proteasa del VIH que sean sinérgicos en combinación con otros inhibidores del VIH.

15 La mejora de administración de fármacos y otros agentes para atacar células y tejidos ha sido el foco de una investigación considerable por muchos años. Aunque se han hecho muchos esfuerzos para desarrollar procedimientos efectivos para mejorar las moléculas biológicamente activas en células, tanto *in vivo* como *in vitro*, ninguna ha probado ser completamente satisfactoria. La optimización de la asociación de los fármacos inhibidores con su objetivo intracelular, mientras se minimiza la redistribución intercelular del fármaco por ejemplo, a células vecinas, es a menudo difícil o ineficiente.

20 La mayoría de los agentes actualmente administrados a un paciente parenteralmente no se dirigen, lo que resulta en una administración sistémica del agente a las células y tejidos de cuerpo en donde es innecesario y a menudo indeseable. Esto puede resultar en efectos colaterales adversos del fármaco, y limita a menudo la dosis del fármaco (por ejemplo, agentes citotóxicos y otros fármacos anti-cáncer o antivirales) que se pueden administrar. En comparación, aunque la administración oral de fármacos se reconoce generalmente como un procedimiento conveniente y económico de administración, la administración oral puede resultar en (a) la absorción del fármaco a través de las barreras celulares y de tejido por ejemplo, sangre/cerebro, epitelial, membrana celular, lo que resulta en una distribución sistémica indeseable, o (b) la residencia temporal del fármaco dentro del tracto gastrointestinal. De esta manera, una meta importante ha sido el desarrollo de procedimientos para dirigir específicamente agentes para células y tejidos. Los beneficios de tal tratamiento incluyen evitar los efectos fisiológicos generales de la administración inadecuada de tales agentes a otras células y tejidos tales como las células no infectadas. El direccionamiento intracelular se puede lograr por procedimientos y composiciones que permitan la acumulación o retención de agentes biológicamente activos dentro de las células.

35 Breve descripción de la invención

La presente invención proporciona compuestos novedosos con actividad de la proteasa del VIH, esto es inhibidores de proteasa retrovirales novedosos humanos. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden inhibir las proteasas retrovirales e inhibir así la replicación del virus. Son útiles para el tratamiento de pacientes humanos infectados con un retrovirus humano, tal como el virus de inmunodeficiencia humana (cepas de VIH-1 o VIH-2) o virus de leucemia de células T humano (HTLV-II) lo cual resulta en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y/o enfermedades relacionadas. La presente invención incluye compuestos novedosos inhibidores de la proteasa del VIH de fosfonato (PI) y análogos de fosfonato de inhibidores de proteasa experimentales y aprobados conocidos. Los compuestos de la invención proporcionan opcionalmente la acumulación celular como se establece a continuación.

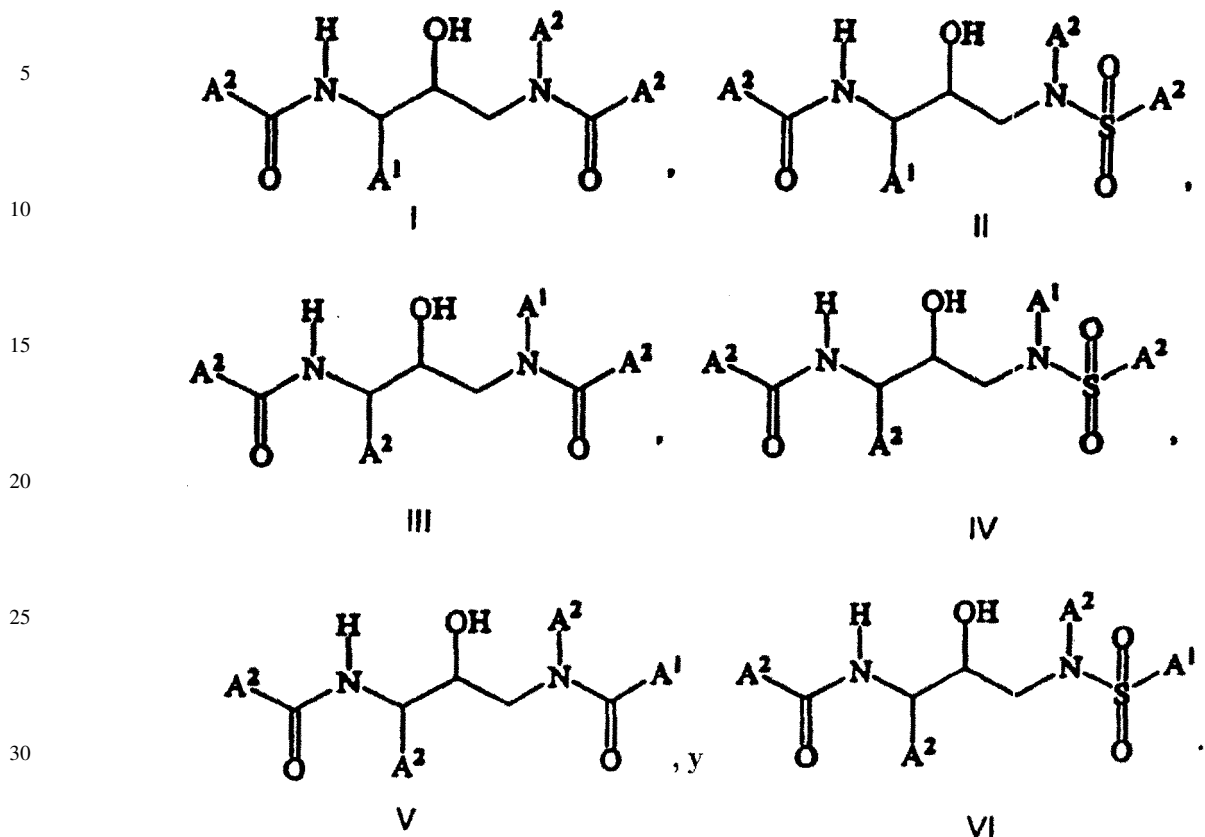
La presente invención se refiere generalmente a la acumulación o retención de compuestos terapéuticos dentro de las células. La invención se refiere más particularmente a lograr concentraciones elevadas de moléculas que contienen fosfonato en células infectadas con VIH. El direccionamiento intracelular se puede lograr por procedimientos y composiciones que permiten la acumulación o retención de agentes biológicamente activos dentro de la célula. Tal direccionamiento efectivo puede ser aplicable a una diversidad de formulaciones y procedimientos terapéuticos.

55 Las composiciones de la invención incluyen nuevos compuestos PI que tienen al menos un grupo fosfonato. La invención incluye todos los inhibidores conocidos de proteasa aprobados y experimentales con al menos un grupos fosfonato.

60

65

En un aspecto, la invención incluye compuestos que tiene las fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII:



35 Las fórmulas I-VI se sustituyen con uno o más grupos colocados covalentemente incluyendo al menos un grupo fosfonato. Las fórmulas I-VI son "andamiajes", esto es estructuras que son comunes a los compuestos específicos aquí abarcados.

40 Otro aspecto de la invención proporciona una combinación farmacéutica que comprende una cantidad efectiva del compuesto seleccionado de las fórmulas I-VIII y un segundo compuesto tiene propiedades anti-VIH.

Otro aspecto de la invención proporciona el uso de los compuestos de fórmulas I-VI para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de los síntomas o efectos por una infección por VIH.

45 La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado de las fórmulas I-VI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con el diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

50 Esta invención se refiere a un procedimiento para incrementar la acumulación celular y la retención de compuestos de fármacos, mejorando así su valor diagnóstico y terapéutico.

La invención también proporciona el uso de los compuestos de fórmulas I-VI para preparar una composición farmacéutica para inhibir VIH. Los compuestos de las fórmulas I-VIII son efectivos para inhibir el crecimiento de células infectadas por VIH.

55 La invención también proporciona un compuesto seleccionado de las fórmulas I-VIII para su uso en terapia médica (preferiblemente para el uso en el tratamiento del cáncer, por ejemplo, tumores), así como uso el de un compuesto de las fórmulas I-VIII para la manufactura de un medicamento útil para el tratamiento del cáncer por ejemplo, tumores sólidos.

60 La invención también proporciona procesos e intermedios novedosos aquí descritos que son útiles para la preparación de compuestos de la invención. Algunos de los compuestos de las fórmulas I-VI, son útiles para preparar otros compuestos de fórmulas I-VI.

65 En otro aspecto de la invención, la actividad de la proteasa del VIH se inhibe por un procedimiento que comprende la etapa de tratamiento de una muestra que se sospecha que contiene el virus del VIH con un compuesto o composición de la invención.

Otro aspecto de la invención proporciona un procedimiento para inhibir la actividad de la proteasa del VIH, que comprende la etapa de poner en contacto la muestra que se sospecha que contiene un virus del VIH con una composición de la invención.

- 5 En otros aspectos, se proporcionan procedimientos novedosos para el análisis, síntesis, separación, aislamiento, purificación, caracterización, y prueba de compuestos.

Descripción detallada de las realizaciones ejemplares

- 10 Se hará referencia ahora con detalle a ciertas realizaciones de la invención, ejemplos de las cuales se ilustran en la descripción, estructuras y fórmulas anexas. Aunque la invención se describirá en conjunto con las realizaciones numeradas, se entenderá que no se pretende que limite la invención a aquellas realizaciones. Por el contrario, la invención se pretende que cubra todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que pueden incluirse dentro del alcance de la presente invención como se define por las reivindicaciones.

Definiciones

- 15 A menos que se establezca de otra manera, se usan en el presente documento los siguientes términos y frases que se pretenden que tengan los siguientes significados.

- 20 Los términos “fosfonato” y “grupo fosfonato” significan un grupo funcional o resto dentro de una molécula, que comprende al menos un enlace de carbono y fósforo y al menos un doble enlace de oxígeno y fósforo. El átomo de fósforo se substituye además con sustituyentes de oxígeno, azufre y nitrógeno. Estos sustituyentes pueden ser parte de un resto de profármacos. Como se define en el presente documento, “fosfonato” y “grupos fosfonato” incluyen moléculas con ácido fosfónico, monoéster fosfónico, diéster fosfónico, fosfonamido, fosfondiamido, y grupos funcionales fosfontioato.

- 25 El término “profármaco” como se usa en el presente documento se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera la sustancia de fármaco, esto es el ingrediente activo como resultado de una reacción química espontánea, reacción química catalizada por enzimas, fotólisis y/o reacción química metabólica. Un profármaco es así, un análogo covalentemente modificado o latente a partir de un compuesto terapéuticamente activo.

- 30 “Profármaco farmacéuticamente aceptable”, se refiere a un compuesto que se metaboliza en el hospedador, por ejemplo, se hidroliza u oxida por acción enzimática o por una solvolisis general de ácidos o de bases para formar un ingrediente activo. Los ejemplos típicos de profármacos de los compuestos de la invención tienen grupos protectores biológicamente afines sobre un resto funcional del compuesto. Los profármacos incluyen compuestos que se pueden oxidar, reducir, aminorar, desaminar, esterificar, desesterificar, alquilar, desalquilar, acilar, desacilar, fosforilar, desfosforilar, fotolizar, hidrolizar, u otro cambio de grupo funcional o conversión que involucre la formación o rompimiento de enlaces químicos en el profármaco.

- 35 Un “resto de profármaco” significa un grupo funcional afín que se separa del compuesto inhibidor activo durante el metabolismo, sistémicamente, dentro de una célula, por hidrólisis, desdoblamiento enzimático, o por otros procesos (Bundgaard, Hans, “Design and Application of Prodrugs” en Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191). Las enzimas que pueden tener un mecanismo de activación enzimática con los compuestos de profármaco de fosfonato de la invención incluyen, pero no se limitan a, amidasas, esterases, enzimas microbianas, fosfolipasas, colinesterasas y fosfasas. Los restos de profármacos pueden servir para mejorar la solubilidad, absorción y lipofilidad para optimizar el suministro del fármaco, biodisponibilidad y eficacia.

- 40 Los restos ejemplares de profármacos incluyen los ésteres de aciloximetilo afines o sensibles hidrolíticamente $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ y carbonatos de aciloximetilo $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^9$ en donde R^9 es C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilo substituido, arilo C_6 - C_{20} o arilo C_6 - C_{20} substituido. El éster de aciloxialquilo se usó primero como una estrategia de profármacos para ácidos carboxílicos y luego se aplicó a fosfatos y fosfonatos por Farquhar y col. (1983) J. Pharm. Sci. 72: 324; también en las patentes de los Estados Unidos N^{os}. 4.816.570, 4.968.788, 5.663.159 y 5.792.756. En ciertos compuestos de la invención, un resto de profármaco es parte de un grupo fosfonato. Posteriormente, se usó el éster de aciloxialquilo para suministrar ácidos fosfónicos a través de las membranas celulares y para mejorar la biodisponibilidad oral. Una variante cercana del éster de aciloxialquilo el éster de alcocarboniloxialquilo (carbonato), también pueden mejorar la biodisponibilidad oral como un resto de profármaco en los compuestos de las combinaciones de la invención. Un éster ejemplar de aciloximetilo es el pivaloilo oximetoxi, (POM) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Un resto de profármaco de carbonato de aciloximetilo es el pivaloilo oximetilcarbonato (POC) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

- 45 El grupo fosfonato puede ser un resto de profármaco de fosfonato. El resto del profármaco puede ser sensible a la hidrólisis, tal como, pero no limitada a carbonato de pivaloilo oximetilo (POC) o un grupo POM. Alternativamente, el resto de profármaco puede ser sensible al desdoblamiento potenciado enzimático, tal como un éster de lactato o un grupo éster de fosfonamido.

Los ésteres de arilo de los grupos fósforo, especialmente los ésteres de fenilo, se reportan para mejorar la bio-disponibilidad oral (DeLambert y col. (1994) J. Med. Che. 34:498). Los ésteres de fenilo que contiene un orto éster carboxílico para el fosfato también se han descrito (Khamnei y Torrence, (1996) J. Med. Chem. 34:4109-4115). Se reportan ésteres de bencilo para generar el ácido fosfónico precursor. En algunos casos, los sustituyentes en la posición orto o para pueden acelerar la hidrólisis. Los análogos de bencilo con un fenol acilado o un fenol alquilado pueden generar el compuesto fenólico a través de la acción de las enzimas, por ejemplo esterasas, oxidasas, etc., que a su vez se someten a un desdoblamiento en el enlace bencílico C-O para generar el ácido fosfórico y el intermedio de metida quinona. Ejemplos de esta clase de profármacos se describen por Mitchell y col. (1992) J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 2345; Brook y col. WO 91/19721. Se han descrito aún otros profármacos bencílicos que contienen un grupo que contiene un éster carboxílico colocado al metileno bencílico (Glazier y col. documento WO 91/19721). Los profármacos que contienen tio se informa que son útiles para la administración intracelular de fármacos de fosfonato. Estos proésteres contienen un grupo etiltio en el cual el grupo tiol se esterifica con un grupo acilo o se combina con otro grupo tiol para formar un bisulfuro. La desesterificación o reducción del bisulfuro genera al intermedio tio libre que subsiguientemente se fragmenta al ácido fosfórico y al episulfuro (Puech y col. (1993) Antiviral Res., 22: 155-174; Benzaria y col. (1996) J. Med. Chem. 39:4958). También se han descrito los ésteres de fosfonato cíclico como profármacos de compuestos que contiene fósforo (Erion y col., Patente de los Estados Unidos N°. 6312662).

Un "grupo protector" se refiere a un resto de un compuesto que oculta o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto como un todo. La subestructura química de un grupo protector varía ampliamente. Una función de un grupo protector es servir como intermedio en la síntesis de principios activos precursores. Los grupos químicos protectores y las estrategias para la protección/desprotección son bien conocidos en la técnica. Ver "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991. Se utilizan a menudo los grupos protectores para ocultar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para ayudar en la eficiencia de reacciones químicas deseadas, por ejemplo, al hacer y romper enlaces químicos en una forma planeada y ordenada. La protección de los grupos funcionales de un compuesto, altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, tal como la polaridad, capacidad lipofílica, capacidad hidrofóbica y otras propiedades que se pueden medir por herramientas analíticas comunes. Los intermedios químicamente protegidos pueden en si mismo ser biológicamente activos o inactivos.

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

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

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

"Alquilo" es un hidrocarburo C_1-C_{18} que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Los ejemplos son metilo (Me, $-CH_3$), etilo (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propilo ($\underline{n}$ -Pr, $\underline{n}$ -propilo, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo ($\underline{i}$ -Pr, $\underline{i}$ -propilo, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-butilo ($\underline{n}$ -BU, $\underline{n}$ -butilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propilo ($\underline{i}$ -BU, $\underline{i}$ -butilo, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-butilo ($\underline{s}$ -bu, $\underline{s}$ -butilo, $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-2-propilo ($\underline{t}$ -BU, $\underline{t}$ -butilo, $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 1-pentilo ($\underline{n}$ -pentilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 3-metil-1-butilo ($-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_3$), 2-metil-1-butilo ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-2-pentilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)CH_3$), 3-metil-3-pentilo ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)CH_2CH_3$), 2 metil-3-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)CH_3$), 3,3-dimetil-2-butil ($-CH(CH_3)C(CH_3)_2CH_3$).

ES 2 290 485 T3

El “alquenilo” es un hidrocarburo C_2-C_{18} que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, esto es un doble enlace sp^2 , carbono-carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: etileno o vinilo ($-CH=CH_2$), alilo ($-CH_2CH=CH_2$), ciclopentenilo ($-C_5H_7$) y 5-hexenilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$).

“Alquinilo” es un hidrocarburo C_2-C_{18} que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, esto es un triple enlace sp , carbono-carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: acetileno ($-C\equiv CH$) y propargilo ($-CH_2C\equiv CH$).

“Alquileno” se refiere a un radical hidrocarburo cíclico, de cadena lineal o ramificada o saturado, de 1 a 18 átomos de carbono, y que tiene dos centros radicales monovalentes derivados por el retiro de dos átomos de hidrógeno de los mismos o dos átomos de carbono diferentes de un alcano precursor. Los radicales alquileno típicos incluyen, pero no se limitan a: metilen($-CH_2-$), 1,2-etilo ($-CH_2CH_2-$), 1,3-propilo ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-butilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$), y similares.

“Alquenileno” se refiere a un radical hidrocarburo cíclico, de cadena lineal o ramificada, o insaturado de 2 a 18 átomos de carbono, y que tiene dos centros radicales monovalentes derivados por el retiro de dos átomos de hidrógeno de los mismos o dos átomos de carbono diferentes de un alqueno precursor. Los radicales alquenileno típicos incluyen, pero no se limitan a: 1,2-etilen($-CH=CH-$).

“Alquinileno” se refiere a un radical hidrocarburo cíclico, de cadena lineal o ramificada, o insaturado de 2 a 18 átomos de carbono, y que tiene dos centros radicales monovalentes derivados por el retiro de dos átomos de hidrógeno de los mismos o dos átomos de carbono diferentes de un alquilo precursor. Los radicales alquinileno típicos incluyen, pero no se limitan a: acetileno ($-C\equiv C-$), propargil ($-CH_2C\equiv C-$), y 4-pentinil ($-CH_2CH_2CH_2C\equiv CH-$).

“Arilo” significa un radical hidrocarburo aromático monovalente de 6-20 átomos de carbono derivado del retiro de un átomo de hidrógeno a partir de un átomo de carbono sencillo de un sistema de anillo aromático precursor. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados de benceno, benceno sustituido, naftaleno, antraceno, difenilo y similares.

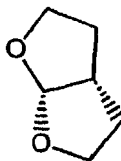
“Arilalquilo”, se refiere a un radical alquilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono sp^3 o terminal, se reemplaza con un radical arilo. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo arilalquilo comprende 6 hasta 20 átomos de carbono, por ejemplo el resto alquilo, que incluye los grupos alcalino alquenilo, o alquinilo, del grupo arilalquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo es de 5 a 14 átomos de carbono.

“Alquilo sustituido”, “arilo sustituido”, y “arilalquilo sustituido” significan alquilo arilo y arilalquilo respectivamente, en los cuales uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno de independientemente con un sustituyente. Los sustituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a, $-X$, $-O-$, $-OR$, $-SR$, $-S-$, $-NR_2$, $-NR_3$, $=NR$, $-CX_3$, $-CN$, OCN , $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $NC(=O)R$, $-C(=O)R$, $-C(=O)NRR-S(=O)_2$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R$, $-OS(=O)_2OR$, $-S(=O)_2NR$, $-S(=O)R$, $-OP(=O)(O_2)RR$, $-P(O)(O_2)RR-P(=O)(O)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-C(=O)R$, $-C(=O)_x$, $-C(S)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)O$, $-C(S)OR$, $-C(O)SR$, $-C(S)SR$, $-C(O)NRR$, $-(S)NRR$, $-C(NR)NRR$, en donde cada X es independientemente un halógeno: F, Cl, Br, o I; y cada R es independientemente $-H$, alquilo, arilo, heterocilo, grupo protector o resto de profármaco. Los grupos alquileno, alquenileno y alquinileno también se pueden sustituir similarmente.

“Heterocilo” como se usa en el presente documento incluye, a manera de ejemplo y no de limitación, estos heterociclos descritos en (W. A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente los capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; “The Chemistry of Heterocyclic Compounds A series of Monographs” (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 hasta el presente), en particular Volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566.

Los ejemplos de los heterociclos incluyen a manera de ejemplo, y no de limitación, piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado en azufre pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, bis-tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, bis-tetrahidropiranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenzinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolínilo, e isatinoilo.

Una realización del grupo bis-tetrahidrofurano es:



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

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

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

“Ligador” o “Ligadura” significa un resto químico que comprende un enlace covalente o una cadena de átomos que se coloca covalentemente a un grupo fosfonato a un fármaco. Los ligadores incluyen restos de sustituyentes A^1 y A^3 enumerados en la fórmula I, o sustituyentes A_1 y A_3 enumerados en la fórmula II, que incluyen restos tales como unidades de repetición de alquilo (por ejemplo, polietileno, PEG, polimetileno) y alquilamina (por ejemplo, polietilenoamina, JeffamineTM); y ésteres y amidas de diácidos que incluyen succinato, succinamida, diglicolato, malonato, y caproamida.

El término “quiral”, se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no colocarse encima en un patrón de imagen al espejo, mientras el término “aquiral” se refiere a moléculas que se superponen en su patrón de imagen al espejo.

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

“Diastereómeros” se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes al espejo una de la otra. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar bajo procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía.

“Enantiómeros” se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes al espejo que no se superponen una con la otra.

Las definiciones estereoquímicas y convenciones usadas en el presente documento siguen generalmente S. P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., *Stereochemistry of Organic Compounds* (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, esto es, tienen la capacidad de girar el plano de la luz polarizada en el plano. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S se usan para denotar la configuración absoluta de la molécula alrededor de sus centros quirales. Los prefijos d y l, D y L, o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, con (-) ó l que significa que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrorrotatorio. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto que son imágenes especulares el uno del otro. Un estereoisómero específico también se puede referir como un enantiómero y una mezcla de tales isómeros se llama con frecuencia una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se refiere como una mezcla racémica o un racemato que se puede

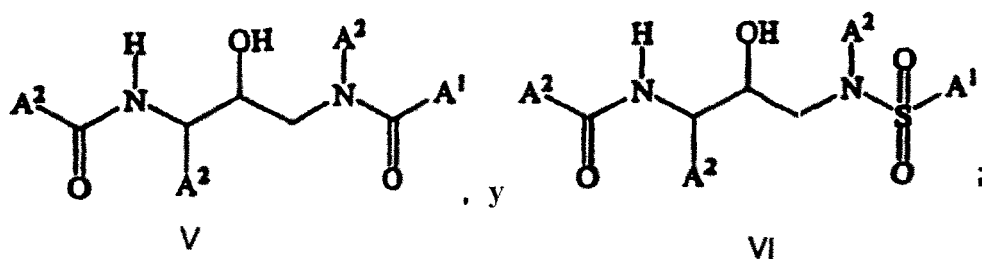
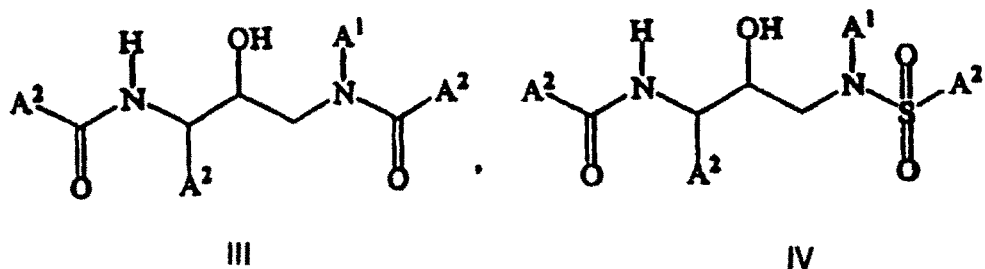
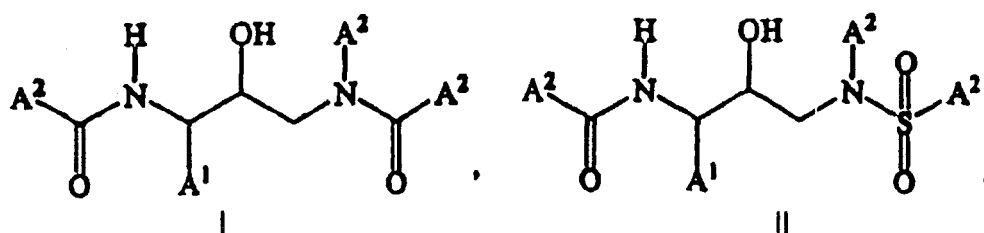
presentar donde no hay una estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Los términos “mezcla racémica” y “racemato” se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas desprovistas de actividad óptica.

5 *Compuestos Inhibidores de la Proteasa del VIH*

Los compuestos de la invención incluyen aquellos con actividad inhibidora de la proteasa del VIH. En particular los compuestos incluyen inhibidores de proteasa de VIH. Los compuestos de las invenciones soportan un grupo fosfonato, que puede ser un resto de profármaco.

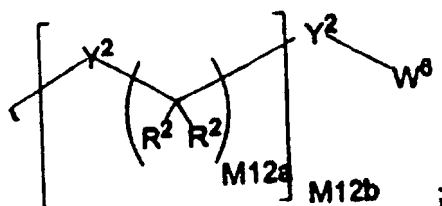
Cuando un compuesto aquí descrito se substituye con más de uno de los mismos grupos designados, por ejemplo “R¹” o “R^{6a}”, entonces se entenderá que los grupos pueden ser iguales o diferentes, esto es, cada grupo se selecciona independientemente. Las líneas onduladas indican el sitio de las colocaciones de enlaces covalentes a los grupos adjuntos, paciones o átomos.

Los compuestos de la invención se establecen en los Esquemas, ejemplos, descripciones y reivindicaciones a continuación e incluyen compuestos que contienen las fórmulas I, II, III, IV, V y VI:

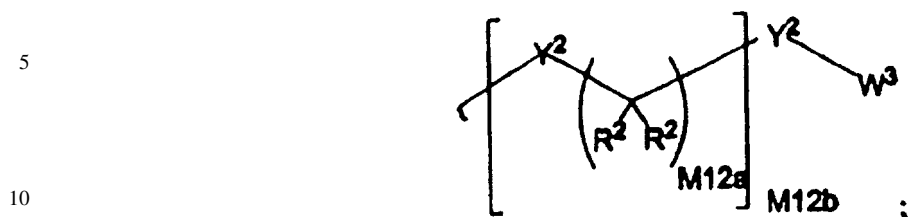


en las que:

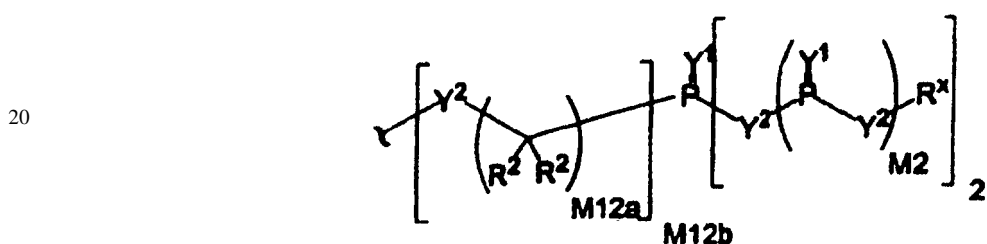
A¹ es:



A² es:



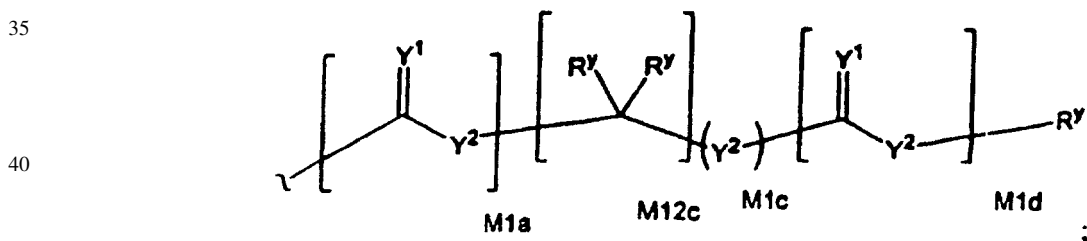
A³ es:



Y¹ es independientemente O, S, N (R^x), N(O) (R^x), N(OR^x), N(O)(OR^x), o N(N(R^x)(R^x)).

Y² es independientemente O, N (R^x), N(O) (R^x), N(OR^x), N(O)(OR^x), N(N(R^x)(R^x)), -S(O)_{M2}-, o -S(O)_{M2}-S(O)_{M2}-;

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



en la que:

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

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

R² es independientemente H, R¹, R³ o R⁴ en los que cada uno de R⁴ es independientemente sustituido con 0 a 3 grupos R³, o se toman conjuntamente en un átomo de carbono, dos grupos R² forman un anillo de 3 a 8 átomos de carbono y el anillo puede estar sustituido con de 0 a 3 grupos R³; R³ es R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} o R^{3d}, con la condición de que cuando R³ se une a un heteroátomo, entonces R³ es R^{3c} o R^{3d}.

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

R^{3b} es Y¹.

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

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

R⁴ es un alquilo de 1 a 18 átomos de carbono, alquénilo de 2 a 18 átomos de carbono, o alquilino de 2 a 18 átomos de carbono.

ES 2 290 485 T3

R^5 es R^4 en donde cada uno de R^4 está sustituido con 0 hasta 3 grupos R^3 ;

W^3 es W^4 o W^5 .

5 W^4 es R^5 , $-C(Y^1)R^5$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^5$, o SO_2W^5 .

W^5 es un carbociclo o heterociclo en donde W^5 es independientemente sustituido con 0 hasta 3 grupos R^2 .

W^6 es W^3 independientemente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos A^3 :

10

$M2$ es 0, 1 ó 2;

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

15

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

$M1a$, $M1c$, y $M1d$ son independientemente 0 y 1; y

20

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

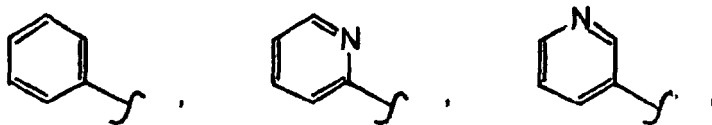
los enantiómeros y distereómeros, así como las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

Los carbociclos W^5 y W^{5a} y heterociclos W^5 y W^{5a} pueden ser independientemente sustituidos con 0 hasta 3 grupos R^2 . W^5 puede ser saturado, insaturado o anillo aromático que comprenden un carbociclo o heterociclo mono o bicclico. W^5 puede tener un anillo de 3 a 10 átomos, por ejemplo, un anillo de 3 a 7 átomos. Los anillos W^5 son saturados cuando contienen 3 átomos de anillo, saturado o mono-insaturado cuando contiene 4 átomos de anillo, saturado, o mono o di-insaturado cuando contiene 5 átomos de anillo, y saturado, mono-o di-insaturado, o aromático cuando contiene 6 átomos de anillo.

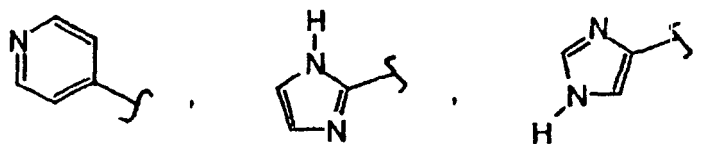
30 Un heterociclo W^5 puede ser un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo (2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, P y S) o un biciclo que tiene de 7 a 10 miembros de anillo (4 a 9 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, P y S). Los monociclos W^5 heterocíclicos pueden tener de 3 a 6 átomos de anillo (2 a 5 átomos de carbono y 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S); o 5 ó 6 anillos de átomos (3 a 5 átomos de carbono y 1 a 2 heteroátomos seleccionados para N y S). Los biciclos W^5 heterocíclicos tienen de 7 a 10 átomos de anillo (6 a 9 átomos de carbono y 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S) configurados como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6], o [6,6]; o 9 a 10 átomos de anillo (8 a 9 átomos de carbono y 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N y S) configurados como un sistema biciclo [5,6] o [6,6]. El heterociclo W^5 puede ser enlazado a Y^2 a través de un carbono, nitrógeno, azufre u otro átomo por un enlace covalente estable.

40 Los heterociclos W^5 incluyen por ejemplo, piridilo, isómeros de dihidropiridilo, piperidina, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, s-triazinilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, esoxazolilo, pirazolilo, esotiazolilo, furanilo, tiofuranilo, tienilo, y pirrolilo. W^5 también incluye, pero no se limita a ejemplos tales como:

45

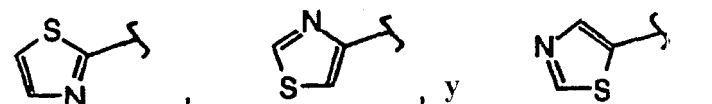


50



55

60

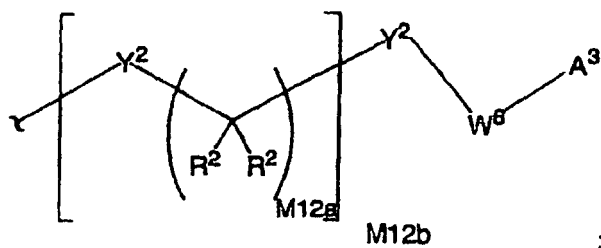


65

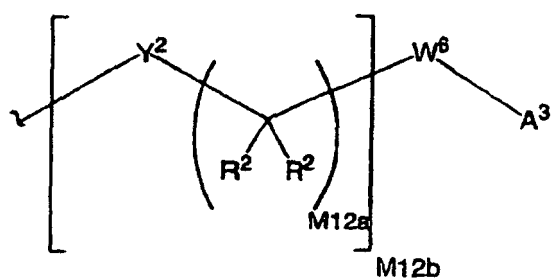
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

[illegible]

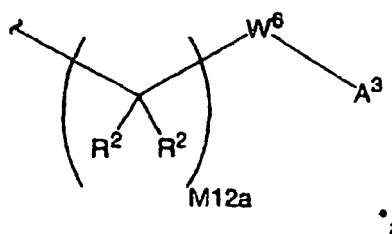
Las realizaciones de A^1 incluyen:



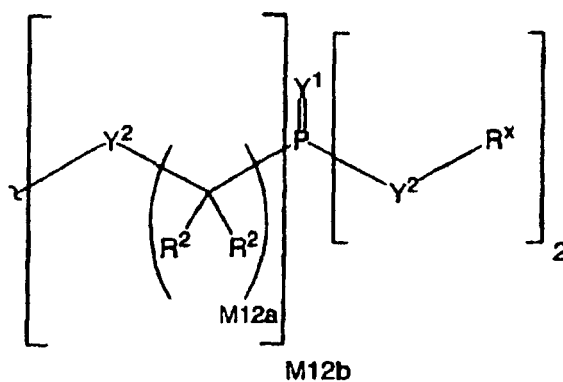
15 y en donde uno o más Y^2 son un enlace, tal como:



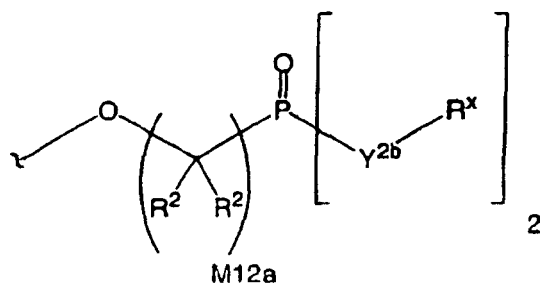
30 y



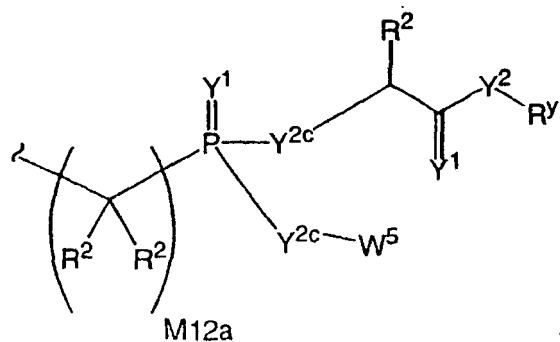
45 Realizaciones de la A^3 donde M_2 es 0, tal como:



y donde M12b es 1, Y¹ es oxígeno, y Y^{2b} es oxígeno (O) o nitrógeno (B (Rx)) tal como:

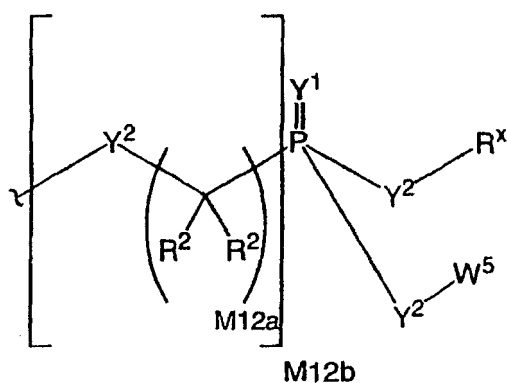


Una realización de A³ incluye:

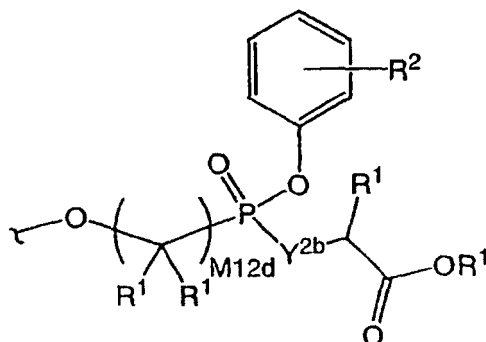


donde Y^{2c} es O, N (R^y) o S. Por ejemplo, R¹; puede ser H y n puede ser 1.

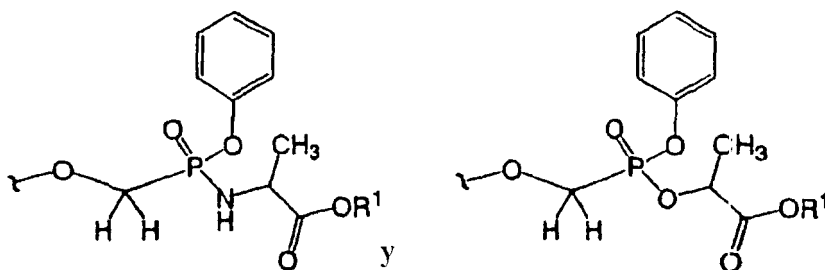
Otra realización de A³ incluye:



donde W^5 es un carbociclo tal como fenilo o fenilo sustituido. Tal realización incluye:

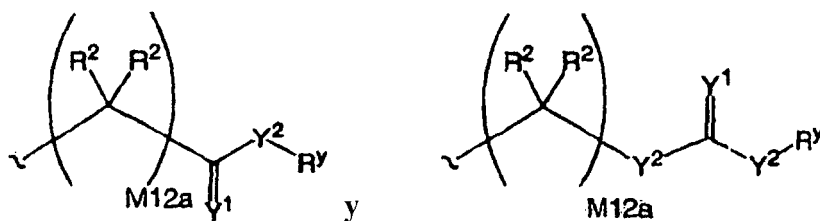


donde Y^{2b} es O o $N(R^X)$; M12d es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8; y el fenilcarbociclo está sustituido con 0 a 3 grupos R^2 . Tal realización de la A^3 incluye fenilfosfonamido aminoácido, esto es, alanato ésteres y fenilfosfonato-lactatoésteres:

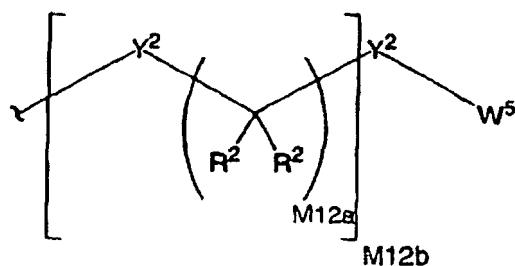


El carbono quiral de los restos aminoácido y lactato puede ser la configuración R o S o la mezcla racémica.

Realizaciones de R^X incluye ésteres, carbomatos, carbonatos, tioésteres, amidas, tioamidas, y grupos urea:

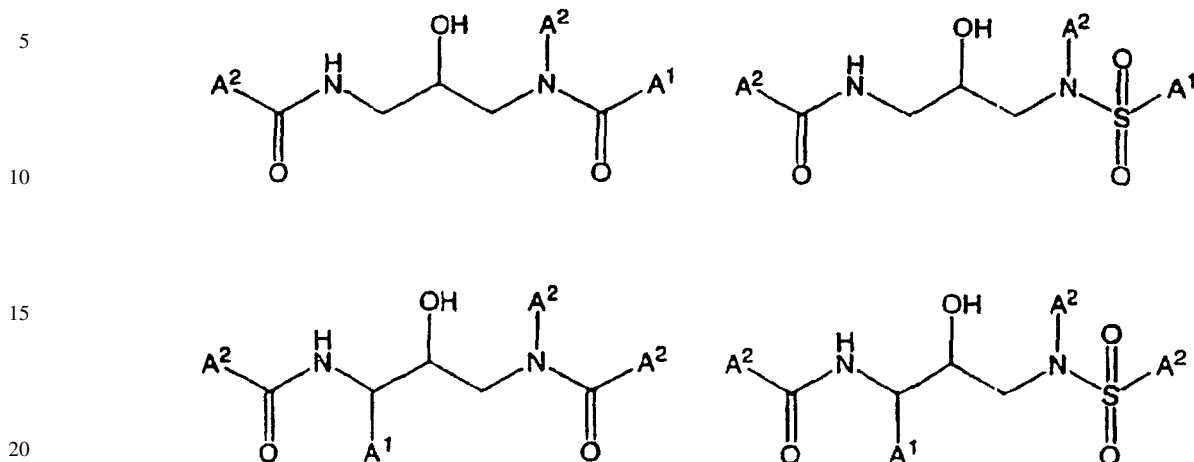


Realizaciones de la A_2 incluyen donde W^3 es W^5 , tal como:



Alternativamente, A^2 is fenilo, fenilo sustituido, bencilo, bencilo sustituido, piridilo o piridilo sustituido.

Las realizaciones ejemplares de los compuestos de fórmula I incluyen, pero no se limitan a las estructuras:



donde A¹ denota un sitio de colocación covalente del grupo fosfonato.

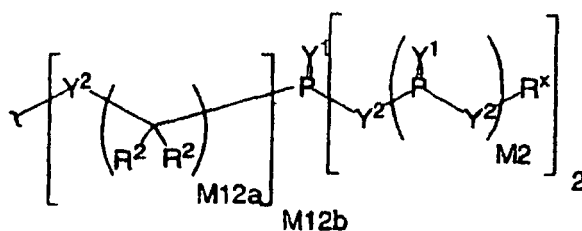
Una Realización de Acumulación Celular

Otra realización de la invención se dirige hacia un compuesto inhibidor de la proteasa de VIH capaz de acumularse en PBMC humano. La acumulación en los PBMC humanos se describe en los ejemplos en el presente documento. Típicamente los compuestos de esta realización comprenden además un fosfonato o un profármaco de fosfonato. Más típicamente el fosfonato o profármaco de fosfonato tiene la estructura A³ como se describe en el presente documento. Cada una de las realizaciones preferidas de A³ aquí descritas es una realización preferida de A³ en la presente realización.

Opcionalmente, los compuestos de esta realización demuestran una vida media intracelular mejorada de los compuestos o metabolitos intracelulares de los compuestos en los PBMC humanos cuando se comparan con los análogos de los compuestos que no tienen el profármaco de fosfonato o fosfonato. Típicamente, se mejora la vida media por al menos alrededor de 50%, más típicamente al menos en el intervalo de 50-100% todavía más típicamente al menos alrededor de 100% y todavía más típicamente mayor que en alrededor de 100%.

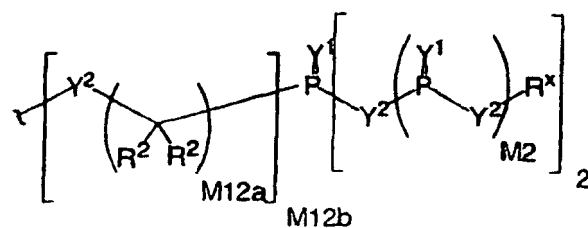
Es una realización preferida, la vida media intracelular de un metabolito del compuesto en los PBMC humanos se mejora cuando se compara con un análogo del compuesto que no tiene el fosfonato o el profármaco de fosfonato. En tales realizaciones, el metabolito se genera típicamente intracelularmente, más típicamente en los PBMC humanos. Todavía más típicamente el metabolito es un producto del desdoblamiento del profármaco de fosfonato dentro de los PBMC humanos. Todavía más típicamente, el profármaco de fosfonato se desdobla para formar un metabolito que tiene al menos una carga negativa a un pH fisiológico. Más típicamente el profármaco de fosfonato se desdobla enzimáticamente dentro de los PBMC humanos para formar un fosfonato que tiene al menos un átomo de hidrógeno activo de la forma P-OH.

En otro aspecto de la invención, A³ es de la fórmula:



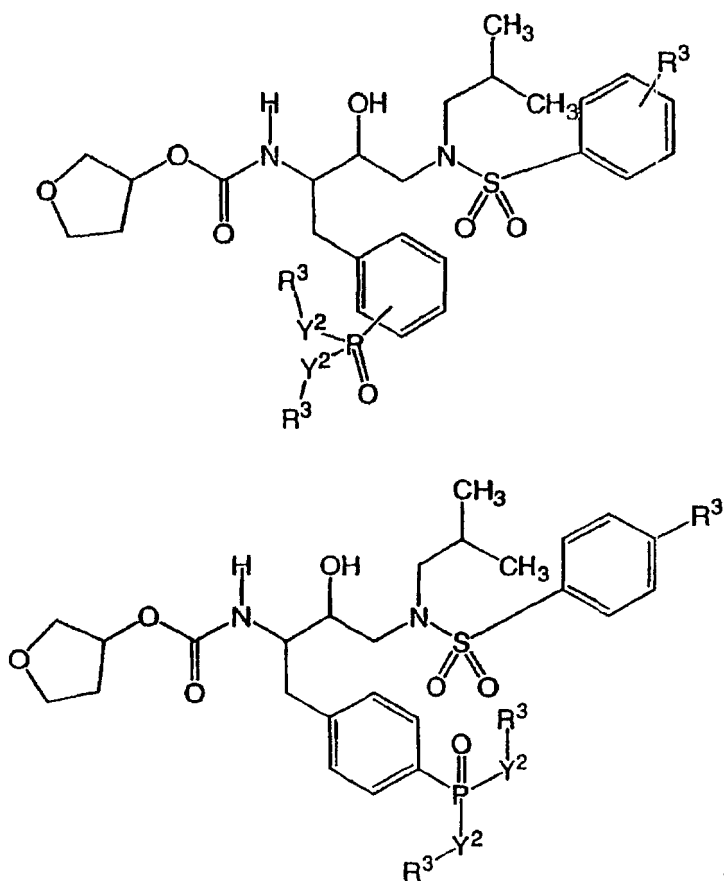
M12a es diferente a 0 y al menos un grupo fosfonato presente en el compuesto no se enlaza directamente a W^3 . Más típicamente, el fosfonato no se enlaza directamente a W^5 . En tal realización el átomo de fósforo del fosfonato no se enlaza directamente a un átomo de carbono de un anillo.

En otro aspecto de la invención, un inhibidor de proteasa de fosfonato del tipo de Amprenavir, como se describe arriba en la descripción y abajo en las reivindicaciones, contiene un grupo A³ de la fórmula:

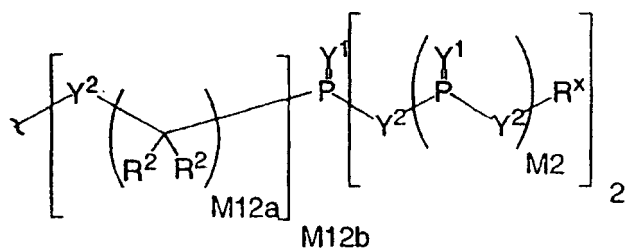


M12a es diferente a 0 y al menos un grupo fosfonato en el compuesto no se enlaza directamente a W³. Más típicamente, el fosfonato no se enlaza directamente a W⁵. En tal realización, el átomo de fósforo del fosfonato no se enlaza directamente a un átomo de carbono del anillo.

Una realización de los inhibidores de proteasa de fosfonato del tipo Amprenavir como se describe arriba en la descripción y a continuación en las reivindicaciones excluye los compuestos de las fórmulas:

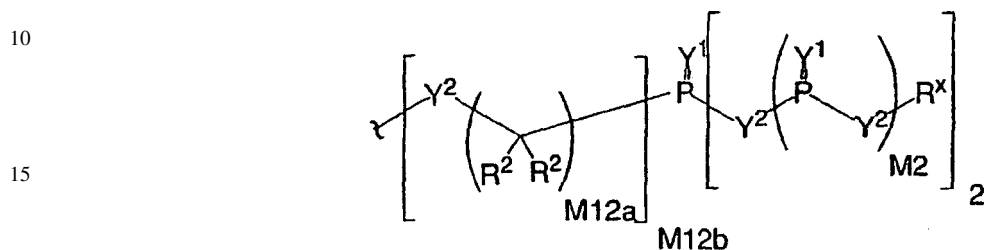


En otro aspecto de la invención, A³ es de la fórmula:



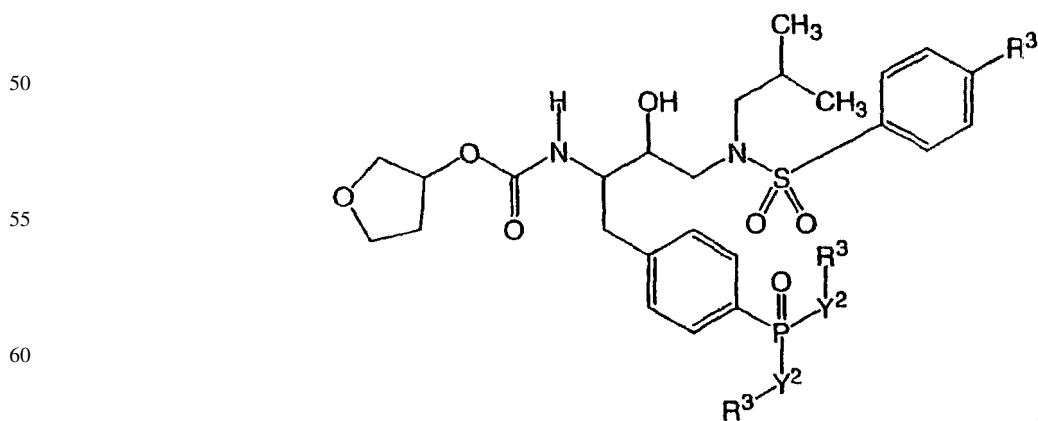
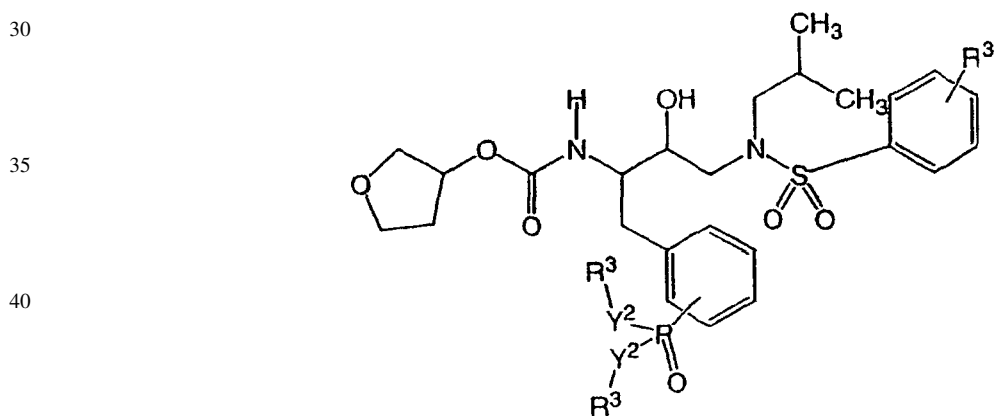
M12a es 0 y al menos un grupo fosfonato presente en el compuesto se enlaza directamente a W³. Más típicamente, el fosfonato se enlaza directamente a W⁵. En tal realización, el átomo de fósforo del fosfonato se enlaza directamente a un átomo de carbono de un anillo.

- 5 En otro aspecto de la invención, un inhibidor de proteasa de fosfonato del tipo Amprendavir como se describe arriba en la descripción y a continuación en las reivindicaciones, contiene un grupo A³ de la fórmula:



M12a es 0 y al menos un grupo fosfonato presente en el compuesto se enlaza directamente a W³. Más típicamente, el fosfonato se enlaza directamente a W⁵. En tal realización, el átomo de fósforo del fosfonato se enlaza directamente a un átomo de carbono de un anillo.

- 25 Una realización de los inhibidores de proteasa de fosfonato del tipo Amprenavir como se describe en arriba en la descripción y a continuación en las reivindicaciones, se dirige a compuestos de las fórmulas:



Sustituyentes recursivos

Los sustituyentes seleccionados dentro de los compuestos de la invención están presentes a un grado recursivo. En este contexto “sustituyente recursivo” significa que un sustituyente puede mencionar otro ejemplo de sí mismo. Debido a la naturaleza recursiva de tales sustituyentes, teóricamente puede estar presente un gran número de compuestos en cualquier realización dada. Por ejemplo, R^x contiene un sustituyente R^y . R^y puede ser R^z , que a su vez puede ser R^3 . Si R^3 se selecciona para ser R^{3c} , entonces se puede seleccionar un segundo ejemplo de R^x . Alguien de experiencia ordinaria en la técnica de química medicinal, entiende que un número total de tales sustituyentes se limita razonablemente por las propiedades deseadas del compuesto pretendido. Tales propiedades incluyen por ejemplo y sin limitación, propiedades físicas tales como el peso molecular, solubilidad o log P, propiedades de aplicación tal como la actividad contra el objetivo pretendido, y propiedades prácticas tal como la facilidad de síntesis.

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

Los sustituyentes recursivos son un aspecto pretendido de la invención. Alguien de experiencia ordinaria en la técnica de la química medicinal entiende la versatilidad de tales sustituyentes. Al grado en que estén presentes los sustituyentes recursivos en una realización de la invención, se determinará el número total como se establece arriba.

Grupos protectores

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

Están disponibles los grupos protectores, conocidos comúnmente y utilizados, y se usan opcionalmente para evitar reacciones laterales con el grupo protegido durante procedimientos sintéticos, esto es, vías o procedimientos para preparar los compuestos de la invención. Para la mayor parte la decisión en cuanto cuales grupos se protege, cuando lo hace, y la naturaleza del grupo químico protector “PRT” dependerá de la química de la reacción a protegerse contra (por ejemplo, condiciones ácidas, básicas, oxidantes reductoras u otras condiciones) y la dirección pretendida de la síntesis. Los grupos PRT no necesitan ser, y generalmente no son, los mismos si el compuesto se substituye con PRT múltiple. En general, el PRT se usará para proteger grupos funcionales tales como grupos carboxilo, hidroxilo o amino y evitar así reacciones laterales o facilitar de otra manera la eficiencia sintética. El orden de desprotección para producir grupos libres, desprotegidos, depende de la dirección pretendida de la síntesis y las condiciones de reacción a encontrarse, y puede suceder en cualquier orden como se determine por el técnico.

Diversos grupos funcionales de los compuestos de la invención pueden ser protección. Por ejemplo, los grupos protectores para los grupos OH (hidroxilo, ácido carboxílico, ácido fosfónico, u otras funciones) son realizaciones de “los grupos que forman éter o éster”. Los grupos formadores de éter o éster pueden funcionar como grupos químicos protectores en los esquemas sintéticos aquí establecidos. Sin embargo, algunos grupos protectores hidroxilo y tio no son grupos formadores éter ni tampoco éster, como se entenderá por aquellos expertos en la técnica, y se incluyen con amidas, discutidas a continuación.

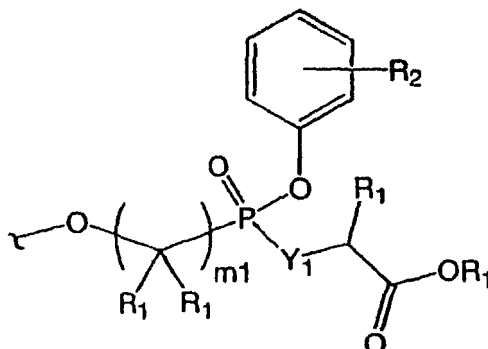
Un gran número de grupos protectores hidroxilo y grupos formadores amida y las reacciones de desdoblamiento químicas correspondientes se describen en “Protective Groups in Organic Chemistry”, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) (“Greene”). Ver también Kocienski, Philip J.; “Protecting Groups” (Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994), que se incorporan como referencia en su totalidad en el presente documento. En particular el capítulo 1, grupos protectores: Una introducción, páginas 1-20, capítulo 2, grupos protectores hidroxilo páginas 21-94, capítulo 3, grupos protectores diol páginas 95-117, capítulo 3 grupos protectores carboxilo páginas 118-154, capítulo 5 grupos protectores carbonilo páginas 155-184. Para los grupos protectores de los ácidos carboxílico, ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico, y otros grupos protectores para ácido ver Greene como se establece a continuación. Tales grupos incluyen a manera de ejemplo y no de limitación, ésteres, amidas, hidrazidas, y similares.

Grupos protectores formadores de éster y de éter

Los grupos formadores de éster incluyen (1) grupos formadores de éster de fosfonato, tales como ésteres de fosfonamido, ésteres de fosforotioato, ésteres de fosfonato, y fosfon-bisamidados, (2) grupos formadores éster carboxilo y (3) grupos formadores de éster de azufre, tales como sulfonato, sulfato, y sulfinato.

Los restos de fosfonato de los compuestos de la invención pueden o no ser restos de profármaco, esto es, pueden o no ser susceptibles al desdoblamiento o modificación hidrolítica o enzimática. Ciertos restos de fosfonato son estables bajo la mayoría o casi todas las condiciones metabólicas. Por ejemplo, un dialquilsulfonato, en donde los grupos alquilo son dos o más carbonos, pueden tener una estabilidad apreciable *in vivo* a una velocidad lenta de hidrólisis.

Dentro del contexto de los restos de profármaco de fosfonato, se ha descrito un gran número de profármacos estructuralmente diversos para los ácidos fosfónicos (Freeman y Ross en *Progress in Medicinal Chemistry* 34: 112-147 (1997), y se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Una realización ejemplar de un grupo formador de un éster de fosfonato es el carbonato de fenilo en la subestructura A₃ que tiene la fórmula:



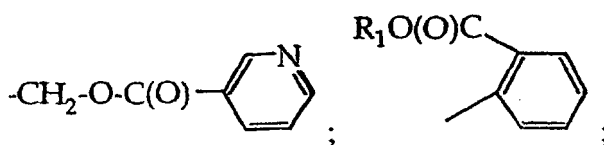
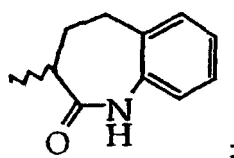
en donde m₁ es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 y el carbociclo de fenilo se substituye con 0 a 3 grupos R₂. También, en estas realizaciones, en donde Y₁ es O, se forma un éster de lactato. Alternativamente en donde Y₁ es N(R₂), N(OR₂) o N(N(R₂))₂, luego dan como resultado los esteres de fosfonamidata. R₁ puede ser H o C₁-C₁₂ alquilo. La subestructura ejemplar corolaria A3 se incluye en la invención con los sustituyentes Y¹, R¹ y R².

En su papel formador de éster, un grupo protector se enlaza típicamente a cualquier grupo ácido tal como, a manera de ejemplo y no de limitación, un grupo -CO₂H o -C(S)OH, con lo cual resulta en CO₂R^x en donde R^x se define en el presente documento. También, R^x puede incluir por ejemplo los grupos de éster enumerados del documento WO 95/07920.

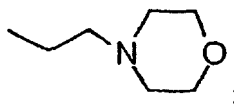
Los ejemplos de los grupos protectores incluyen:

heterociclo C₃-C₁₂ (antes descrito) o arilo. Estos grupos aromáticos son opcionalmente policíclicos o monocíclicos. Ejemplos incluyen fenilo, espirilo, 2- y 3-pirrolilo, 2- y 3-tienilo, 2- y 4-imidazolilo, 2-, 4- y 5-oxazolilo, 3- y 4-isoxazolilo, 2-, 4- y 5-tiazolilo, 3-, 4- y 5-isotiazolilo, 3-, 4-pirazolilo, 1-, 2- y 4-piridinilo, y 1-, 2-, 4- y 5-pirimidinilo,

Heterociclo C₃-C₁₂ o arilo sustituido con halo R¹, R¹-O-C₁-C₁₂ alquileo, C₁-C₁₂ alcoxi, CN, NO₂, OH, carboxi, carboxiéster, tiol, tioéster, C₁-C₁₂ haloalquil (1-6 átomos de halógeno), C₂-C₁₂ alqueno o C₂-C₁₂ alquinilo. Tales grupos incluyen 2-, 3- y 4-alcoxiifenil (C₁-C₁₂ alquil), 2-, 3- y 4- metoxifenilo, 2-, 3- y 4-etoxifenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- y 3,5-dietoxifenilo, 2- y 3-carboetixo-4-hidroxifenilo, 2- y 3-etoxi-4-hidroxifenilo, 2- y 3-etoxi-5-hidroxifenilo, 2- y 3-etoxi-6-hidroxifenilo, 2-, 3- y 4-O-acetilfenilo, 2-, 3- y 4-dimetilaminofenilo, 2-, 3- y 4- metilmercaptofenilo, 2-, 3- y 4-halofenilo (incluyendo 2-, 3- y 4-fluorofenilo y 2-, 3- y 4-clorofenilo), 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- y 3,5-dimetilfenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- y 3,5-biscarboxietilfenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- y 3,5dimetoxifenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5- 2,6-, 3,4- y 3,5- dhalofenilo (incluyendo 2,4-difluorofenilo y 3,5- difluorofenilo), 2-, 3- y 4-haloalquilfenilo (1 a 5 átomos de halógeno, C₁-C₁₂ alquilo incluyendo 4-trifluorometilfenilo), 2-, 3- y 4-haloalquilbencilo (1 a 5 átomos de halógeno, C₁-C₁₂ alquilo incluyendo 4-trifluorometilbencilo y 2-, 3- y 4-triclorometilfenilo y 2-, 3- y 4-iltriclorometilfenilo), 4-N-metilpiperidinilo, 3-N-metilpiperidinilo, 1-etilpiperazinilo, bencilo, alquilsalicilfenilo (C₁-C₄ alquilo, incluyendo 2-, 3- y 4-etilsalicilfenilo), 2-, 3- y 4-acetilfenilo, 1,8-dihidroxinaftilo (-C₁₀H₆-OH) y ariloxi etilo [C₆-C₉ arilo (incluyendo fenoxi etilo)], 2,2'-dihidroxibifenilo, 2-, 3- y 4-N-N-dialquilaminofeno, -C₆H₄CH₂-N(CH₃)₂, trimetoxibencilo, trietoxibencilo, 2-alquil piridinil (C₁₋₄ alquil);



ésteres C₄-C₈ de 2 carboxifenilo; y C₁-C₄ alquilenos-C₃-C₆ arilo (incluyendo bencilo, -CH₂-pirrolilo, -CH₂-tienilo, -CH₂-imidazolilo, CH₂-oxazolilo, -CH₂-isoxazolilo, -CH₂-tiazolilo, -CH₂-isotiazolilo, -CH₂-pirazolilo, -CH₂-piridinilo y -CH₂-pirimidinilo) sustituido en el resto arilo por 3 a 5 átomos de halógeno o 1 hasta 2 átomos o grupos seleccionados de halógeno, C₁-C₁₂ alcoxi (incluyendo metoxi y etoxi), ciano, nitro, OH, C₁-C₁₂ haloalquilo (1 a 6 átomos de halógeno; incluyendo -CH₂CCl₃), C₁-C₁₂ alquilo (incluyendo metilo y etilo), C₂-C₁₂ alquenilo o C₂-C₁₂ alquinilo; alcoxi etilo [C₁-C₆ alquilo incluyendo -CH₂-CH₂-O-CH₃ (metoxi etil)]; alquilo sustituido por uno de los grupos establecidos arriba para arilo, en particular OH o por 1 a 3 átomos de halo (incluyendo -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₃, -(CH₂)₂CH₃, -(CH₂)₃CH₃, -(CH₂)₄CH₃, -(CH₂)₅CH₃, CH₂CH₂F, -CH₂CH₂C₁, -CH₂CF₃, y -CH₂CCl₃);



15

N-2-propilmorfolino, 2,3-dihidro-6-hidroxiindeno, sesamol, monoéster de catecol, -CH₂-C(O)-N(R¹)₂, -CH₂-S(O)(R¹), -CH₂-S(O)₂(R¹), -CH₂-CH(OC(O)CH₂R¹)-CH₂(OC(O)CH₂R¹), colestero, enolpiruvato (HOOC-C(=CH₂)-), glicerol;

20

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

los triglicéridos tales como los α -D- β -diglicéridos (en donde los ácidos grasos que componen los lípidos de glicéridos son generalmente ácidos grasos C₆₋₂₆, C₆₋₁₈ o C₆₋₁₀ saturados o insaturados que se presentan naturalmente tales como los ácidos grasos como linoleico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, oleico, palmitoleico, linolenico y ácidos grasos similares) enlazados al acilo de los compuestos precursores en el presente documento a través de un oxígeno de glicérido de triglicérido;

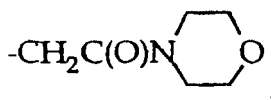
los fosfolípidos ligados al grupo carboxilo a través del fosfato del fosfolípido;

30

ftalidilo (que se muestra en la Figura 1 de Clayton y col., Antimicrob. Agents Chemo. (1974)5(6):670-671;

carbonatos cíclicos tales como de ésteres de metilo de (5-R_d-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) (Sakamoto y col., Chem. Pharm. Bull. (1984)32(6)2241-2248) en donde R_d es R₁, R₄ o arilo y

35



40

Los grupos hidroxilo de los compuestos de esta invención se substituyen opcionalmente con uno de los grupos III, IV o V descritos en el documento WO 94/21604, o con isopropilo.

45

Como realizaciones adicionales, la Tabla A lista ejemplos de restos éster de grupos protectores que por ejemplo se pueden unir por medio del oxígeno a los grupos C(O)O- y -P(O)(O-)₂. También se muestran diversos amidatos, que se unen directamente a -C(O)- o -P(O)₂. Los ésteres de las estructuras 1-8, 8-10 y 16,17, 19-22 se sintetizan al reaccionar el compuesto en el presente documento que tiene un hidroxilo con el haluro correspondiente (cloruro o cloruro de acilo y similares) y N,N-diciloexil-N-morfolina carboxamida (u otra base tal como DBU, trietilamina, CsCO₃, N,N-dimetilanilina y similares) en DMF (u otros solventes tal como acetonitrilo o N-metilpirrolidona. Cuando el compuesto a protegerse es un fosfonato, los ésteres de las estructuras 5-7, 11, 12, 21, y 23-26 se sintetizan por la reacción de alcohol o sal de alcóxido (o las aminas correspondientes en el caso de los compuestos tales como 13, 14 y 15) como el monoclorofosfonato o diclorofosfonato (u otro fosfonato activado).

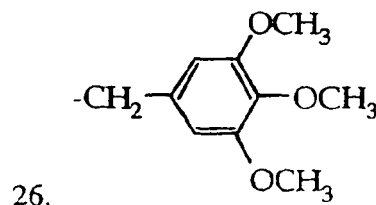
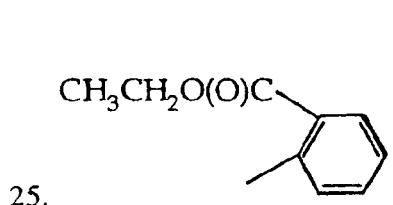
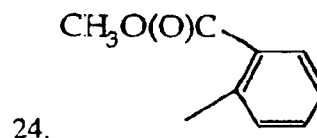
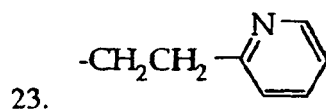
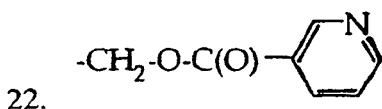
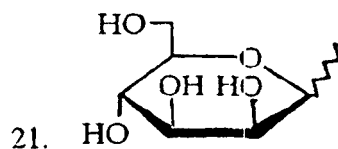
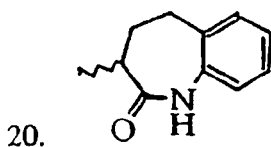
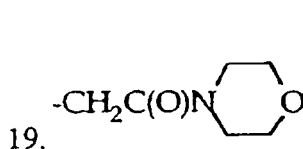
55

60

65

TABLA A

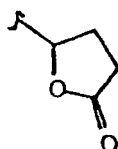
1. $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_1)_2^*$	10. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
2. $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O}) (\text{R}_1)$	11. $-\text{CH}_2-\text{CCl}_3$
3. $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2(\text{R}_1)$	12. $-\text{C}_6\text{H}_5$
4. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}_6\te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



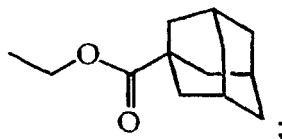
#- el centro quiral es (R), (S) o racemato.

Otros ésteres que son adecuados para su uso en el presente documento se describen en EP 632048.

Los grupos protectores también incluyen profuncionalidades que forman "ésteres dobles" tales como grupos $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_3$,



$-\text{CH}_2\text{SCOCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCON}(\text{CH}_3)_2$, o alquil- o aril-aciloxialquil de la estructura $-\text{CH}(\text{R}^1 \text{ o } \text{W}^5)\text{O}((\text{CO})\text{R}^{37})$ o $-\text{CH}(\text{R}^1 \text{ o } \text{W}^5)((\text{CO})\text{OR}^{38})$ (ligado al oxígeno del grupo ácido) en donde R^{37} y R^{38} son grupos alquilo, arilo o alquilarilo (ver Patente U.S. N°. 4.968.788). Frecuentemente R^{37} y R^{38} son grupos voluminosos tales como alquilo ramificado, arilo sustituido con orto, arilo sustituido con meta o combinaciones de los mismos, que incluyen átomos normales, secundarios, de alquilo iso y terciarios de 1 a 6 átomos de carbono. Un ejemplo es el grupo pivaloiloximetilo. Estos son de uso particular en profármacos para administración oral. Ejemplos de tales grupos protectores útiles son los ésteres de alquilaciloximetilo y sus derivados, que incluyen $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$,



5

10 -CH₂OC(O)C₁₀H₁₅, -CH₂OC(O)C(CH₃)₃, -CH(CH₂OCH₃)OC(O)C(CH₃)₃, -CH(CH(CH₃)₂)OC(O)C(CH₃)₃, -CH₂OC(O)CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OC(O)C₆H₁₁, -CH₂OC(O)C₆H₅, -CH₂OC(O)C₁₀H₁₅, -CH₂OC(O)CH₂CH₃, -CH₂PC(O)CH(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CH₃ y -CH₂OC(O)CH₂C₆H₅.

Para propósitos de profármacos, el éster típicamente elegido es uno utilizado hasta ahora para fármacos antibióticos, en particular los carbonatos cíclicos, ésteres dobles o ésteres de ftalidilo, arilo o alquilo.

15 En algunas realizaciones el grupo protegido ácido es un éster del grupo ácido y es el residuo de una funcionalidad que contiene hidroxilo. En otras realizaciones, se usa un compuesto amino para proteger la funcionalidad ácida. Los residuos de las funcionalidades adecuadas que contienen hidroxilo o amino se establecen arriba o se encuentran en el documento WO 95/07920. Son de interés particular los residuos de aminoácidos, ésteres de aminoácidos, polipéptidos o alcoholes de arilo. Los residuos típicos de aminoácidos, de aminoácidos esterificados con carboxilo y de polipéptidos se describen las páginas 11-18 y el texto relacionado del documento WO 95/07920 como grupos L1 o L2. El documento WO 95/0790 enseña expresamente los amidatos de ácidos fosfónicos, pero se entenderá que tales amidatos se forman con cualquiera de los grupos ácidos aquí establecidos y los residuos de aminoácidos establecidos en el documento WO 95/07920.

25 Los ésteres típicos para la protección de las funcionalidades ácidas también se describen en el documento WO 95/07920, entendiéndose nuevamente que se pueden formar los mismos ésteres con los grupos ácidos en el presente documento como en el fosfonato de la publicación '920. Los grupos de éster típicos se definen al menos en el documento WO 95/07920 páginas 89-93 (bajo R³¹ o R³⁵), la tabla en la página 105, y las páginas 21-23 (como R). Son de interés particular son los ésteres de arilo no sustituidos tales como fenilo o arilalquilo tal como bencilo, o hidroxi, halo, alcoxi, y/o arilo o alquilarilo sustituido con alquilestercarboxi, especialmente fenilo, orto-etoxifenilo, o C₁-C₄ alquilestercarboxifenilo (alquil ésteres de salicilato C₁-C₁₂).

35 Los grupos ácidos protegidos, particularmente cuando se usan los ésteres o amidas del documento WO 95/07920, son útiles como profármacos para administración oral. Sin embargo, no es esencial que el grupo ácido se proteja con objeto de que los compuestos de esta invención se administren efectivamente por vía oral. Cuando los compuestos de la invención tienen grupos protegidos, en particular amidatos de aminoácidos o ésteres de arilo sustituidos o no sustituidos se administran sistémicamente u oralmente, pueden tener un desdoblamiento hidrolítico *in vivo* para producir el ácido libre.

40 Uno o más de los hidroxilos ácidos se protegen. Si se protege más de un hidroxilo ácido entonces se emplea el mismo grupo protector o diferente, por ejemplo, los ésteres pueden ser iguales o diferentes o se puede usar un amidato o éster mixto.

45 Los grupos protectores hidroxilo típicos descritos en Greene (páginas 14-118) incluyen éteres de alquilo y metilo sustituidos, éteres de bencilo sustituidos, éteres de sililo, ésteres que incluyen ésteres de ácido sulfónico, y carbonatos. Por ejemplo:

- éteres (metilo, t-butilo, alilo);
- 50 • éteres de metilo sustituidos (Metoximetilo, Metiltiommetilo, t-Butiltiommetilo, (Fenildimetilsilil)metoximetilo, Benciloximetilo, p-Metoxibenciloximetilo, (4-Metoxifenoxi)metilo, Guaiacolmetilo, t-Butoximetilo, 4-Penteniloximetilo, Siloximetilo, 2-Metoxietoximetilo, 2,2,2-Tricloroetoximetilo, Bis(2-cloroetoxi)metilo, 2-(Trimetilsilil)etoximetilo, Tetrahidropirano, 3-Bromotetrahidropirano, Tetrahidrotiopirano, 1-Metoxiciclohexilo, 4-Metoxitetrahidropirano, 4-metoxitetrahidrotiopirano, S,S-Dióxido de 4-metoxitetrahidrotiopirano, 1-[(2-Cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1,4-Dioxan-2-ilo, Tetrahidrofuranilo, Tetrahidrotiofuranilo, 2,3,3a,4,5,6,7,7a,Octahidro,7,8,8-trimetil-4,7-Metanobenzofurano-2-il));
- 55 • Éteres de Etilo Sustituidos (1-Etoxietilo,1-(2-Cloroetroxi)etilo, 1-Metil-1-metoxietilo, 1-Metil-1-Benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 2-2,2,2-Tricloroetilo, 2-Trimetilsililetilo, 2-(fenilselenil)etilo,
- 60 • p-Clorofenilo, p-Metoxifenilo, 2,4-Dinitrofenilo, Bencilo);
- Éteres de Bencilo Sustituidos (p-Metoxibencilo, 3,4-Dimetoxibencilo, o-Nitrobencilo, p-Nitrobencilo, p-Halobencilo, 2,6-Diclorobencilo, p-Cianobencilo, p-Fenilbencilo, 2- y 4-Picolilo, N-Oxido de 3-Metil-2-picolilo, Difenilmetilo, p,p'-Dinitrobenzohidrido, 5-Dibenzosuberilo, Trifenilmetilo, α-Naftildifenilmetilo, p-metoxifenildifenilmetilo, Di(p-metoxifenil)fenilmetilo, Tri(p-metoxifenil)metilo, 4-(4'-Bromofenacilo)fenildifenilmetilo, 4,4',4''-Tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4',4''-Tris(levuliniloxifenil)metilo, 4,4',4''-Tris(benzoiloxifenil)metilo, 3-(Imidazol-1-ilmetil)bis(4',4''-dimetoxifenil)metilo, 1,1-Bis(4-
- 65

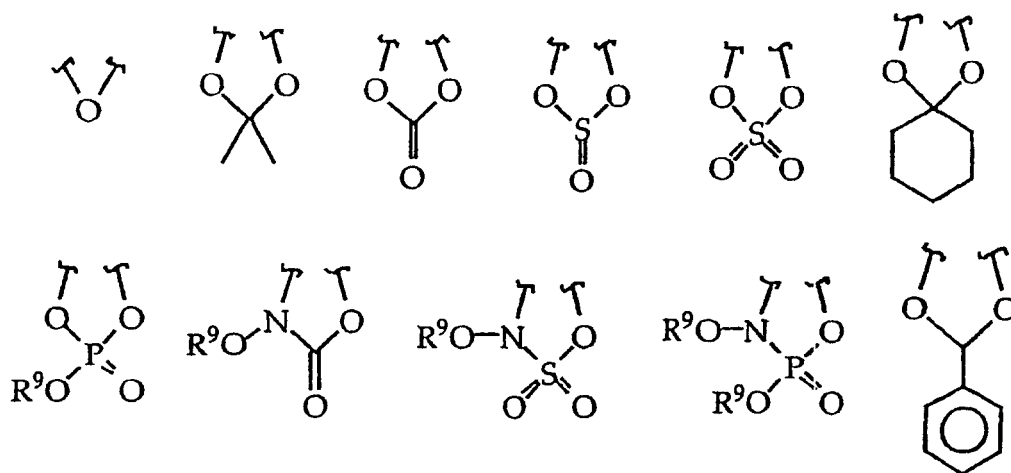
metoxifenil(-1'-pirenilmetilo, 9-Antrilo, 9-(9-Fenil)xantenilo, 9-(9-Fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-Benzoditio-
lan-2-ilo, S,S-Dióxido de benzisotiazolilo);

- Éteres de Sililo (Trimetilsililo, Trietilsililo, Triisopropilsililo, Dimetilisopropilsililo, Dietilisopropilsililo, Dimetiltexilsililo, t-Butildimetilsililo, t-Butildifenilsililo, Triubencilsililo, Tri-p-xililsililo, Trifenilsililo, Di-
fenilmetilsililo, t-Butilmetoxifenilsilil);
- Ésteres (Formiato, Benzoilformiato, Acetato, Cloroacetato, Sixloeoacetato, Tricloroacetato, Trifluoroace-
tato, Metoxiacetato, Trifenilmetoxiacetato, Fenoxiacetato, p-Clorofenoxiacetato, p-poli-Fenilacetato, 3-Fen-
ilpropionato, 4-Oxopentanoato(Levulinato), 4,4-(Etilenditio)pentanoato, Pivaloato, Adamantoato, Croto-
nato, 4-Metoxicrotonato Benzoato, p-Fenilbenzoato, 2,4,6-Trimetilbenzoato (Mesitoato));
- Carbonatos (Metilo, 9-Fluoreniometilo, Etilo, 2,2,2-Tricloroetilo, 2-(Trimetilsilil)etilo, 2-(Fenilsulfonil)eti-
lo, 2-(Trifenilfosfonio)etilo, Isobutilo, Vinilo, Alilo, p-Nitrofenilo, Bencilo, p-Metoxibencilo, 3,4-Dimeto-
xibencilo, o-Nitrobencilo, p-Nitrobencilo, S-Bencil Tiocarbonato, 4-Etoxi-1-naftol, Metilditiocarbonato);
- Grupos con desdoblamiento Asistido (2-Yodobenzoato, 4-azidobutirato, 4-Nitro-4-metilpentanoato, o-(di-
bromometil)benzoato, 2-Formilbencensulfonato, 2-(Metiltiometoxi)etil Carbonato, 4-(Metiltiometoxi)bu-
tirato, 2-(metiltiometoximetil)benzoato); Ésteres Misceláneos (2,6-Dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-Di-
cloro-4-(1,1,3,3, tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4-Bis(1,1-dimetilpropil)fenoxiacetato, Clorodifenilaceta-
to, Isobutirato, Monosuccinato, E-2-Metil-2-butenato (tigloato), o-(metoxicarbonil)benzoato, p-poli-Ben-
zoato, α -Naftoato, Nitrato, Alquilo, N,N,N',N'-Tetrametilfosforodiamidato, N-Fenilcarbamato, Borato, Di-
metilfosfinotioilo, 2,4-Dinitrofenilsulfenato); y
- Sulfonatos (Sulfato, Metanosulfonato (Mesilato), Bencilsulfonato, Tosilato).

Los grupos protectores típicos de 1,2-diol (así, generalmente donde se toman los grupos OH junto con la fun-
cionalidad protegida) se describen en Green en las páginas 118-142 e incluyen acetales y cetales cíclicos (Metileno,
Etilideno, 1-t-Butiletilideno, 1-Feniletilideno, (4-Metosifenil) etileno, 2,2,2-Tricloroetilideno, Acetonido (Isopropili-
deno), Ciclopentilideno, Ciclohexilideno, Cicloheptilideno, Bencilideno, p-Metoxibencilideno, 2,4-Dimetoxibencili-
deno, 3,4-Dimetoxibencilideno, 2-Nitrobencilideno); Ésteres Orto Cíclicos (Metoximetileno, Etoximetileno, Di-
metoximetileno, 1-Metoxietilideno, 1-Etoxietilideno, 1,2-Dimetoxietilideno, α -Metoxibencilideno, derivados de 1-(N,N-
Dimetilamino)etilideno, derivados de α -(N,N-Dimetilamino)bencilideno, 2-Oxaciclopentilideno); derivados de Sili-
lo (Grupo Di-t-butilosilileno, 1,3-(1,1,3,3,-Tetraisopropildisiloxanilideno), y Tetra-t-butoxidisiloxano-1,3,diilideno),
Carbonatos Cíclicos, Boronatos Cíclicos, Etil Boronato y Fenil Boronato.

Más típicamente, los grupos protectores 1,2-diol incluyen aquellos que se muestran en la Tabla B, todavía más
típicamente epóxidos, acetonidos, cetales cíclicos y acetales de arilo.

TABLA B



en donde R⁹ es alquilo C₁-C₆.

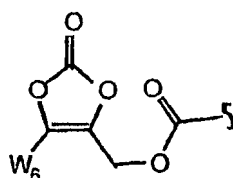
Grupos protectores amino

Otro conjunto de grupos protectores incluye cualquiera de los grupos protectores amino típicos descritos por Greene en las páginas 315-385. Incluyen:

- Carbamatos: (metilo y etilo, 9-fluorenilmetilo, 9(2-sulfo)fluorenilmetilo, 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo, 2,7-di-t-butil-[9(10,10-dioxo-10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metilo, 4-metoxifenacil);
- Etilo sustituido: (2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-feniletilo, 1-(1-adamantil)-1-metiletilo, 1,1-dimetil-2-haloetilo, 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo, 1-metil-1-(4-bifenilil)etilo, 1-(3,5-di-t-bilfenil)-1-metiletilo, 2-(2'- y 4'-piridil)etilo, 2-(N,N-diciclohexilcarboxamido)etilo, t-butilo, 1-adamantilo, vinilo, alilo, 1-isopropilalilo, cinamilo, 4-nitrocinaamilo, 8-quinolilo, N-hidroxipiperidinilo alquiditio, bencilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, p-bromobencilo, p-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 4-metilsulfinilbencilo, 9-antrilmetilo, difenilmetilo);
- Grupos con desdoblamiento asistido: (2-metiltioetilo, 2-metilsulfoneietilo, 2-(p-toluensulfoni)etilo, [2-(1,3-ditianil)]metilo, 4-metiltiofenilo, 2,4-dimetiltiofenilo, 2-fosfonioetilo, 2-trifenilfosfonioisopropilo, 1,1-dimetil-2-cianoetilo, m-cloro-p-aciloxibencilo, p-(dihidroxiboril)bencilo, 5-benzisoxazolilmetilo, 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilo);
- Grupos capaces de desdoblamiento fotolítica: (m-nitrofenilo, 3,5-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, 3,4-dimetoxi-6-nitrobencilo, fenil(o-nitrofenil)metil); Derivados tipo Urea (fenotiazinil-(10)-carbonilo, N'-p-toluensulfonilaminocarbonilo, N'-fenilaminotiocarbonil);
- Carbamatos misceláneos: (t-amilo, S-benciltiocarbamato, p-cianobencilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclo-pentilo, ciclopropilmetilo, p-deciloxibencilo, diisopropilmetilo, 2,2-dimetoxycarbonilvinilo, o-(N,N-dimetilcarboximido)bencilo, 1,1-dimetil-3-(N,N-dimetilcarboxamido)propilo, 1,1-dimetilpropinilo, di(2piridil)metilo, 2-furanilmetilo, 2-yodoetilo, Isobornilo, Isobutilo, Isonicotinilo, p-(p'-Metoxifenilazo)bencilo, 1-metilciclobutilo, 1-metilciclobhexilo, 1-metil-1-ciclopropilmetilo, 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil)etilo, 1-metil-1-(P-fenilazofenil)etilo, 1-metil-1-feniletilo, 1-metil-1-(4-piridil)etilo, fenilo, p-(fenilazo)bencilo, 2,4,6-tri-t-butilfenilo, 4-(trimetilamonio)bencilo, 2,4,6-trimetilbencil);
- Amidas: (N-formilo, N-acetilo, N-cloroacetilo, N-tricloroacetilo, N-trifluoroacetilo, N-fenilacetilo, N-3-fenilpropionilo, N-picolinoilo, N-3-piridilcarboxamida, N-benzoilfenilalanilo, N-benzoilo, N-p-fenilbenzoilo);
- Amidas con desdoblamiento asistido: (N-o-nitrofenilacetilo, N-o-nitrofenoxiacetilo, N-acetoacetilo, (N'-ditiobenciloxsicarbonilamino)acetilo, N-3-(p-hidroxifenil)propionilo, N-3-(o-nitrofenil)propionilo, N-2-metil-2-(o-nitrofenoxi)propionilo, N-2-metil-2-(o-fenilazofenoxi)propionilo, N-4-clorobutirilo, N-3-metil-3-nitrobutirilo, N-o-nitrocinnamoilo, N-acetilmetionina, N-o-nitrobenzoilo, N-o-(benzoiloximetil)benzoilo, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona);
- Derivados de imida cíclicos: (N-ftalimida, N-ditiasuccinoilo, N-2,3-difenilmaleoilo, N-2,5-dimetilpirrolilo, aducto de N-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano, 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona substituida con 5, 1,2-dibencil-1,3-5-triazaciclohexan-2-ona substituida con 5, 3,5-dinitro-4-piridonil substituido con 1);
- N-alquil y N-Aril Aminas: (N-metilo, N-alilo, N-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilo, N-3-acetoxipropilo, N-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirrolin-3-il), sales de amonio cuaternario, N-bencilo, N-di(4-metoxifenil)metilo, N-5-dibenzosuberilo, N-trifenilmetilo, N-(4-metoxifenilo)difenilmetilo, N-9-fenilfluorenilo, N-2,7-dicloro-9-fluorenilmetileno, N-ferrocenilmetilo, N-óxido de N-2-picolilamina);
- Derivados de imina: (N-1,1-dimetiltiometileno, N-bencilideno, N-p-metoxibencilideno, N-difenilmetileno, N-[(2-piridil)mesitil]metileno, N,(N',N'-dimetilaminometileno, N,N'-isopropilideno, N-p-nitrobencilideno, N-salicilideno, N-5-clorosalicilideno, N-(5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetileno, N-ciclohexilideno);
- Derivados de enamina: (N-(5,5-dimetil-3-oxo-1-ciclohexenilo));
- Derivados de N-Metales (derivados de B-borano, derivados del ácido N-difenilborínico, N-[fenil(pentacarbonilcrominio- o -tungsteno)]carbonilo, N-cobre o N-zinc quelado);
- Derivados de N-N: (N-nitro, N-nitroso, N-óxido);
- Derivados de N-P: (N-difenilfosfinilo, N-dimetiltiofosfinilo, n-difeniltiofosfinilo, N-dialquil fosforilo, N-dibencil fosforilo, N-difenil fosforilo);
- Derivados de N-Si, Derivados de N-S y derivados de N-Sulfenilo: (N-bencensulfenilo, N-o-nitrobencensulfenilo, N-2,4-dinitrobencensulfenilo, N-pentaclorobencensulfenilo, N-3-nitropiridinsulfenilo); y deriva-

dos de N-sulfonilo (N-p-toluyensulfonilo, N-bencensulfonilo, N-2,3,6-trimetil-4-metoxibencensulfonilo, N-2,4,6-trimetoxibencensulfonilo, N-2,6-dimetil-4-metoxibencensulfonilo, N-pentametilbencensulfonilo, N-2,3,5,6-tetrametil-4-metoxibencensulfonilo, N-4-metoxibencensulfonilo, N-2,4,6-trimetilbencensulfonilo, N-2,6-dimetoxi-4-metilbencensulfonilo, N-2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo, N-metanosulfonilo, N- β -trimetilsilietansulfonilo, N-9-antracensulfonilo, N-4-(4',8'-dimetoxinaftilmetil)bencensulfonilo, B-bencilsulfonilo, N-trifluorometilsulfonilo, N-fenacilsulfonilo).

Los grupos amino protegidos incluyen carbamatos, amidas y amidinas, por ejemplo, -NHC(O)OR^1 , -NHC(O)R^1 o $\text{-N=CR}^1\text{N(R}^1)_2$. Otro grupo protector, también es útil como un profármaco para el amino o $\text{-NH(R}^5)$, es:



Ver por ejemplo, Alexander, J. y col. (1996) J. Med. Chem. 39: 480-486.

Grupos protectores de aminoácido y polipéptido y conjugados

Un grupo protegido de un aminoácido y polipéptido de un compuesto de la invención tiene la estructura $\text{R}^{15}\text{NHCH(R}^{16})\text{C(O)-}$, en donde R^{15} es H, un residuo del aminoácido o polipéptido, o R^5 , y R^{16} es como se define a continuación.

R^{16} es alquilo inferior o alquilo inferior ($\text{C}_1\text{-C}_6$) sustituido con un amino, carboxilo, amida, éster carboxilo, hidroxilo, $\text{C}_6\text{-C}_7$, guanidinilo, imidazolilo, indolilo, sulfhidrilo, sulfóxido, y/o alquilfosfato. R^{16} también se toma junto con el aminoácido $\alpha\text{-N}$ para formar un residuo de prolina ($\text{R}^{16} = \text{-CH}_2\text{)-}$). Sin embargo, R^{16} es generalmente el grupo lateral de un aminoácido que se presenta naturalmente tal como H, -CH_3 , $\text{-CH(CH}_3)_2$, $\text{-CH}_2\text{-CH(CH}_3)_2$, $\text{-CHCH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-S-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{OH}$, -CH(OH)-CH_3 , $\text{-CH}_2\text{-SH}$, $\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{OH}$, $\text{-CH}_2\text{-CO-NH}_2$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-NH}_2$, $\text{-CH}_2\text{-COOH}$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$, $\text{-(CH}_2)_4\text{-NH}_2$ y $\text{-(CH}_2)_3\text{-NH-C(NH}_2)_2$. R^{16} también incluye 1-guanidinoprop-3-ilo, bencilo, 4-hidroxibencilo, imidazol-4-ilo, indol-3-ilo, metoxifenilo y etoxifenilo.

Otro conjunto de grupos protectores incluye el residuo de un compuesto que contiene amino, en particular un aminoácido, un polipéptido, un grupo protector, NHSO_2R , NHC(O)R , -N(R)_2 , NH_2 o -NH(R) (H), en donde por ejemplo, un ácido carboxílico se hace reaccionar, esto es, se acopla con la amina para formar una amida, es un C(O)NR_2 . Un ácido fosfónico puede hacerse reaccionar con la amina para formar un fosfonamido, como en $\text{-P(O)(OR)(NR}_2)$.

Los aminoácidos tienen la estructura $\text{R}^{17}\text{C(O)CH(R}^{16})\text{NH-}$ donde R^{17} es -OH , -OR , o un aminoácido o un residuo de polipéptido. Los aminoácidos con compuestos de bajo peso molecular, en el orden de menos de alrededor de 1000 PM y que contienen al menos un grupo amino o imino y al menos un grupo carboxilo. Generalmente, los aminoácidos se encontrarán en naturaleza, esto es, pueden detectarse en el material biológico tal como bacterias u otros microbios, plantas, animales o el hombre. Los aminoácidos apropiados típicamente son aminoácidos alfa, estos es, compuestos caracterizados por un átomo amino o imino de nitrógeno separado del átomo de carbono por un grupo carboxilo por un átomo de carbono alfa sustituido o no sustituido sencillo. De interés particular son los residuos hidrófobos tales como mono o dialquil o arilaminoácidos, cicloalquilaminoácidos y similares. Estos residuos contribuyen a la permeabilidad celular al incrementar el coeficiente de división del fármaco precursor. Típicamente, el residuo no contiene un sustituyente sulfhidrilo o guanidino.

Los residuos de aminoácidos que se presentan naturalmente son aquellos residuos encontrados naturalmente en las plantas, animales o microbios, especialmente proteínas de los mismos. Los polipéptidos más típicamente estarán compuestos sustancialmente de tales residuos de aminoácidos que se presentan naturalmente. Estos aminoácidos son glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, cistina, metionina, ácido glutámico, ácidos aspártico, lisina, hidroxilisina, arginina, histidina, fenilalanina, tirosina, triptófano, prolina, asparagina, glutamina e histidina. Adicionalmente, los aminoácidos no naturales, por ejemplo, valanina, fenilglicina y homocisteína también se incluyen. Los aminoácidos encontrados comúnmente que no codifican el gen también pueden usarse en la presente invención. Todos los aminoácidos usados en la presente invención pueden ser el isómero óptico ya sea D o L. Además, otros péptidos miméticos también son útiles en la presente invención. Para una revisión general, ver Spatola, A.F., in Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins, B. Winstein, eds., Marcel Dekker, Nueva York, p. 267 (1983).

Cuando los grupos protectores son residuos de aminoácido sencillos o polipéptidos, estos opcionalmente son sustituidos en R^3 de sustituyentes A^1 , A^2 ó A^3 en la Fórmula I, o sustituidos en R_3 de sustituyentes A_1 , A_2 ó A_3 en la fórmula II. Estos conjugados se producen generalmente al formar una unión amida entre el grupo carboxilo del aminoácido (o aminoácido C terminal de un polipéptido por ejemplo). Alternativamente, los conjugados se forman entre R^3 (Fórmula I) o R_3 (Fórmula II) y un grupo amino de un aminoácido o polipéptido. Generalmente, sólo uno de cualquier sitio en

el compuesto tipo fármaco del andamiaje se amida con un aminoácido como se describe en el presente documento, no obstante que está dentro del alcance de la invención introducir aminoácidos en más de un sitio permitido. Usualmente, el grupo carboxilo de R³ se amida con un aminoácido. En general, el grupo α -carboxilo del aminoácido o el grupo amino o carboxilo terminal del polipéptido se unen al andamiaje, funcionalidades precursoras. Los grupos carboxilo o amino en las cadenas laterales de aminoácido generalmente pueden formarse para generar las uniones amida o estos grupos pueden necesitarse para protegerse durante la síntesis de los conjugados como se describe después abajo.

Con respecto a las cadenas laterales que contienen carboxilo de aminoácidos o polipéptidos, se entenderá que el grupo carboxilo opcionalmente se bloqueará, por ejemplo, R¹, esterificado con R⁵ o amidado. Similarmente, las cadenas laterales amino R¹⁶ opcionalmente se bloquearán con R¹ o se sustituirán con R⁵.

Tales uniones éster o amida con grupos amino o carboxilo de cadena lateral, tipo los ésteres o amidas con la molécula precursora, opcionalmente son hidrolizables *in vivo* o *in vitro* bajo condiciones ácidas (pH <3) o básicas (pH >10). Alternativamente, son sustancialmente estables en el tracto gastrointestinal de humanos, pero se hidrolizan enzimáticamente en la sangre o en ambientes intracelulares. Los ésteres o aminoácidos o polipéptidos amidados también son útiles como intermedios para la preparación de la molécula precursora que contiene los grupos amino o carboxilo libres. El ácido o base libre del compuesto precursor, por ejemplo, se forma a partir de ésteres o aminoácidos o polipéptidos conjugados de esta invención por procedimientos de hidrólisis convencionales.

Cuando un residuo de aminoácido contiene uno o más centros quirales, cualesquiera de los racematos D, L, meso, treo o eritro (como sea apropiado), escalematos o mezclas de los mismos pueden usarse. En general, si los intermedios se hidrolizan no enzimáticamente (como será el caso en donde las amidas se usan como intermedios químicos para los ácidos libres o amidas libres), son útiles los isómeros D. Por otro lado, los isómeros L son más versátiles ya que pueden ser susceptibles a una hidrólisis tanto no enzimática como enzimática, y son más eficientemente transportados por sistemas de transporte de dipeptidilo aminoácido en el tracto gastrointestinal.

Los ejemplos de aminoácidos apropiados cuyos residuos son representados por R^x y R^y incluyen los siguientes:

Glicina;

Los ácidos aminopolicarboxílicos, por ejemplo, ácido aspártico, ácido β -hidroxiaspártico, ácido glutámico, ácido β -hidroxiglutamínico, ácido β -metilaspártico, ácido β -metilglutamínico, ácido β,β -dimetilaspártico, ácido γ -hidroxiglutamínico, ácido β,γ -dihidroxiglutamínico, ácido β -fenilglutamínico, ácido γ -metilenglutamínico, ácido 3-aminoadípico, ácido 2-aminopimélico, ácido 2-aminosubérico y ácido 2-aminosebácico;

Aminoácidos de amidas tales como glutamina y asparagina;

Poliamino- o ácidos polibásico-monocarboxílico tal como arginina, lisina, β -aminoalanina, γ -aminobutirina, ornitina, citrulina, homoarginina, homocitrulina, hidroxilisina, alohidroxilisina y ácido diaminobutírico;

Otros residuos de aminoácidos tales como histidina;

Ácidos diaminodicarboxílico tal como el ácido α,α' -diaminosuccínico, ácidos α,α' -diaminoglutárico, ácido α,α' -diaminoadípico, ácidos α,α' -diaminopimélico, ácido α,α' -diamino- β -hidroxipimélico, ácido α,α' -diaminosubérico, ácido α,α' -diaminoazelaico, y ácido α,α' -diaminosebácico;

Iminoácidos tales como prolina, hidroxiprolina alohidroxiprolina, γ -metilprolina, ácido piperídico, ácido 5-hidroxipiperídico, y ácido azetidín-2-carboxílico;

un aminoácido mono- o di-alquil(típicamente C₁-C₈ ramificado o normal) tal como alanina, valina, leucina, alilglicina, bugtirina, norvalina, norleucina, heptilina, α -metilserina, ácido α -amino- α -metil- γ -hidroxivalérico, ácidos α -amino- α -metil- δ -hidroxivalérico, ácido α -amino- α -metil- ε -hidroxicaproico, isovalina, ácido α -metilglutamínico, ácido α -aminoisobutírico, ácido α -aminodietilacético, ácido α -aminodiisopropilacético, ácido α -aminodi-n-propilacético, ácido α -aminodiisobutilacético, ácido α -aminodi-n-butilacético, ácido α -aminoetilisopropilacético, ácido α -metilaspártico, ácido α -metilglutamínico, ácido 1-aminociclopropan-1-carboxílico, isoleucina, aloisoleucina, terc-leucina, β -metiltryptofan y ácido α -amino- β -etil- β -fenilpropiónico;

ácidos α -amino- β -hidroxil alifático tales como serina, β -hidroxileucina, β -hidroxinorleucina, β -hidroxinorvalina, y ácido α -amino- β -hidroxisteárico;

α -Amino, α -, γ , δ o ε -hidroxil ácidos tales como residuos de homoserina, δ -hidroxinorvalina, γ -hidroxinorvalina y ε -hidroxinorleucina; canavina y canalina; γ -hidroxiornitina;

los ácidos 2-hexosamínico tales como el ácido D-glucosamínico o ácido D-galactosamínico;

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

Otros residuos de aminoácidos que contienen azufre incluyen cisteína; homocistina, β -fenilmetionina, metionina, sulfóxido de S-alil-L-cisteína, 2-tiolhistidina, cistationina, y éster de tior de cisteína o homocisteína;

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

Aminoácidos sustituidos con α -Amino que incluye sarcosina (N-metilglicina), N-bencilglicina, N-metilalanina, N-bencilalanina, N-metilfenilalanina, N-bencilfenilalanina, N-metilvalina y N-bencilvalina; y

Aminoácidos α -hidroxilo y α -hidroxilo sustituidos que incluyen serina, treonina, alotreonina, fosfoserina y fosfotreonina.

Los polipéptidos son polímeros de aminoácidos en los cuales el grupo carboxilo de un monómero de aminoácido se une a un grupo amino o imino del siguiente monómero de aminoácido por una unión amida. Los polipéptidos incluyen dipéptidos, polipéptidos de bajo peso molecular (alrededor de 1500-5000 PM) y proteínas. Las proteínas contienen opcionalmente 3, 5, 10, 50, 75, 100 ó más residuos, y apropiadamente son sustancialmente homólogos de secuencia con proteínas humanas, animales, de plantas o microbios. Estas incluyen enzimas (por ejemplo, peroxidasa de hidrógeno) así como inmunógeno tales como KLH, o anticuerpos o proteínas de cualquier tipo contra las cuales uno puede erigir una respuesta inmune. La naturaleza e identidad del polipéptido puede variar ampliamente.

Los amidatos de polipéptido son útiles como inmunógenos para formular anticuerpos contra bien el polipéptido (si no es inmunogénico en el animal al cual se administra) o bien contra los epítopos en el resto del compuesto de esta invención.

Los anticuerpos capaces de unirse al compuesto no peptídico precursor se usan para separar el compuesto precursor de mezclas, por ejemplo, en el diagnóstico o fabricación del compuesto precursor. Los conjugados del compuesto precursor y el polipéptido generalmente son más inmunogénicos que el polipéptido en animales cercanamente homólogos, y por lo tanto hacen a los polipéptidos más inmunogénicos para facilitar levantar anticuerpos contra éste. En consecuencia, el polipéptido o proteína, puede ser inmunogénico en un animal típicamente usado para levantar anticuerpos, por ejemplo, conejo, ratón, caballo o rata. El polipéptido contiene opcionalmente un sitio de desdoblamiento de enzima peptidolítico en el péptido unido entre el primer y segundo residuos adyacentes al heteroátomo ácido. Tales sitios de desdoblamiento se flanquean por estructuras de desdoblamiento enzimáticas, por ejemplo, una secuencia particular de residuos reconocida por la enzima peptidolítica.

Las enzimas peptidolíticas para desdoblar los conjugados de polipéptido de esta invención son bien conocidas, y en particular incluyen carboxipeptidasas, que digieren polipéptidos al remover los residuos terminal C, y son específicos en muchos casos para secuencias C terminal particulares. Tales enzimas y sus requerimientos de sustrato en general son bien conocidos. Por ejemplo, un dipéptido (que tiene un par dado de residuos y una terminación carboxilo libre) se une covalentemente a través de su grupo α -amino a los átomos de fósforo o carbono de los compuestos en el presente documento. En ciertas realizaciones, el grupo fosfonato sustituido con un aminoácido o péptido se desdoblará por la enzima peptidolítica apropiada, llevando al carboxilo del residuo aminoácido próximo a un desdoblamiento autocatalíticamente de la unión de fosfoamidato.

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

Los residuos de tripéptido también son útiles como grupos protectores. Cuando el fosfonato se protege, la secuencia X^4 -pro- X^5 - (donde X^4 es cualquier residuo de aminoácido y X^5 es un residuo de aminoácido, un éster de carboxilo

de prolina, o hidrógeno) se desdoblará por carboxipeptidasa luminal para proporcionar X⁴ con un carboxilo libre, que de nuevo se espera que desdoble autocatalíticamente la unión fosfoamidato. El grupo carboxi de X⁵ se esterifica opcionalmente con bencilo.

5 Las especies de dipéptido o tripéptido pueden seleccionarse en base de las propiedades de transportes conocidas y/o susceptibilidad a peptidasas que pueden afectar el transporte a la mucosa intestinal u otros tipos de células. Los dipéptidos o tripéptidos carecen de un grupo α -amino son sustratos de transporte para el transportador péptido en-

10 contrado en la membrana limitante de cepillo de las células de mucosa intestinal (Bai, J. P. F., (1992) Pharm Res. 9: 969-978. Los péptidos competentes de transportes pueden de esta manera usarse para aumentar la biodisponibilidad de los compuestos de amidato. Los dipéptidos o tripéptidos que tienen uno o más aminoácidos en la configuración D pueden ser compatibles con el transporte péptido. Los aminoácidos en la configuración D pueden usarse para reducir la susceptibilidad de un di o tripéptido a la hidrólisis por proteasas comunes a la frontera de cepillo, tal como aminopep-

15 tidasa N. Además, los di o tripéptidos alternativamente se seleccionan con base a su resistencia relativa a la hidrólisis por las proteasas encontradas en el lumen del intestino. Por ejemplo, los tripéptido o polipéptidos que carecen de asp y/o glu son sustratos pobres para aminopeptidasa A, los di o tripéptidos que carecen de residuos de aminoácido en la terminal lateral N de los aminoácidos hidrófobos (Leu, Tyr, Phe, Val, Trp) son sustratos pobres para la endopeptidasa, y los péptidos que carecen del residuo pro en la penúltima posición en la terminación carboxilo libre son sustratos pobres para la carboxipeptidasa P. También pueden aplicarse consideraciones similares a la selección de péptidos que son ya sea relativamente resistente o relativamente susceptibles a la hidrólisis por peptidasa citosólica, renal, hepática,

20 de suero u otras. Tales amidatos de polipéptido pobremente desdoblados son inmunógenos o son útiles para unirse a las proteínas con objeto de preparar inmunógenos.

Análogos de fosfonato de experimentos conocidos o fármacos inhibidores de la proteasa aprobados

25 Los fármacos inhibidores de la proteasa aprobados o experimentales conocidos que pueden derivarse de conformidad con la presente invención deberían contener al menos un grupo capaz de enlazarse, esto es, unir el átomo de fósforo en el resto de fosfonato. Los derivados de fosfonato de las fórmulas I-VI pueden desdoblar *in vivo* en etapas después de que alcanzan el sitio deseado de acción, esto es, dentro de una célula. Un mecanismo de acción dentro de la célula puede ocasionar un primer desdoblamiento, por ejemplo, por esterasa, para proporcionar un intermedio

30 "asegurado" negativamente cargado. El desdoblamiento del éster terminal agrupado en las fórmulas I-VI proporciona de esta manera el intermedio inestable que libera un intermedio "asegurado" negativamente cargado.

Después de pasar dentro de la célula, el desdoblamiento o modificación enzimática intracelular del compuesto profármaco de fosfonato puede resultar en una acumulación intracelular del compuesto desdoblado o modificado por un mecanismo de "atrape". El compuesto desdoblado o modificado puede entonces "asegurarse" la célula, esto es,

35 acumularse en la célula por un cambio importante en la carga, polaridad, u otro cambio de propiedad física que reduce la relación a la cual el compuesto desdoblado o modificado puede salirse de la célula, con relación a la velocidad a la cual se introduce como el profármaco de fosfonato. Otros mecanismos por los cuales se realiza un efecto terapéutico pueden ser operativos. Las enzimas que son capaces de un mecanismo de activación enzimático con los compuestos de profármaco de fosfonato de la invención incluyen, pero no se limitan a, amidasas, esterasa, enzimas de microbio, fosfolipasas, colinesterasa, y fosfatasa.

40

En instancias seleccionadas en las cuales el fármaco es del tipo nucleósido tal como el caso de zidovudina y numerosos otras agentes antiretrovirales, se conoce que el fármaco se activa *in vivo* por fosforilación. Tal activación

45 puede presentarse en el sistema actual por conversión enzimática del intermedio "asegurado" con fosfonocinasa para el difosfato de fosfonato activado y/o por fosforilación del fármaco por sí mismo después de liberarse del intermedio "asegurado" como se describe arriba. En cualquier caso, el fármaco de tipo nucleósido original se convertirá, por medio de los derivados de esta invención, a las especies fosforiladas activas.

50 De lo anterior, será evidente que muchos fármacos inhibidores de la proteasa de VIH conocidos aprobados diferentemente estructurales y experimentales pueden derivarse de conformidad con la presente invención. Varios de tales fármacos se mencionan en el presente documento específicamente. Sin embargo, se debería entender que la discusión de familias de fármacos y sus miembros específicos para la derivación de conformidad con esta invención no pretende ser exhaustiva, sino meramente ilustrativa.

55

Como otro ejemplo, cuando el fármaco seleccionado contiene múltiples funciones hidroxilo reactivas, una mezcla de intermedios y productos finales puede nuevamente obtenerse. En el caso inusual en el cual todos los grupos hidroxilo son aproximadamente igualmente reactivos, no se espera que sea un producto predominante, sencillo, ya que cada producto monosustituido se obtendrá en aproximadamente por cantidades iguales, mientras que una cantidad menor

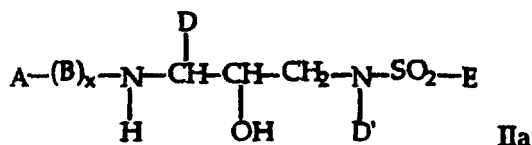
60 de producto múltiple sustituido también resultará. Hablando generalmente, sin embargo, uno de los grupos hidroxilo será más susceptible a la sustitución que los otros, por ejemplo, un hidroxilo primario será más reactivo que un hidroxilo secundario, un hidroxilo no obstaculizado será más reactivo que uno obstaculizado. En consecuencia, el producto principal será uno monosustituido en el cual el hidroxilo más reactivo se ha derivatizado mientras que otros productos monosustituidos y multisustituidos pueden obtenerse como productos menores.

65

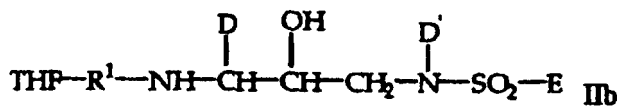
Los compuestos de la fórmulas I a IV que tienen un núcleo 2-hidroxi-1,3-amino-propilamida o 2-hidroxi-1,3-amino-propilaminosulfona incluyen inhibidores de proteasa de fosfonato de tipo Amprenavir (AMLPPi). Los compuestos de la invención incluyen análogos de fosfonato de otros compuestos PI conocidos con un núcleo 2-hidroxi-3-amido-

propilamida o 2-hidroxi-3-amido-propilaminosulfona los cuales pueden ser identificados como Droxinavir, Telinavir, Iddb51 (Searle); Ph4556 (documento WO 95/29922); PH5145 (documento WO 96/31527); DPC-681, DPC-684 (Du Pont); VB-11328 (Vertex); TMC-114 (Tibotech/Johnson & Johnson). Los compuestos incluyen también análogos de fosfonato de fosamprenavir en donde el 2-hidroxi está fosforilado, esto es, que tiene un núcleo 2-fosfato-1,3-amino-propilaminosulfona (Patente de los Estados Unidos N°. 6.436.989).

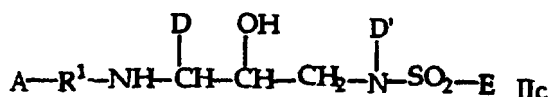
Las realizaciones de la invención también incluyen los siguientes análogos de fosfonato representados como las fórmulas IIa-IIg:



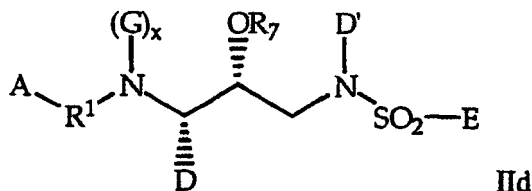
descrita como "(I)" en: documento WO94/05639 (concedido el 17 de Marzo de 1994) en la página 4, línea 15, a la página 6, línea 27, página 15, línea 21, a la página 17, línea 33, y reivindicación 1; Patente de los Estados Unidos N°. 5.585.397 (concedido el 17 de Diciembre de 1996) en la columna 2, línea 45, a la columna 3, línea 53, y columna 8, línea 1, a la columna 9, línea 12; Patente de los Estados Unidos N°. 5.793.701 (concedido el 21 de Julio de 1998) en la columna 2, línea 43, a la columna 3, línea 64, columna 8, línea 13, a la columna 9, línea 33, y Reivindicación 1; Patente de los Estados Unidos N°. 5.856.353 (concedida el 5 de Enero de 1999) en la columna 2, línea 45, a la columna 3, línea 65, columna 8, línea 14, a la columna 9, línea 37, y Reivindicación 1; Patente de los Estados Unidos N°. 5.977.137 (concedida el 2 de Noviembre de 1999) en la columna 2, línea 43, a la columna 6, línea 68, columna 8, línea 15, a la columna 9, línea 38, y Reivindicación 1; y Patente de los Estados Unidos N°. 6.004.957 (concedida el 21 de Diciembre 1999) en la columna 2, línea 47, a la columna 4, línea 3, columna 8, línea 18, a la columna 9, línea 41, y Reivindicación 1.



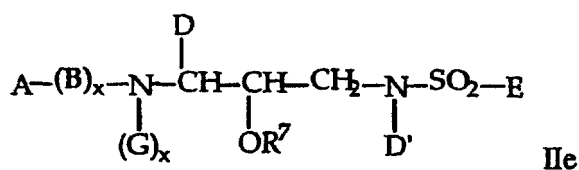
descrita como "(I)" en: documento WO 96/33184 (concedido el 24 de Octubre 1996) en la página 4, línea 19, a la página 6, línea 5, página 17, línea 11, a la página 19, línea 31, y Reivindicación 1; y Patente de los Estados Unidos No 5.723.490 (concedida el 3 de Marzo 1998) en la columna 2, línea 49, a la columna 3, línea 39, columna 8, línea 66, a la columna 10, línea 36, y Reivindicación 1.



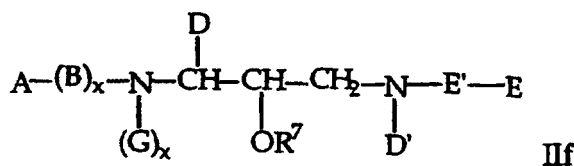
descrita como "(I)" en: documento WO 96/33187 (publicado el 24 de Octubre de 1996) en la página 4, línea 23, a la página 6, línea 18, página 18, línea 8, a la página 21, línea 18, y Reivindicaciones 1 y 6; Patente de los Estados Unidos N°. 5.691.372 (concedida el 25 de Noviembre de 1997) en la columna 2, línea 43, a la columna 3, línea 47, columna 9, línea 21, a la columna 11, línea 5, y Reivindicaciones 1 y 5; y Patente de los Estados Unidos N°. 5.990.155 (concedida el 23 de Noviembre de 1999) en la columna 2, línea 46, a la columna 3, línea 55, columna 9, línea 25, a la columna 11, línea 13, y Reivindicaciones 1 y 3.



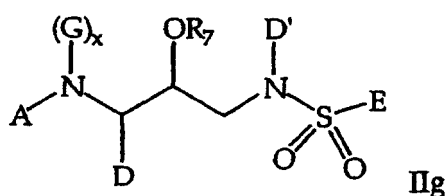
descrita como "(I)" en: documento WO 99/33793 (publicado el 8 de julio de 1999) en la página 4, línea 1, a la página 7, línea 29, página 17, línea 1, a la página 20, línea 33, y Reivindicación 1.



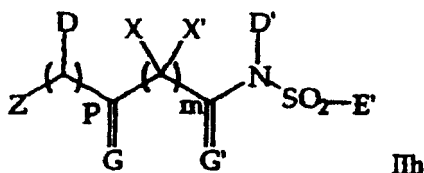
descrita como "(I)" en: documento WO 99/33815 (publicado el 8 de julio de 1999) en la página 4, línea 1, a la página 7, línea 19, página 12, línea 18, a la página 16, línea 7, y Reivindicación 1; y documento WO 99/65870 (publicado el 23 de Diciembre de 1999) en la página 4, línea 7, a la página 8, línea 4, página 12, línea 7, a la página 16, línea 4, y Reivindicación 1.



descrita como "(I)" en: documento WO 00/47551 (publicado el 17 de Agosto de 2000) en la página 4, línea 10, a la página 8, línea 29, página 13, línea 14, a la página 17, línea 32, y Reivindicación 1.



descrita como "(I)" en: documento WO 00/76961 (publicado el 21 de diciembre de 2000) en la página 5, línea 1, a la página 10, línea 24, página 14, línea 28, a la página 20, línea 21, y Reivindicación 1.



descrita como "(I)" en: documento WO 99/33792 (publicado el 8 de julio de 1999) en la página 4, línea 5, a la página 7, línea 35, página 17, línea 10, a la página 21, línea 6 y Reivindicación 1; documento WO 95/24385 (concedida el 14 de Septiembre de 1995) en la página 4, línea 24, a la página 7, línea 14, página 16, línea 20, a la página 19, línea 8, y Reivindicaciones 1 y 29; y Patente de los Estados Unidos N°. 6.127.372 (concedida el 3 de Octubre 2000) en la columna 2, línea 58, a la columna 4, línea 28, columna 8, línea 66, a la columna 10, línea 37, y Reivindicación 1.

Estereoisómeros

Los compuestos de la invención, pueden tener centros quirales, por ejemplo, carbón quiral o átomos de fósforo. Los compuestos de la invención así incluyen mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, incluyendo enantiómeros, diastereómeros, y atropisómeros. Además, los compuestos de la invención incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualesquiera o todos los átomos quirales asimétricos. En otras palabras, los centros quirales aparentes de las representaciones se proporcionan como isómeros quirales o mezclas racémicas. Ambas mezclas racémicas y distereoméricas, además de los isómeros ópticos individuales aislados o sinterizados, sustancialmente libres de sus precursores enantioméricos o diastereoméricos, están todos dentro del alcance de la invención. Las mezclas racémicas son separadas en sus isómeros puros ópticos sustancialmente individuales a través de técnicas bien conocidas tales como, por ejemplo, la separación de sales diastereoméricas formadas con complementos activos ópticos, por ejemplo, ácidos o bases seguidos por conversión inversa a las sustancias activas ópticas. En la mayoría de los ejemplos, el isómero óptico deseado es sintetizado por medio de reacciones estereoespecíficas, empezando con el estereoisómero apropiado del material de inicio deseado.

Los compuestos de la invención también pueden existir como isómeros tautoméricos en ciertos casos. A pesar de que solamente una estructura de resonancia deslocalizada puede representarse, todas las formas son contempladas

dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, los tautómeros ene-amina puede existir para sistemas de purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina, y tetrazol y todas sus formas tautoméricas posibles están dentro del alcance de la invención.

5 *Sales e Hidratos*

Las composiciones de esta invención opcionalmente comprenden sales de los compuestos de la presente, especialmente sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables que contienen, por ejemplo, Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{+2} y Mg^{+2} . Tales sales pueden incluir aquellos derivados por combinación de cationes apropiados tales como iones de metal alcalino y alcalinotérreo o amonio e iones de amonio cuaternario con un resto de anión ácido, comúnmente un ácido carboxílico. Las sales monovalentes son preferidas si se desea una sal soluble en agua.

Las sales de metal típicamente son preparadas por reacción de hidróxido de metal con un compuesto de esta invención. Ejemplos de sales de metal que son preparadas en esta forma son sales que contienen Li^+ , Na^+ , y K^+ . Una sal de metal menos soluble puede ser precipitada de la solución de una o más sales solubles por adición del compuesto de metal apropiado.

Además, las sales pueden ser formadas de la adición de ácido de ciertos ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, HCl , HBr , H_2SO_4 , H_3PO_4 o ácidos sulfónicos orgánicos, a centros básicos, comúnmente aminas, o a grupos ácidos. Finalmente, se entiende que las composiciones aquí comprenden compuestos de la invención en su forma no ionizada, así como híbrida, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en hidratos.

También incluidas dentro del alcance de esta invención están las sales de los compuestos precursores con uno o más aminoácidos. Cualquiera de los aminoácidos descritos arriba son apropiados, especialmente los aminoácidos que se presentan naturalmente encontrados como componentes de proteína, aunque el aminoácido típicamente es uno que lleva una cadena lateral con un grupo básico o ácido, por ejemplo, lisina, arginina o ácido glutámico, o un grupo neutral tal como glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina, o leucina.

Procedimientos de Inhibición de Proteasa VIH

Otro aspecto de la invención se relaciona a procedimientos de inhibición de la actividad de la proteasa de VIH que comprende la etapa de tratamiento de una muestra que se sospecha que contiene VIH con una composición de la invención.

Las composiciones de la invención pueden actuar como inhibidores de proteasa de VIH, con intermedios para tales inhibidores o tienen otras utilidades como se describe abajo. Los inhibidores se enlazarán a lugares en la superficie o en una cavidad de la proteasa de VIH que tiene una geometría única para proteasa de VIH. Las composiciones que enlazan la proteasa de VIH pueden enlazarse con grados variantes de reversibilidad. Aquellos compuestos que se enlazan sustancialmente de manera irreversible son candidatos ideales para usarse en este procedimiento de la invención. Una vez etiquetadas, las composiciones enlazadas sustancialmente de manera irreversible son usadas como sondas para la detección de proteasa de VIH. En consecuencia, la invención se refiere a procedimientos de detección de proteasa de VIH en una muestra que se sospecha que contiene proteasa de VIH que comprende las etapas de: tratamiento de una muestra que se sospecha que contiene proteasa de VIH con una composición que comprende un compuesto de la invención enlazada a una etiqueta; y observar el efecto de la muestra en la actividad de la etiqueta. Las etiquetas apropiadas son bien conocidas en el campo de diagnósticos e incluyen radicales libres estables, fluoróforos, radioisótopos, enzimas, grupos quimioluminiscentes y cromógenos. Los compuestos de la presente están etiquetados en modo convencional usando grupos funcionales tales como hidroxilo, carboxilo, sulfhidrilo o amino.

Dentro del contexto de la invención, las muestras que se sospechan que contienen proteasa de VIH incluyen materiales naturales o hechos por el hombre tales como organismos vivos; cultivos de tejidos o células; muestras biológicas tales como muestras de material biológico (sangre, suero, orina, fluido cerebroespinal, lágrimas, esputo, saliva, muestras de tejido y similares); las muestras de laboratorio; comida, agua o muestras de aire; las muestras de bioproducto tales como extractos de células, particularmente células recombinantes que sintetizan una glicoproteína deseada; y similares. Típicamente la muestra se sospecha que contiene un organismo el cual produce proteasa de VIH, frecuentemente un organismo patógeno tal como VIH. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio que incluye agua y mezclas de solvente orgánico/agua. Las mezclas incluyen organismos vivos tales como humanos, y materiales hechos por el hombre tales como cultivos de células.

La etapa de tratamiento de la invención comprende la adición de la composición de la invención a la muestra o esta comprende la adición de un precursor de la composición a la muestra. La etapa de adición comprende cualquier procedimiento de administración como se describió arriba.

Si se desea, la actividad de la proteasa de VIH después de la aplicación de la composición puede ser observada por cualquier procedimiento que incluye procedimientos directos e indirectos de detección de la actividad de la proteasa de VIH. Los procedimientos cuantitativos, cualitativos y semicuantitativos de determinación de la actividad de proteasa de VIH están todos contemplados. Típicamente es aplicado uno de los procedimientos de separación por exclusión descritos arriba, sin embargo, cualquier otro procedimiento tal como observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo también es aplicable.

Los organismos que contienen proteasa de VIH incluyen el virus de VIH. Los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento o profilaxis de infecciones de VIH en animales o en el hombre.

5 Sin embargo, en compuestos separados por exclusión capaces de inhibir los virus de inmunodeficiencia humana, deben mantenerse en la mente que los resultados de ensayos de enzimas no pueden ser correlacionados con ensayos de cultivo de células. Así, un ensayo basado en célula podría ser la herramienta primaria de separación por exclusión.

Separaciones por Exclusión para Inhibidores de Proteasa de VIH

10 Las composiciones de la invención son separadas por exclusión para la actividad inhibitoria contra proteasa de VIH por cualquiera de las técnicas convencionales para evaluación de la actividad de la enzima. Dentro del contexto de la invención, las composiciones típicamente son separadas por exclusión primero para la inhibición de la proteasa de VIH *in vitro* y las composiciones que muestran actividad inhibitoria luego son separadas por exclusión para actividad *in vivo*. Las composiciones que tiene K_i (constantes inhibitorias) *in vivo* de menos de alrededor de 5×10^{-6} M, 15 típicamente menos que alrededor de 1×10^{-7} M y preferiblemente menos que alrededor de 5×10^{-8} son preferidas para uso *in vivo*.

Las separaciones por exclusión *in vitro* útiles se han descrito en detalle y no serán elaboradas aquí. Sin embargo, los ejemplos describen ensayos *in vitro* apropiados.

Formulaciones Farmacéuticas

Los compuestos de esta invención son formulados con portadores y excipientes convencionales, los cuales serán seleccionados de acuerdo con la práctica ordinaria. Los comprimidos contendrán excipientes, agentes mejoradores 25 de flujo, rellenos, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas son preparadas en forma estéril, y cuando son proyectadas para suministro por otros diferentes a la administración oral generalmente serán isotónicas. Todas las formulaciones opcionalmente contendrán excipientes tales como aquellos establecidos en "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1996). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes de quelación tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrano, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones está en el rango desde aprox. de 3 a aprox. de 11, pero ordinariamente es aprox. de 7 30 a 10.

Aunque es posible que los ingredientes activos sean administrados solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones, para uso veterinario y para uso humano de la invención, comprenden 35 por lo menos un ingrediente activo, como se definió arriba, junto con uno o más portadores aceptables de los mismos y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. Los portadores deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación e inocuos fisiológicamente al recipiente del mismo.

Las formulaciones incluyen aquellas apropiadas para las rutas de administración precedentes. Las formulaciones 40 pueden convenientemente ser presentadas en unidad de dosis y pueden ser preparadas por cualquier de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia. Las técnicas y formulaciones generalmente son encontradas en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Los procedimientos incluyen la etapa de llevar en asociación el ingrediente activo con el portador el cual constituye uno o más ingredientes accesorios. En general las formulaciones son preparadas por llevado uniforme e íntimamente dentro de la asociación los ingredientes 45 activos con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones de la presente invención apropiadas para administración oral pueden ser presentadas como unidades discretas tales como cápsulas, cápsulas blandas o comprimidos que contienen cada una cantidad predeterminada 50 del ingrediente activo; como con polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo puede ser administrado como un bolo, electuario o pasta.

Un comprimido está hecho por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los 55 comprimidos comprimidos pueden ser preparadas por compresión en una máquina apropiada el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, preservativo, superficie activa o agente de dispersión. Los comprimidos moldeados pueden estar hechas por moldeo en una máquina apropiada de una mezcla de ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos opcionalmente pueden estar recubiertas o marcadas y opcionalmente son formuladas como 60 para proveer liberación lenta o controlada del ingrediente activo de éstas.

Para infecciones del ojo u otros tejidos externos por ejemplo boca y piel, las formulaciones son preferiblemente aplicadas como un ungüento externo o crema que contienen los ingredientes activos en una cantidad de, por ejemplo, 0,075 20% p/p (incluyendo ingredientes activos en un rango entre 0,1% y 20% en incrementos de 0,1% p/p tal como 65 0,6% p/p, 0,7 p/p, etc.), preferiblemente 0,2 a 15% p/p y más preferiblemente 0,5 a 10% p/p. Cuando son formulados en un ungüento, los ingredientes activos pueden ser empleados ya sea con un parafínico o una base de ungüento miscible en agua. Alternativamente, los ingredientes activos pueden ser formulados en una crema con una base de crema de aceite en agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos 30% p/p de un alcohol polihídrico, esto es, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tales como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (que incluye PEG 400) y mezclas de estos. Las formulaciones externas deseablemente pueden incluir un compuesto el cual mejora la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de mejoradores de penetración termal incluyen dimetil sulfóxido y análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede ser constituida de ingredientes conocidos en una manera conocida. Mientras la fase puede comprender meramente un emulsionante (conocido de otra manera como un emulgente), este comprende deseablemente una mezcla de por lo menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con ambos una grasa y un aceite. Preferiblemente, un emulsionante hidrófilo está incluido junto con un emulsionante lipofílico el cual actúa como un estabilizador. También es preferido incluir un aceite y una grasa. En conjunto, los emulsionantes con o sin estabilizadores forman la llamada cera de emulsificación, y la cera junto con el aceite y la grasa forman la llamada base de ungüento de emulsificación la cual forma la dispersa de aceite de las formulaciones de crema.

Los emolientes y estabilizadores de emulsión apropiados para uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol de cetostearilo, alcohol de bencilo, alcohol de miristilo, mono estearato de gliceril sodio y sulfato de lauril sodio.

La selección de aceites o grasas apropiadas para la formulación está basada en alcance de las propiedades cosméticas deseadas. La crema preferiblemente debe ser un producto no grasoso, que no manche y lavable con consistencia apropiada para evitar que se escape de tubos u otros contenedores. Los ésteres de alquilo mono o dibásicos de cadena recta o ramificada tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocidos como Crodamol CAP pueden usarse, los últimos tres siendo ésteres preferidos. Estos pueden ser usados solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, son usados los lípidos de punto de fusión alto tales como parafina suave blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden una combinación de acuerdo con la invención junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables o excipientes y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma apropiada para el procedimiento proyectado de administración. Cuando son usadas para uso oral, por ejemplo, pueden ser preparados comprimidos, trocitos, pastillas, suspensiones acuosas o oleosas, polvos o gránulos dispensables, emulsiones, cápsulas duras o suaves, jarabes o elixires. Las composiciones proyectadas para uso oral pueden ser preparadas de acuerdo con cualquier procedimiento conocido por la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y las composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes edulcorantes, agentes de saborización, agentes de coloración y agentes conservadores, con el propósito de proveer una preparación sabrosa. Los comprimidos que contienen el ingrediente activo en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico los cuales son apropiados para la fabricación de comprimidos son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluentes inertes, tales como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, fosfato de calcio o sodio; agentes de granulación y desintegración, tales como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o acacia; y agentes de lubricación tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser no recubiertas o pueden ser recubiertas por técnicas conocidas que incluyen microencapsulación para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y por lo tanto proporcionan una acción sostenida durante un período prolongado. Por ejemplo, puede ser usado un material de retraso de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

Las formulaciones de uso oral también pueden ser presentadas como cápsulas de gelatina duras donde el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina suaves en donde el ingrediente activo es mezclado con agua o un medio aceitoso, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos en mezcla con excipientes apropiados para la fabricación de suspensiones acuosas. Los excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, metilcelulosa de hidroxipropilo, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia, y agentes de dispersión o humidificación tales como un fosfaturio que se presenta naturalmente (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitan). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como etilo o n-propilo p-hidroxibenzoato, uno o más agentes de coloración, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas pueden ser formuladas por suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de ajonjolí o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol

de cetilo. Los agentes edulcorantes, tales como aquellos establecidos arriba, y agentes saborizantes pueden ser agregados para proveer una presentación oral sabrosa. Estas combinaciones pueden ser conservadas por la adición de un antioxidantes tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables de la invención apropiados para la preparación de una suspensión acuosa por adición de agua proveen el ingrediente activo en la mezcla con un agente de dispersión o humectante, un agente de suspensión, y uno o más conservadores. Los agentes de dispersión o humidificación y los agentes de suspensión apropiados son ejemplificados por aquellos desglosados arriba. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal tal como aceite de olivo o aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsificantes apropiados incluyen gomas que se presentan naturalmente, tal como goma de acacia y goma de tragacanto, fosfátidos que se presentan naturalmente, tales como lecitina de fríjol de soya, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitan, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tal como monooleato de polioxietileno sorbitan. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y de saborización. Los jarabes y elixires pueden ser formulados con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol, o sacarosa. Las formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservador, un saborizante o un agente de coloración.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en la forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa inyectable estéril o una suspensión de oleaginosa. Esta suspensión puede ser formulada de acuerdo con la técnica conocida que usa aquellos agentes de dispersión o humidificadores apropiados y agentes de suspensión los cuales han sido mencionados arriba. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectables estéril en un diluyente o solvente aceptable parenteralmente no tóxico, tal como una solución en 1,3-butano-diol o preparada como polvo liofilizado. Entre los vehículos aceptables y los solventes que pueden ser empleados están el agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónico. Además, los aceites fijos estériles pueden ser empleados convencionalmente como un medio solvente o de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo blando puede ser empleado incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico pueden ser usados de otra forma en la preparación de inyectables.

La cantidad de ingrediente activo que puede ser combinada con un material portador para producir una dosis única variará dependiendo del hospedador tratado y el modo particular de administración. Por ejemplo, la formulación de liberación prolongada proyectada para administración oral a humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de un material activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material portador el cual puede variar de alrededor de 5 a alrededor de 95% de las composiciones totales (peso:peso). Las composiciones farmacéuticas pueden ser preparadas para proveer cantidades fácilmente medibles para administración. Por ejemplo, una solución acuosa proyectada para infusión intravenosa puede contener de alrededor de 3 a 500 μ g del ingrediente activo por mililitro de solución con el propósito de que pueda ocurrir esa infusión de un volumen apropiado a una velocidad de alrededor de 30 ml/hr.

Las formulaciones apropiadas para la administración externa al ojo pueden incluir gotas para los ojos en donde el ingrediente activo está disuelto o suspendido en un portador apropiado, especialmente un solvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo preferiblemente está presente en las formulaciones en una concentración de 0,5 a 20%, ventajosamente de 0,5 a 10%, y particularmente alrededor de 1,5% p/p.

Las formulaciones apropiadas para la administración externa en la boca incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto; las pastillas comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y los enjuagues bucales comprenden el ingrediente activo en un portador líquido apropiado.

Las formulaciones para administración rectal pueden ser presentadas como un supositorio con una base apropiada que comprende por ejemplo manteca de cacao o un salicilato.

Las formulaciones apropiadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula por ejemplo en el rango de 0,1 a 500 micrómetros, tal como 0,1, 1, 30, 35, etc., las cuales son administradas por inhalación rápida a través del pasaje nasal o por inhalación a través de la boca como para alcanzar los sacos alveolares. Las formulaciones apropiadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones apropiadas para administración de aerosol o polvo seco pueden ser preparadas de acuerdo con procedimientos convencionales y pueden ser suministrados con otros agentes terapéuticos tales como compuestos de aquí en adelante usados en el tratamiento o profilaxis de infecciones de VIH como se describió abajo.

Las formulaciones apropiadas para administración vaginal son presentadas como formulaciones de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o rocíos que contienen además del ingrediente activo los portadores como son conocidos en la técnica para ser apropiados.

Las formulaciones apropiadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estéril acuosa y no acuosa las cuales pueden contener antioxidantes, soluciones amortiguadoras, bacterioestatos y solutos los cuales

vuelven a hacer la formulación isotónica con la sangre del receptor proyectado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas las cuales pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones son presentadas en unidades de dosis o contenedores de dosis múltiples, por ejemplo ampollitas selladas y viales, y pueden ser almacenadas en una condición secada por congelado (lío-filizada) que requiere solamente la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de usar. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas son preparadas de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito previamente. Las unidades de dosificación preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o unidad de sub-dosis diaria, como se describió arriba, o una fracción apropiada de esta, del ingrediente activo.

Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados arriba, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica que tienen consideración al tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellos apropiados para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

La invención además provee composiciones veterinarias que comprenden por lo menos un ingrediente activo tal como se definió junto con un portador veterinario de este.

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

Los compuestos de la invención son usados para proveer formulaciones farmacéuticas de liberación controlada que contengan como ingrediente activo uno o más compuestos de la invención ("formulaciones de liberación controlada") en los cuales la liberación del ingrediente activo es controlada y regulada para permitir menos frecuencia de dosificación y para mejorar el perfil farmacocinética o de toxicidad de un ingrediente activo.

La dosis efectiva del ingrediente activo depende por lo menos de la naturaleza de la condición a ser tratada, toxicidad, si el compuesto está siendo usado profilácticamente (dosis menores) o contra una infección viral activa, el procedimiento de suministro, y la formulación farmacéutica, y será determinada por el médico usando estudios de escalación de dosis convencionales. Puede esperarse que sea de alrededor de 0,0001 a alrededor de 100 mg/kg de peso corporal por día. Comúnmente, de alrededor de 0,01 a alrededor de 10 mg/kg de peso corporal por día. Más comúnmente, de alrededor de 0,01 a alrededor de 5 mg/kg de peso corporal por día. Más comúnmente, de alrededor de 0,05 a alrededor de 0,5 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, la dosis candidata diaria para un humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal estará en el rango de 1 mg a 1000 mg, preferiblemente entre 5 mg y 500 mg, y puede tomar la forma de dosis única o múltiple.

Vías de Administración

Uno o más compuestos de la invención (aquí referidos como los ingredientes activos) son administrados por cualquier ruta apropiada a la condición para ser tratada. Las rutas apropiadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradermal, intratecal y epidural), y similares. Se apreciará que la ruta preferida puede variar por ejemplo con la condición del receptor. Una ventaja de los compuestos de esta invención es que son biodisponibles oralmente y pueden ser dosificados oralmente.

Terapia de Combinación

Las composiciones de la invención también son usadas en combinación con otros ingredientes activos. Las combinaciones son seleccionadas con base en la condición a ser tratada, reactivos de cruce de ingredientes y propiedades farmacológicas de la combinación. Por ejemplo, cuando se tratan infecciones virales, las combinaciones de la invención pueden ser combinadas con otros antivirales así como otros inhibidores de proteasa, inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósido, inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósido o inhibidores de integrasa de VIH.

Es posible combinar cualquier compuesto de la invención con uno o más de otros ingredientes activos en una forma de dosificación unitaria para administración simultánea o secuencial a un paciente infectado de VIH. La terapia de combinación puede ser administrada como un régimen simultáneo secuencial. Cuando es administrado secuencialmente, la combinación puede ser administrada en dos o más administraciones. El segundo y tercer ingredientes activos en la combinación pueden tener actividad anti-VIH. Ejemplarmente, los ingredientes activos a ser administrados en combinación con compuestos de la invención son inhibidores de proteasa, inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósido, inhibidores de transcriptasa inversa de no nucleósido, e inhibidores de integrasa de VIH.

La terapia de combinación puede proveer "sinergia" y "sinérgica", esto es, el efecto logrado cuando los ingredientes activos usados juntos son más grandes que la suma de los efectos que resultan de usar los compuestos separadamente. Un efecto sinérgico puede ser realizado cuando los ingredientes activos son: (1) co-formulados y administrados o suministrados simultáneamente en una formulación combinada; (2) suministrados por alteración o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) por algún otro régimen. Cuando es suministrado en terapia de alternancia, puede realizarse un efecto sinérgico cuando los compuestos son administrados o suministrados secuencialmente, por ejemplos en comprimidos, píldoras o cápsulas separadas, o por inyecciones diferentes en jeringas separadas. En

general, durante la terapia de alternancia, una dosis efectiva de cada ingrediente activo es administrada secuencialmente, esto es serialmente, considerado que en la terapia de combinación, las dosis efectivas de dos o más ingredientes activos son administradas juntas. Un efecto antiviral sinérgico denota un efecto antiviral el cual es mayor que los efectos aditivos puramente predichos de los compuestos individuales de la combinación.

5

Metabolitos de los Compuestos de la Invención

También están comprendidos dentro del alcance de esta invención los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos aquí, para la extensión tales productos son novedosos y no obvios sobre la técnica anterior. Los productos pueden resultar por ejemplo de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares de los compuestos administrados, primeramente debido a procesos enzimáticos. En consecuencia, la invención incluye compuestos novedosos y no obvios producidos por un proceso que comprende el contacto de un compuesto de esta invención con un mamífero por un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico de estos. Tales productos comúnmente son identificados para la preparación de un compuesto radioetiquetado (por ejemplo, ^{14}C o ^3H) de la invención, al administrarse parenteralmente en una dosis detectable (por ejemplo mayor que alrededor de 0,5 mg/kg) a un animal como rata, ratón, conejillo de indias, mono, o al hombre, permitiendo un tiempo suficiente para que se presente el metabolismo (comúnmente alrededor de 30 segundos a 30 horas) y el aislamiento de sus productos de conversión de la orina, sangre y otras muestras biológicas. Estos productos son aislados fácilmente puesto que ellos son etiquetados (otros son aislados por el uso de anticuerpos capaces de enlazar epítopos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de metabolito están determinadas en modo convencional, por ejemplo por análisis EM o RMN. En general, el análisis de metabolitos está hecho en la misma forma como los estudios de metabolismo de fármaco convencionales bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Los productos de conversión, tanto como ellos no son de otra forma encontrados *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para dosificación terapéutica de los compuestos de la invención, aún si ellos poseen actividad inhibitoria de proteasa de VIH de su propiedad.

25

Las recetas y procedimientos para determinación de la estabilidad de los compuestos en secreciones gastrointestinales sustitutas son conocidas. Los compuestos son definidos aquí como estables en el tracto gastrointestinal donde menos de alrededor de 50 por ciento mol de los grupos protegidos son desprotegidos en los jugos intestinales o gastrointestinales sustitutos en incubación por 1 hora a 37°C. Simplemente porque los compuestos son estables al tracto gastrointestinal no significa que ellos no puedan ser hidrolizados *in vivo*. Los profármacos de fosfonato de la invención comúnmente serán estables en el sistema digestivo pero pueden ser sustancialmente hidrolizados al fármaco parental en la etapa digestivo, hígado u otro órgano metabólico, o dentro de las células en general.

30

Procedimientos Ejemplares de Producción de los Compuestos de la Invención

35

La invención provee muchos procedimientos de producción de composiciones de la invención. Las composiciones son preparadas por cualquiera de las técnicas aplicables de síntesis orgánica. Muchas técnicas son bien conocidas en la técnica, tales como aquellas elaboradas en "Compendium of Organic Synthetic Methods" (John Wiley & Sons, Nueva York), Vol. 1, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison, 1971; Vol. 2, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison, 1974; Vol. 3, Louis S. Hegeudus and Leroy Wade, 1977; Vol 4, Leroy G. Wade, Jr., 1980; Vol. 5, Leroy G. Wade Jr., 1984; y Vol. 6, Michael B. Smith; así como March, J., "Advanced Organic Chemistry, Third Edition", (John Wiley & Sons, Nueva York, 1985), "Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. In 9 Volumes", Barry M. Trost, Editor Jefe (Pergamon Press, Nueva York, impreso en 1993).

40

Los fosfonatos de dialquilo pueden ser preparados de acuerdo con los procedimientos de: Quast y colaboradores, (1974) Synthesis 490; Stowell y colaboradores, (1990) Tetrahedron Lett. 3261; Patente de EUA N°. 5.663.159.

En general, la síntesis de ésteres de fosfonato se logra por acoplamiento de una amina o alcohol de nucleófilo con el correspondiente precursor electrofílico de fosfonato activado. Por ejemplo, adición de clorofosfonato en 5'-hidroxi de nucleósido es un procedimiento bien conocido para la preparación de monoésteres de fosfato de nucleósido. El precursor activado puede ser preparado por varios procedimientos bien conocidos. Los clorofosfonatos útiles para síntesis de los profármacos son preparados del 1,3-propanodiol sustituido (Wissner, y colaboradores, (1992) J. Med Chem. 35:1650). Los clorofosfonatos son hechos por oxidación de los clorofosfonatos correspondientes (Anderson, y colaboradores, (1984) J. Org. Chem. 49:1304) los cuales son obtenidos por reacción del diol sustituido con tricloruro de fósforo. Alternativamente, el agente de clorofosfonato está hecho por tratamiento de 1,3-dioles sustituidos con fosforosoxiclururo (Patois, y colaboradores, (1990) J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1577). Las especies de clorofosfonato también pueden ser generadas *in situ* de fosfitos cíclicos correspondientes (Silverburg, y colaboradores, (1996) Tetrahedron Lett., 37:771-774), el cual a la vez puede ser hecho ya sea de intermedios de clorofosfolano o fosforamidato. El fosforofluoridato intermedio preparado ya sea de pirofosfato o ácido fosfórico también puede actuar como precursor en la preparación de profármacos cíclicos (Watanabe y colaboradores, (1988) Tetrahedron Lett., 29:5763-66). *Precaución:* ¡Los compuestos de fluorofosfonato pueden ser altamente tóxicos!.

50

Los profármacos de fosfonato de la presente invención también pueden ser preparados del ácido libre precursor por reacciones de Mitsunobu (Mitsunobu, (1981), Synthesis, 1; Campbell, (1992) J. Org. Chem., 52:6331), y otro ácido que acopla reactivos que incluye, pero no está limitado a; carbodiimidas (Alexander, y colaboradores, (1994) Collect. Czech. Chem. Commun. 59:1853; Casara, y colaboradores, (1992) Bioorg. Med. Chem. Lett., 2:145; Ohshi, y colaboradores, (1988) Tetrahedron Lett., 29:1189), y sales de benzotriazoliloxitris-(dimetilamino)fosfonio (Campagne, y colaboradores, (1993) Tetrahedron Lett., 34:6743).

60

Los haluros de arilo se someten a reacción catalizada de Ni^{+2} con derivados de fosfito para dar compuestos que contienen fosfonato de arilo (Balthazar, y colaboradores, (1980) J. Org. Chem. 45:5425). Los fosfonatos también pueden ser preparados del clorofosfonato en la presencia de un catalizador de paladio que usa triflatos aromáticos (Petrakis, y colaboradores, (1987) J. AM. Chem. Soc. 109:2831; Lu, y colaboradores, (1987) Syntesis, 726). En otro procedimiento, los ésteres de fosfonato de arilo son preparados de fosfatos de arilo bajo condiciones de recolocación aniónica (Melvin (1981) Tetrahedron Lett. 22:3375; Casteel, y colaboradores, (1991) Shyntesis, 691). Las Sales de N-alcoxi arilo con derivados de metal alcalino de fosfonato de alquilo cíclico proporcionan una síntesis general para enlazadores de heteroarilo-2-fosfonato (Redmore (1979) J. Org. Chem. 35:4114). Estos procedimientos arriba mencionados también pueden ser extendidos a compuestos donde el grupo W^5 es un heterociclo. Los profármacos cíclicos-1,3-propanilo de fosfonatos también son sinterizados de diácidos fosfónicos y sustituidos de propano-1,3-dioles usando un reactivo de acoplamiento tal como 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) en la presencia de una base (por ejemplo, piridina). Otra carbodiimida basada en agentes de acoplamiento tal como 1,3-disopropilcarbodiimida o reactivo soluble en agua, clorohidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), también puede ser utilizada para la síntesis de profármacos cíclicos de fosfonato.

El grupo carbamoilo puede ser formado por reacción de un grupo hidroxilo de acuerdo con los procedimientos conocidos en la técnica, que incluyen las enseñanzas de Ellis, US 2002/0103378 A1 y Hajima, Patente U.S. N°. 6.018.049.

Esquemas y Ejemplos

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

A continuación son descritos aspectos generales de estos procedimientos ejemplares y en los Ejemplos. Cada uno de los productos de los siguientes procesos se separan, aíslan y/o purifican opcionalmente antes de su uso en procesos posteriores.

Generalmente, las condiciones de reacción tales como temperatura, tiempo de reacción, solventes, procedimientos de trabajo, y similares, serán aquellas comunes en la técnica para que la reacción particular sea realizada. El material de referencia citado, junto con el material citado aquí, contiene descripciones detalladas de las condiciones. Típicamente las temperaturas serán de -100°C a -200°C , los solventes serán apróticos o prótico, y los tiempos de reacción serán de 10 segundos a 10 días. Típicamente el trabajo consiste de apagar cualesquiera de los reactivos no reaccionados seguido por la división entre un sistema de capa agua/orgánica (extracción) y separación de la capa que contiene el producto.

Las reacciones de oxidación y reducción son llevadas a cabo típicamente a temperaturas cercanas a la temperatura ambiente (alrededor de 20°C), aunque para reducciones de hidruro de metal frecuentemente la temperatura es reducida a 0°C a -100°C , los solventes son típicamente apróticos para reducciones y pueden ser ya sea próticos o apróticos para oxidaciones. Los tiempos de reacción son ajustados para lograr conversiones deseadas.

Las reacciones de condensación típicamente se llevan a cabo a temperaturas cercanas a la temperatura ambiente, aunque para condensaciones controladas cinéticamente no equilibradas, son comunes temperaturas reducidas (0°C a -100°C). Los solventes pueden ser ya sea próticos (común en reacciones de equilibrio) o apróticos (común en reacciones controladas cinéticamente).

Las técnicas sintéticas estándar tales como remoción azeotrópica de subproductos de reacción y uso de condiciones de reacción anhidras (por ejemplo ambientes de gas inerte) son comunes en la técnica y serán aplicadas cuando sea aplicable.

Los términos “tratado”, “tratar”, “tratamiento”, y similares, significan contacto, mezcla, reacción, que permite reaccionar, poner en contacto, y otros términos comunes en la técnica para indicar que una o más entidades químicas son tratadas en una manera como para convertir esta a una o más de otras entidades químicas. Esto significa que “el compuesto que es tratado con dos compuestos” es sinónimos con “permitir a un compuesto reaccione con dos compuestos”, “poner en contacto un compuesto con dos compuestos”, “hacer reaccionar un compuesto con dos compuestos”, y otras expresiones comunes en la técnica de síntesis orgánica para indicar razonablemente que un compuesto fue “tratado”, “reaccionado”, “permitió reaccionar”, etc., con dos compuestos.

“Tratar” indica la manera razonable y usual en la cual los químicos orgánicos son dejados para reaccionar. Son proyectadas las concentraciones normales: ($0,01\text{ M}$ a 10M , típicamente $0,1\text{M}$ a 1 M), temperaturas (-100°C a 250°C , típicamente -78°C a 150°C , más típicamente -78°C a 100°C , todavía más típicamente 0°C a 100°C), recipientes de reacción (típicamente vidrio, plástico, metal), los solventes presiones, atmósferas (típicamente aire para reacciones insensibles al oxígeno y agua o nitrógeno o argón para sensibles a oxígeno o agua), etc., a menos que se indique de otra manera. El conocimiento de las reacciones similares conocidas en la técnica de síntesis orgánica es usado en la selección de las condiciones y aparatos para “tratar” en un proceso dado. En particular, un experto en la técnica de síntesis orgánicas selecciona condiciones y aparatos esperando razonablemente llevar a cabo exitosamente las reacciones químicas de los procesos descritos en el conocimiento de la técnica.

Modificaciones de cada uno de los esquemas ejemplares anteriormente y en los ejemplos (de aquí en adelante “esquemas ejemplares”) lleva a varios análogos del procedimiento de materiales ejemplares específicos. Las citas antes mencionadas describen procedimientos apropiados de síntesis orgánica que son aplicables a las modificaciones.

En cada uno de los esquemas ejemplares puede ser ventajoso separar productos de reacción de otro y/o de materiales de inicio. Los productos deseados de cada paso o series de pasos son separados y/o purificados (de aquí en adelante separados) al grado deseado de homogeneidad por los técnicos comunes en la técnica. Típicamente las separaciones involucran extracción multifase, cristalización de un solvente o mezcla de solventes, destilación, sublimación, o cromatografía. La cromatografía puede involucrar cualquier número de procedimientos que incluyen, por ejemplo: fase inversa y fase normal; exclusión de tamaño; intercambio de ión; procedimientos y aparatos de cromatografía líquida de alta, media y baja presión; escala analítica pequeña; lecho de movimiento simulado (SMB) y cromatografía de cada delgada o gruesa preparativa, así como técnicas de cromatografía instantánea y de cada delgada de escala pequeña.

Otra clase de procedimientos de separación involucra el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para enlazar a o volver a hacer separable de otra manera un producto deseado, el material inicial no reaccionado, el subproducto de reacción, o similares. Los reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes tales como carbón activado, mallas moleculares, medio de intercambio de ión, o similares. Alternativamente, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de enlazamiento tales como anticuerpos, proteínas de enlazamiento, queladores selectivos tales como éteres de crown, reactivos de extracción de ión líquido/líquido (LIX), o similares.

La selección de procedimientos apropiados de separación depende en la naturaleza de los materiales involucrados. Por ejemplo, punto de ebullición, y peso molecular en destilación y sublimación, presencia o ausencia de grupos funcionales polares en cromatografía, estabilidad de materiales en medio ácido o básico en extracción multifase, y similares. Un experto en la técnica aplicará técnicas más probables para lograr la separación deseada.

Un estereoisómero sencillo, por ejemplo un enantiómero, completamente libre de su estereoisómero puede ser obtenido por resolución de la mezcla racémica que usa un procedimiento tal como formación de diastereómeros usando agentes de resolución activos óptimamente (“Stereochemistry of Carbon Compounds”, (1962) por E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C.H., (1975) J. Chromatogr., 113:(3) 283-302). Pueden ser separadas mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención y aisladas por cualquier procedimiento apropiado, que incluye: (1) formación de sales diastereoméricas iónicas, con compuestos quiral y separación por cristalización fraccional u otros procedimientos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivación quiral, separación de los diastereómeros, y conversión a los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros completamente puros o enriquecidos directamente bajo condiciones quirales.

Bajo el procedimiento (1) pueden ser formadas las sales diastereoméricas por reacción de bases quirales puras enantioméricamente tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina), y similares con compuestos asimétricos que llevan funcionalidad ácida, tal como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diastereoméricas pueden ser inducidas para separar por cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de los compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quiral, tales como ácido camforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico, o ácido láctico pueden sepultar en formación de las sales diastereoméricas.

Alternativamente, por procedimiento (2), el sustrato a ser resuelto reacciona con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (Eliel, E. y Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., p. 322). Los compuestos diastereoméricos pueden ser formados por reacción de compuestos asimétricos con reactivos de derivación quiral pura enantioméricamente, tales como derivados de metilo, seguidos por separación de los diastereómeros e hidrólisis para producir el xanteno enriquecido enantioméricamente libre. Un procedimiento de determinación de la pureza óptica involucra hacer ésteres quirales, tales como un éster de metilo, por ejemplo (1) cloroformato de metilo en la presencia de base, o éster Mosher, α -metoxi- α -(trifluorometil)fenil acetato (Jacob III. (1982) J. Org. Chem. 47:4165), de la mezcla racémica, y analizando el espectro RMN para la presencia de los dos diastereómeros atropisoméricos. Los diastereómeros estables de los compuestos atropisoméricos pueden ser separados y aislados por cromatografía de fase inversa y normal siguiendo los procedimientos para separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (Hoye, T. WO 96/15111). Por el procedimiento (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros puede ser separada por cromatografía usando una fase estacionaria quiral (Chiral Liquid Chromatography) (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman y Hall, Nueva York; Okamoto, (1990) J. of Chromatogr. 513:375-378). Pueden ser distinguidos enantiómeros enriquecidos o purificados por procedimientos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

Toda la literatura y las citas de patentes de arriba están incorporadas expresamente aquí por referencia en los lugares de su cita. Específicamente las secciones citadas o páginas de los trabajos citados arriba están incorporadas por referencia con especificidad. La invención ha sido descrita en detalle suficiente para permitir a un experto ordinario en la técnica hacer y usar la materia objeto de las Realizaciones que siguen. Es apreciado que ciertas modificaciones de los procedimientos y composiciones de las Realizaciones siguientes pueden ser hechas dentro del alcance y espíritu de la invención.

Sección general de ejemplos

Los Ejemplos que siguen se refieren a los Esquemas.

Algunos ejemplos han sido realizados múltiples veces. En Ejemplos repetidos, las condiciones de reacción tales como tiempo, temperatura, concentración y lo similar, y los rendimientos estuvieron dentro de los rangos normales experimentales. En ejemplos repetidos donde fueron hechas modificaciones significativas, estos han sido notados donde los resultados variaron significativamente de aquellos descritos. En ejemplos donde fueron usados materiales de inicio de reacción diferentes, estos se hacen notar. Donde los Ejemplos repetidos se refieren a un análogo “que corresponde” de un compuesto, tal como un “éster de tilo que corresponde”, este proyecta que un grupo presente de otra manera en este caso típicamente un éster de metilo, sea tomado para ser el mismo grupo modificado como se indicó.

En un número de los siguientes Esquemas, el término “etc” aparece como un sustituyente en estructuras químicas y como un término dentro de los Esquemas. Cuando se usa en los cuadros, el término se define para cada cuadro. Cuando el término “etc” aparece en un Esquema y no es un sustituyente en una estructura química, significa “y similares”.

Inhibidores de fosfonato proteasa tipo Amprenavir (AMLPPPI)

Preparación de los ésteres intermedios de fosfonato 1-13

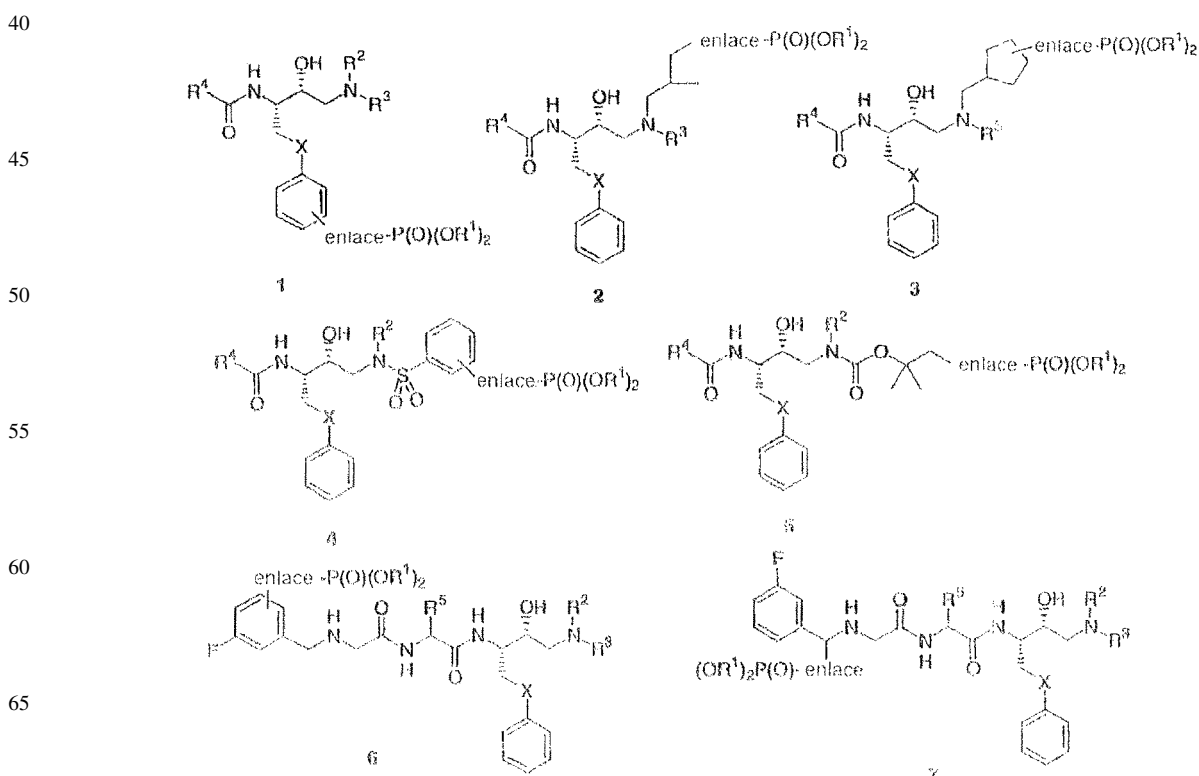
Las estructuras de los ésteres intermedios de fosfonato 1 a 13 y las estructuras de los grupos componentes R^1 , R^5 , X de esta invención se muestran en los cuadros 1-2. Las estructuras de los componentes R^2NH_2 se muestran en el cuadro 3; las estructuras de los componentes R_3-Cl se muestran en el cuadro 4; las estructuras de los grupos R_4COOH se muestran en el cuadro 5a-c; y las estructuras de los componentes de amina $R^9CH_2NH_2$ se ilustran en el Cuadro 6.

Los estereoisómeros específicos de algunas de las estructuras se muestran en los cuadros 1-6; sin embargo, todos los estereoisómeros se utilizan en las síntesis de los compuestos 1 a 13. Las modificaciones químicas posteriores para los compuestos 1 a 10, como se describe en el presente documento, permiten la síntesis de los compuestos finales de esta invención.

Los compuestos intermedios 1 a 10 incorporan un resto fosfonato $(R^1O)_2P(O)$ conectada al núcleo por medio de un grupo de enlace variable, designado como “enlace en las estructuras adjuntas”. Los cuadros 7, y 8 ilustran ejemplos de los grupos de enlace presentes en las estructuras 1-10.

Los Esquemas 1-99 ilustran las síntesis de los compuestos de fosfonato intermedios de esta invención, 1-10, y de los compuestos intermedios necesarios para su síntesis. La preparación de los ésteres de fosfonato 11, 12 y 13, en donde un resto fosfonato se incorpora en uno de los grupos R^4 , R_3 , R^2 respectivamente, se describe también abajo.

CUADRO 1



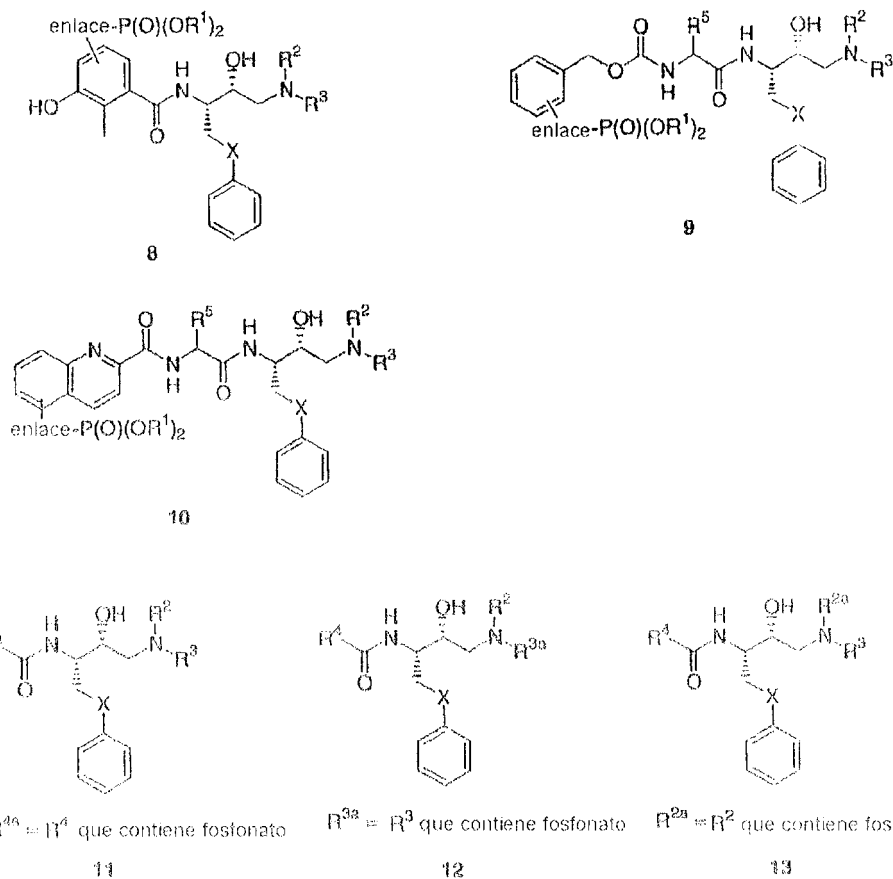
ES 2 290 485 T3

$R^1 = \text{H, alquilo, haloalquilo, alqueniilo, aralquilo, arilo}$

$X = \text{S o enlace directo}$

5 $R^5 = \text{alquilo, CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3, \text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CONH}_2, \text{CH}_2\text{SCH}_3, \text{imidaz-4-ilmetilo, CH}_2\text{NHAc, CH}_2\text{NHCO}$
 $\text{CF}_3, \text{terc-butilo}$

CUADRO 2



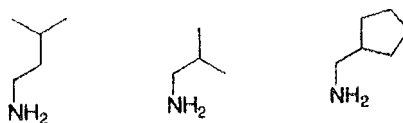
$R^1 = \text{H, alquilo, haloalquilo, alqueniilo, aralquilo, arilo}$

$X = \text{S o enlace directo}$

50 $R^5 = \text{alquilo, CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3, \text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CONH}_2, \text{CH}_2\text{SCH}_3, \text{imidaz-4-ilmetilo, CH}_2\text{NHAc, CH}_2\text{NHCO}$
 $\text{CF}_3, \text{terc-butilo}$

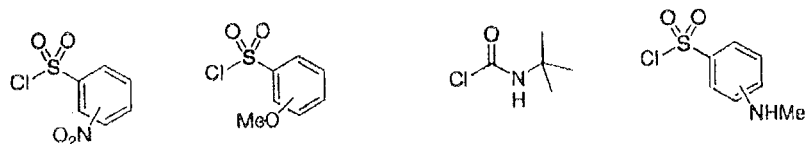
CUADRO 3

Estructuras que contienen componentes $R^2\text{-NH}^2$



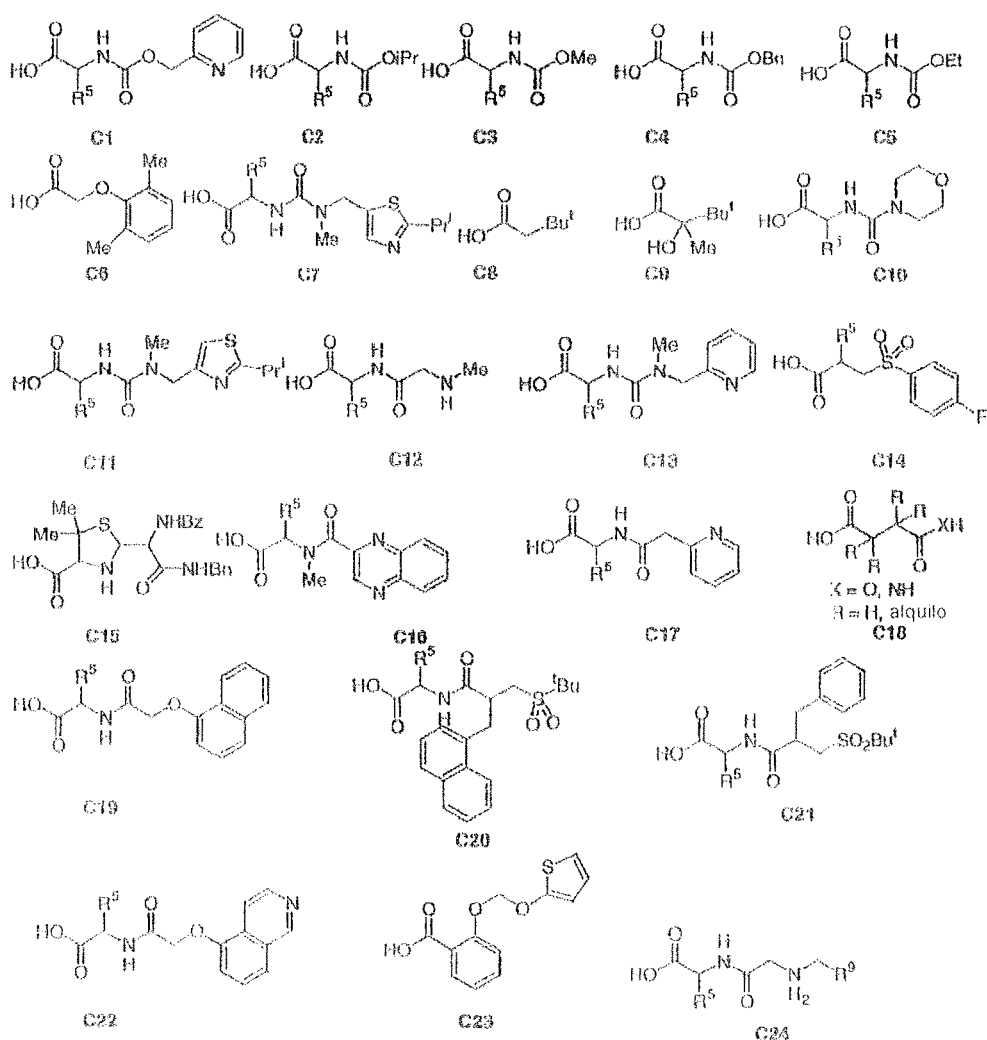
CUADRO 4

Estructuras que contienen componentes R^3 -Cl



CUADRO 5a

Estructuras de los componentes R^4 COOH

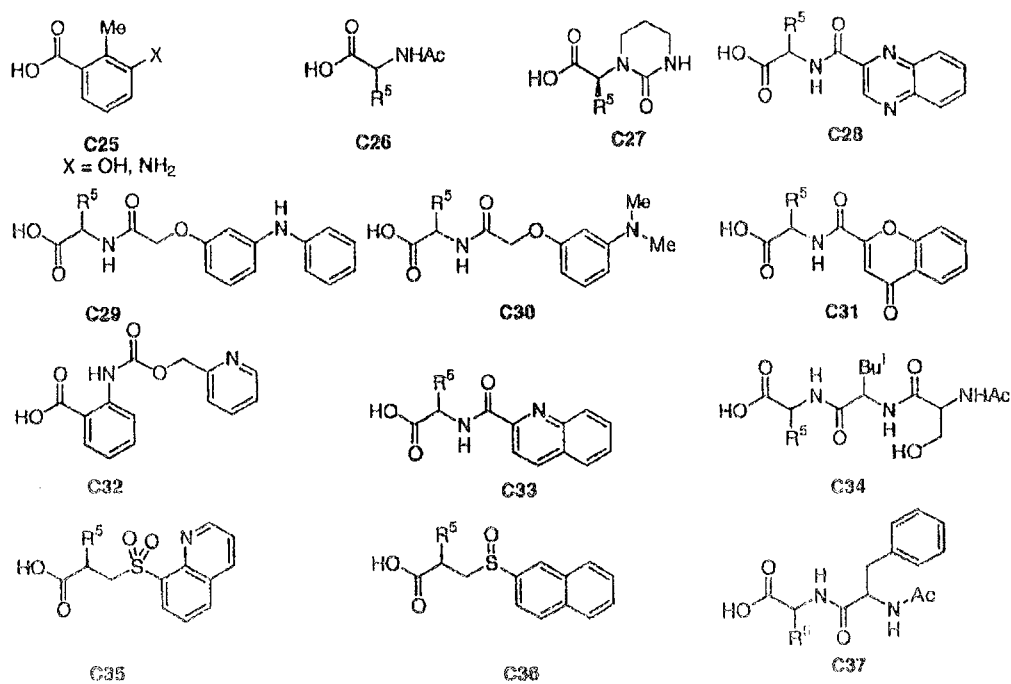


R^5 = alquilo, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, CH_2CONH_2 , CH_2SCH_3 , imidaz-4-ilmetilo, CH_2NHAc , CH_2NHCO
 CF_3 , terc-butilo

ES 2 290 485 T3

CUADRO 5b

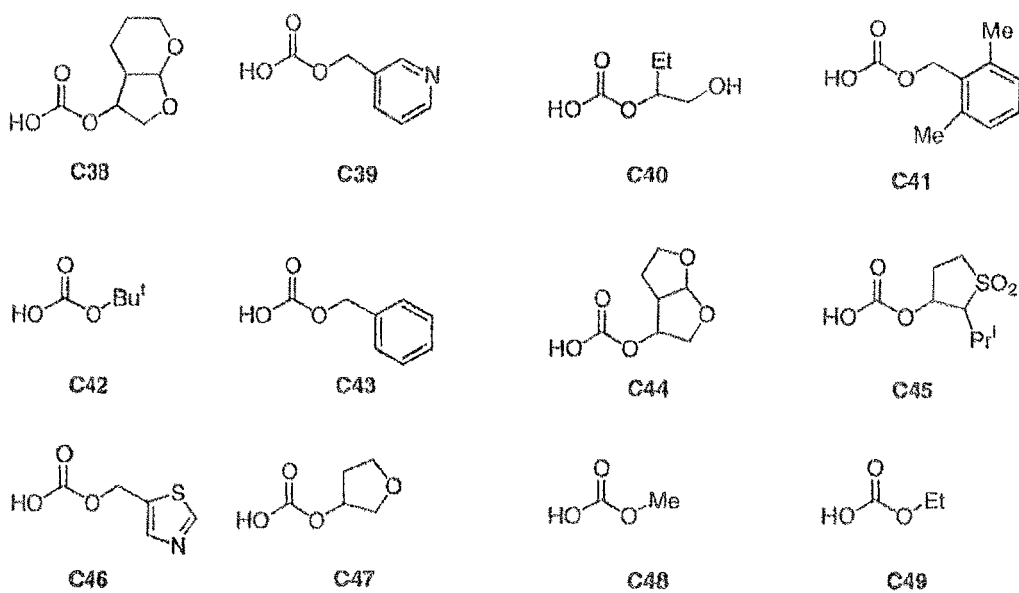
Estructuras de los componentes $R^4\text{COOH}$



R^5 = alquilo, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, CH_2CONH_2 , CH_2SCH_3 , imidaz-4-ilmetilo, CH_2NHAc , CH_2NHCO
 CF_3 , terc-butilo

CUADRO 5c

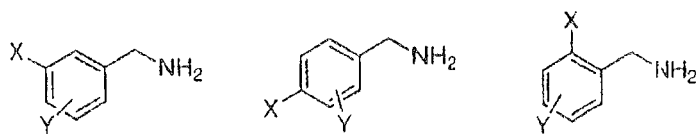
Estructuras de los componentes $R^4\text{COOH}$



ES 2 290 485 T3

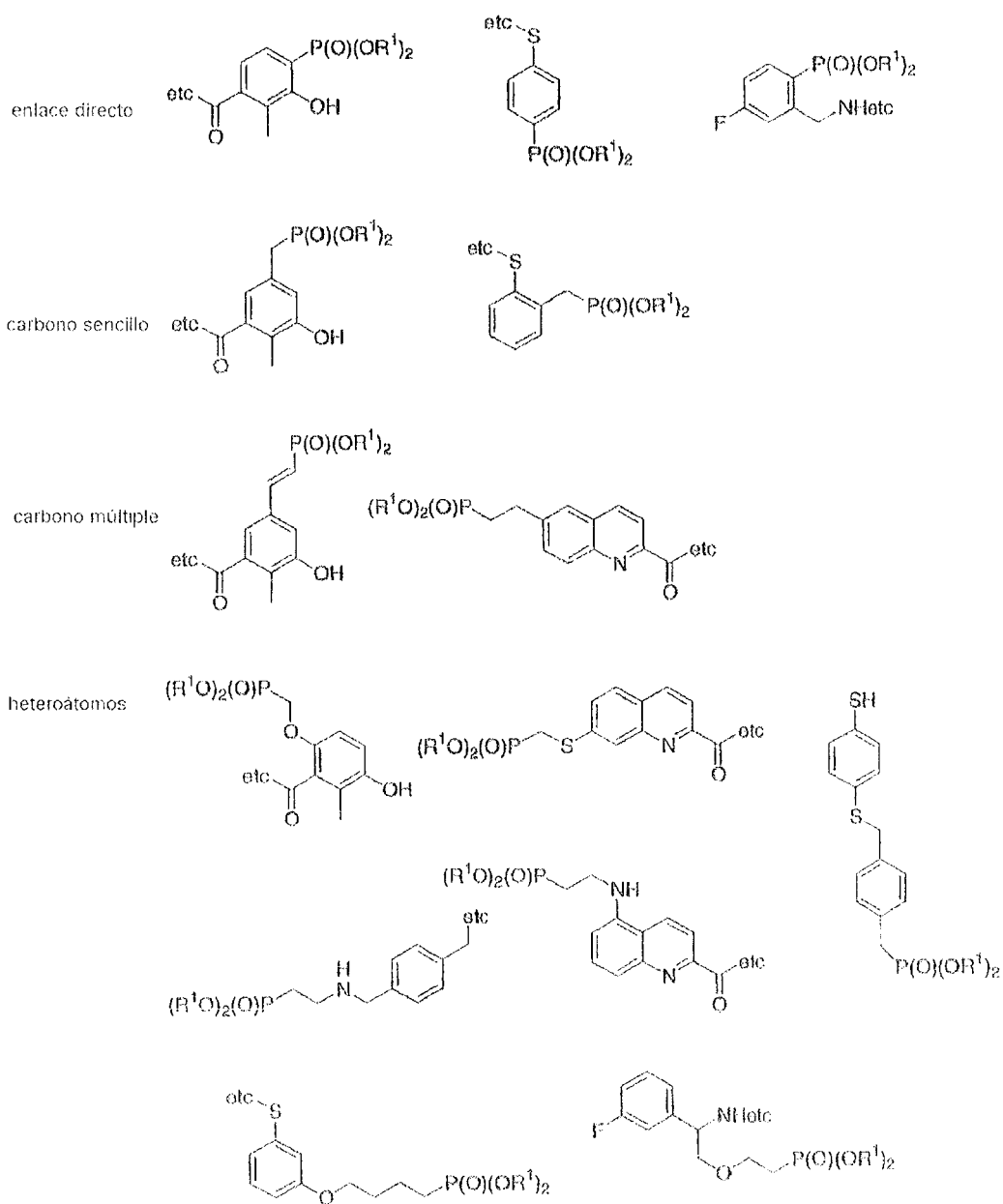
CUADRO 6

Estructuras de los componentes $R^9CH_2NH_2$

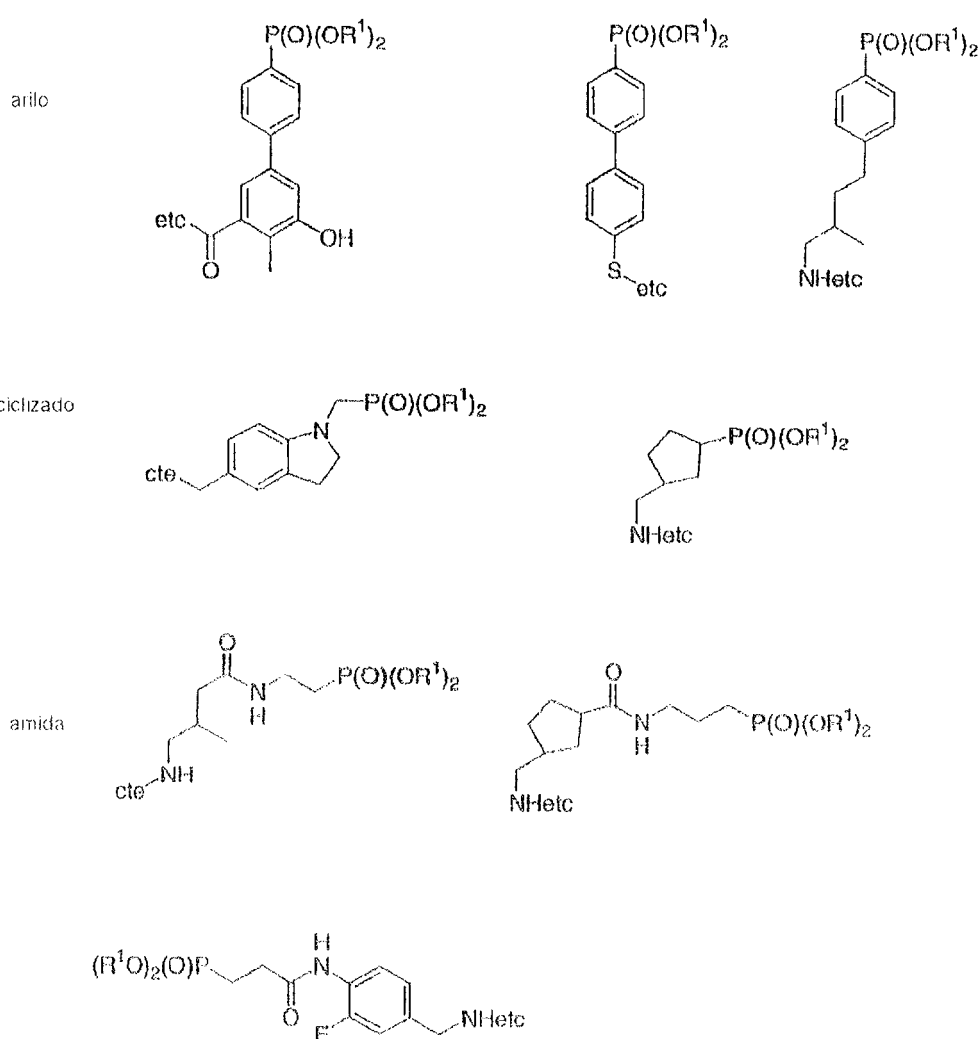


$X=F, Br, Cl$; $Y=H, F, Br, Cl$

CUADRO 7



CUADRO 8



Protección de sustituyentes reactivos

Dependiendo de las condiciones de reacción empleadas, puede ser necesario proteger ciertos sustituyentes reactivos de reacciones indeseables por la protección antes de describir la secuencia, y desproteger los sustituyentes posteriormente, de conformidad con el conocimiento de alguien experto en la técnica. La protección y desprotección de grupos funcionales se describen, por ejemplo, en *Protective Groups in Organic Synthesis*, por T.W. Greene y P.G. M. Wuts, Wiley, Segunda edición 1990 o Tercera edición 1999. Los sustituyentes reactivos que pueden protegerse se muestran en los Esquemas acompañantes como, por ejemplo [OH], [SH], etc.

Preparación de los intermedios de éster de fosfonato 1 en donde X es un enlace directo

Los ésteres intermedios de fosfonato 1, en donde el grupo A se une al resto arilo, el grupo $R_4\text{COOH}$ no contiene una amina secundaria, y en la cual el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P(O) $(\text{OR}^1)_2$ o un precursor tal como [OH], [SH], [NH], Br etc se preparan como se muestra en Esquemas 1-2. El epóxido 1.1 en la cual el grupo de enlace-P(O) $(\text{OR}^1)_2$ o a precursor tal como [OH], [SH], [NH], Br se prepara como se describe en los Esquemas 56-59 de abajo. El tratamiento del epóxido 1.1 con la amina 1.2 proporciona el aminoalcohol 1.3. La preparación de aminoalcoholes por la reacción entre una amina y un epóxido se describe, por ejemplo, en *Advanced Organic Chemistry*, por J. March, McGraw Hill, 1969, p 334. En un procedimiento típico, cantidades equimolares de los reactivos se combinan en un solvente polar tal como un alcohol o dimetilformamida y similares, desde ambiente hasta alrededor de 100° , a partir de 1 a 24 horas, para producir el producto 1.3. El amino alcohol 1.3 se trata entonces con un agente de acilación 1.4 para producir el producto 1.5. El agente de acilación es típicamente a cloroformiato o un cloruro de sulfonilo como se muestra en el Cuadro 4. Las condiciones de acoplamiento para las aminas con

cloruro de sulfonilo se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis*, por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Wiley, Tercera edición 1999 p. 603-615 o para los cloroformatos, p.494ff. Preferiblemente, la amina 1.3 se trata con cloruro de sulfonilo 1.4 en presencia de una base tal como piridina, carbonato de potasio etc y THF/agua para dar el producto 1.5. El producto 1.5 se desprotege usando condiciones descritas en *Protective Groups in Organic Synthesis*, por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Wiley, Tercera edición 1999 p.503ff. Preferiblemente, la amina BOC se trata con TFA en un solvente aprótico tal como THF. La conversión a la amida 1.8 se efectúa usando condiciones de acoplamiento estándar entre un ácido 1.7 y la amina. La preparación de amidas a partir de ácidos carboxílicos y derivados se describe, por ejemplo, en *Organic Functional Group Preparations*, por S.R. Sandler y W. Karo, Academia Press, 1968, p.274. El ácido carboxílico reacciona con la amina en presencia de un agente activador, tal como, por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida o diisopropilcarbodiimida, opcionalmente en presencia de, por ejemplo, hidroxibenzotriazol, en un solvente no protico tal como, por ejemplo, piridina, DMF o diclorometano, para producir la amida.

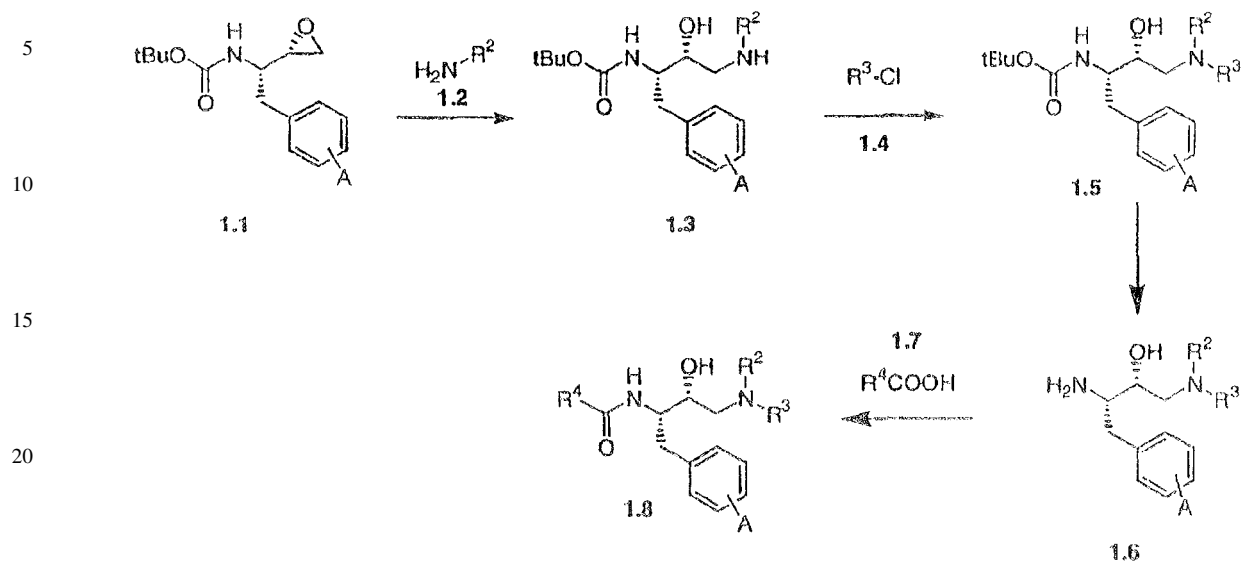
Alternativamente, el ácido carboxílico puede convertirse primero en un derivado activo tal como el cloruro ácido o anhídrido, y luego reaccionar con la amina, en presencia de una base orgánica tal como, por ejemplo, piridina, para producir la amida.

La conversión de un ácido carboxílico en el correspondiente cloruro ácido se efectúa por el tratamiento del ácido carboxílico con un reactivo tal como, por ejemplo, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo en un solvente orgánico inerte tal como diclorometano.

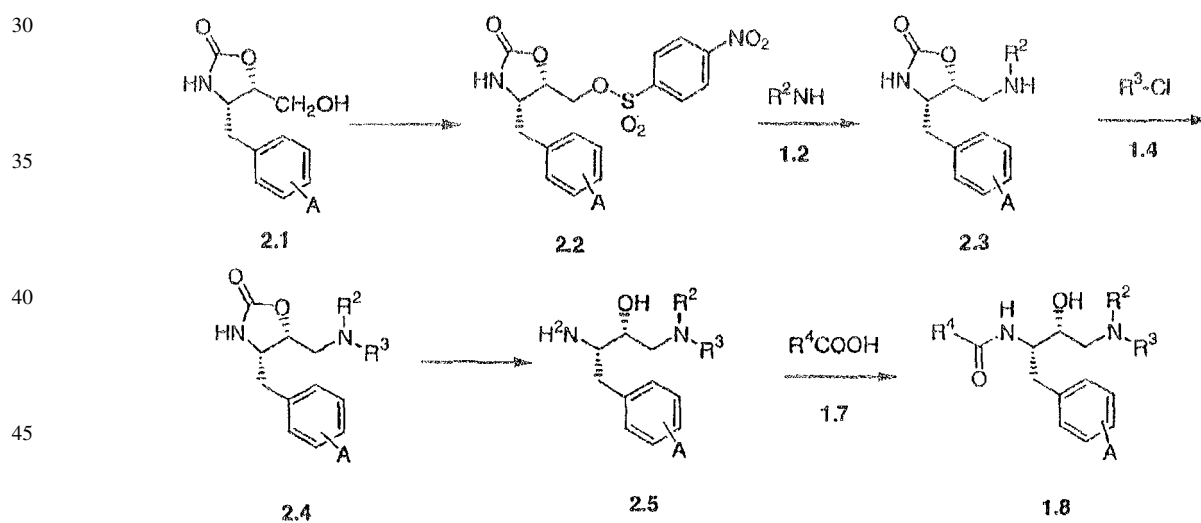
Preferiblemente, el ácido carboxílico 1.7 reacciona con una cantidad equimolar de la amina 1.6 en presencia de diciclohexilcarbodiimida e hidroxibenzotriazol, en un solvente aprótico tal como, por ejemplo, tetrahydrofurano, a alrededor de temperatura ambiente, para de esta manera producir el producto de amida 1.8. El compuesto 1.8, y los productos de acilación análogos abajo, en donde el ácido carboxílico R^4COOH es uno de los derivados de ácido carbónico C38-C49, como se define en el Cuadro 5c, son carbonatos. Los procedimientos para la preparación de carbamatos se describen a continuación, Esquema 98.

El Esquema 2 ilustra un procedimiento alternativo para la preparación de ésteres intermedios de fosfonato 1, en donde el grupo A se coloca al resto arilo, el grupo R_4CCOH no contiene una amina secundaria y en la cual el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P(O) (OR^1)₂ o un precursor tal como [OH], [SH], [NH], Br etc. La oxazolidinona 2.1, preparada como se describe en los Esquemas 60-62, se activa primero como se muestra en 2.2 y luego se trata con la amina 1.2 para producir la amina secundaria 2.3. El grupo hidroxilo puede activarse entonces convirtiéndose en un derivado de bromo, por ejemplo, mediante la reacción con trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono, como se describe en *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 2139, 1970, o un derivado de metanosulfonilo, por reacción con cloruro de metanosulfonilo y a base, o, preferiblemente, en el derivado 4-nitrobenzensulfonilo 2.2, por la reacción en un solvente tal como acetato de etilo o tetrahydrofurano, con cloruro de 4-nitrobenzensulfonilo y una base tal como trietilamina o N-metilmorfolina, como se describe en el documento WO 9607642. El producto de nosilato 2.2 luego reacciona con el componente de amina 1.2 para producir el producto de desplazamiento 2.3. Las cantidades equimolares de los reactivos se combinan en un solvente inerte tal como dimetilformamida, acetonitrilo o acetona, opcionalmente en presencia de una base orgánica o inorgánica tal como trietilamina o carbonato de sodio, desde alrededor de 0°C hasta 100°C para producir el producto de amina 2.3. Preferiblemente, la reacción se efectúa en metilisobutilcetona a 80°C, en presencia de carbonato de sodio, como se describe en el documento WO 9607642. El tratamiento del producto de amina 2.3 con el cloruro R_3 1.4 como se describe en el Esquema 1 luego resulta en el producto 2.4. El grupo de oxazolidinona presente en el producto 2.4 se hidroliza entonces para producir la hidroxiamina 2.5. La reacción de hidrólisis se efectúa en presencia de solución acuosa de una base tal como un hidróxido de metal alcalino, opcionalmente en presencia de un co-solvente orgánico. Preferiblemente, el compuesto de oxazolidinona 2.4 reacciona con hidróxido de sodio etanólico acuoso a temperatura de reflujo, como se describe en el documento WO 9607642, para producir la amina 2.5. Este producto luego reacciona con el ácido carboxílico R^4COOH o derivado activo del mismo, 1.7, para producir el producto 1.8. La reacción que forma la amida se efectúa bajo las mismas condiciones como se describe anteriormente, (Esquema 1).

Esquema 1



Esquema 2



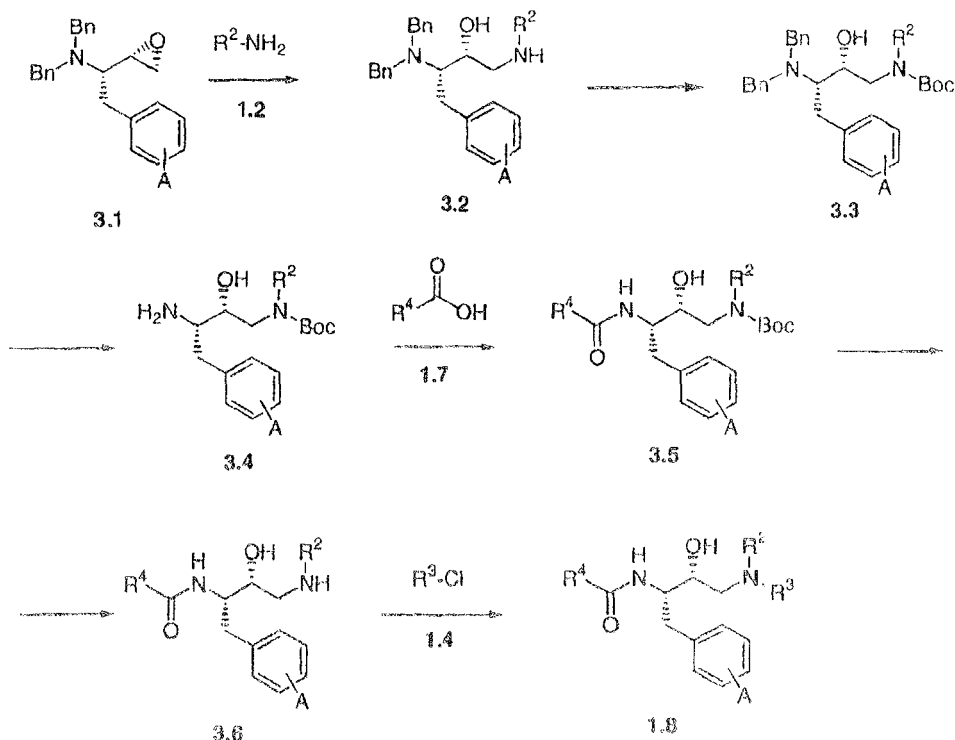
El esquema 3 ilustra la preparación de ésteres intermedios de fosfonato 1, en donde el grupo A se coloca en el resto arilo, el grupo R_4COOH contienen una amina secundaria y con la cual el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P(O) (OR^1)₂ o un precursor tal como [OH], [SH], [NH], Br etc. La dibencilo amina 3.2 se prepara a partir del epóxido 3.1 y la amina 1.2, siguiendo los mismos procedimientos descritos en el Esquema 1 para la preparación de 1.3. El epóxido 3.1 se prepara como se describe a continuación en los Esquemas 56a. La amina 3.2 luego se convierte a la amina 3.4 como se describe en US6391919. Preferiblemente, la amina se protege primero como el carbamato BOC y luego se trata con hidróxido de paladio en carbono (20%) en metanol bajo hidrógeno a presión alta para dar la amina 3.4. El tratamiento de 3.4 con el ácido R_4COOH 1.7 el cual contiene una amina primaria o secundaria, bajo condiciones en las que se forma un enlace de amida estándar, como se describe anteriormente, Esquema 1, luego resulta en la amida 3.5. Preferiblemente, el ácido 1.7, EDC y n-hidroxibenzotriazol en DMF se trata con la amina 3.4 para dar la amida 3.5. La remoción del grupo BOC como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis, por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Wiley, Tercera edición 1999 p. 520-525 luego resulta en la amina 3.6. Preferiblemente, la amina BOC 3.5 se trata con HCl en dioxano y agua para dar la amina libre 3.6. La amina 3.6 se trata entonces con un agente de acilación tal como un ácido, cloroformiato o cloruro de sulfonilo para dar el producto final 1.8. Las condiciones de acoplamiento para las aminas con ácidos o cloruros de sulfonilo se indican arriba en el Esquema 1. Preferiblemente, la amina 3.6 se trata con cloruro de nitró-sulfonilo en THF y agua en presencia de una base tal como carbonato de potasio para dar la sulfonamida 1.8.

ES 2 290 485 T3

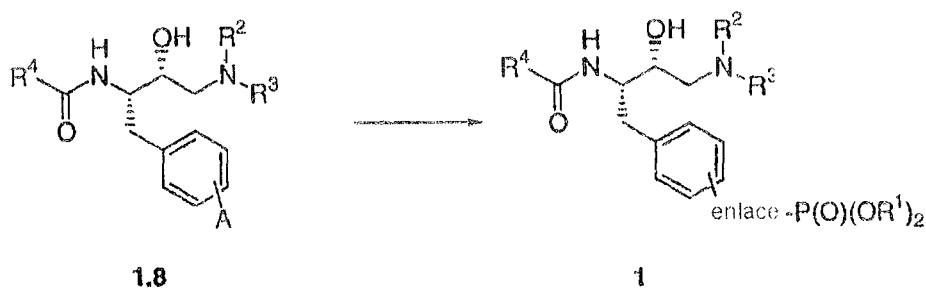
Las reacciones que se muestran en los Esquemas 1-3 ilustran la preparación del compuesto 1.8 en la cual el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P(O) (OR¹)₂ o un precursor tal como [OH], [SH], [NH], Br etc. El Esquema 4 representa la conversión de 1.8 en donde A es [OH], [SH], [NH], Br, etc, en el éster de fosfonato 1 en donde X es un enlace directo. En este procedimiento 1.8 se convierte, usando los procedimientos descritos a continuación, los

Esquemas 47-99, en el compuesto 1. También, en los esquemas precedentes y siguientes, los reactivos de sulfonamida amino sustituidos se introducen típicamente como reactivos nitro-sulfonamida. Por lo tanto, cuando es apropiado, una etapa adicional de la reducción del grupo nitro como se describe en Comprehensive Organic Transformations, por R.C. Larock, 2ª Edición, 1999, p.821fff, se efectúa para dar los productos amino finales.

Esquema 3



Esquema 4



El Esquema 5 ilustra un procedimiento alternativo para la preparación del compuesto 1 en donde el grupo A se coloca al resto arilo, el grupo R⁴COOH contiene una amina primaria y secundaria y en la cual el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P(O) (OR¹)₂ o un precursor tal como [OH], [SH], [NH], Br etc. La amina 3.4, (Esquema 3) se trata con aminoácido 5.1 bajo condiciones en las que se forman enlaces de amida típicos para dar la amida 5.2 como se describe anteriormente, Esquema 1. Preferiblemente, el ácido 5.1 se trata primero con EDC y n-hidroxibenzotriazol en DMF y después la amina 3.4 se agrega en DMF seguido por N-metil morfolina para dar la amida 5.2. La reducción de la amida bajo las mismas condiciones de hidrogenación catalíticas como se describe anteriormente en el Esquema 3 produce la amina libre 5.3. La amina se trata adicionalmente con cloruro de cloroacetilo para proporcionar el compuesto cloro 5.4. Preferiblemente, el tratamiento con el cloruro de cloroacetilo se efectúa en acetato de etilo y una mezcla de agua en presencia de una base tal como carbonato ácido de potasio. El compuesto

10

15

20

25



Preparación de los intermedios de fosfonato 1 en donde X es un azufre

Los ésteres intermedios de fosfonato 1, en donde X es azufre, el grupo R_4COOH no contiene un grupo amino, y en donde el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P(O) (OR^1)₂ o un precursor tal como [OH], [SH], [NH], Br etc, se preparan como se muestra en los Esquemas 7-9.

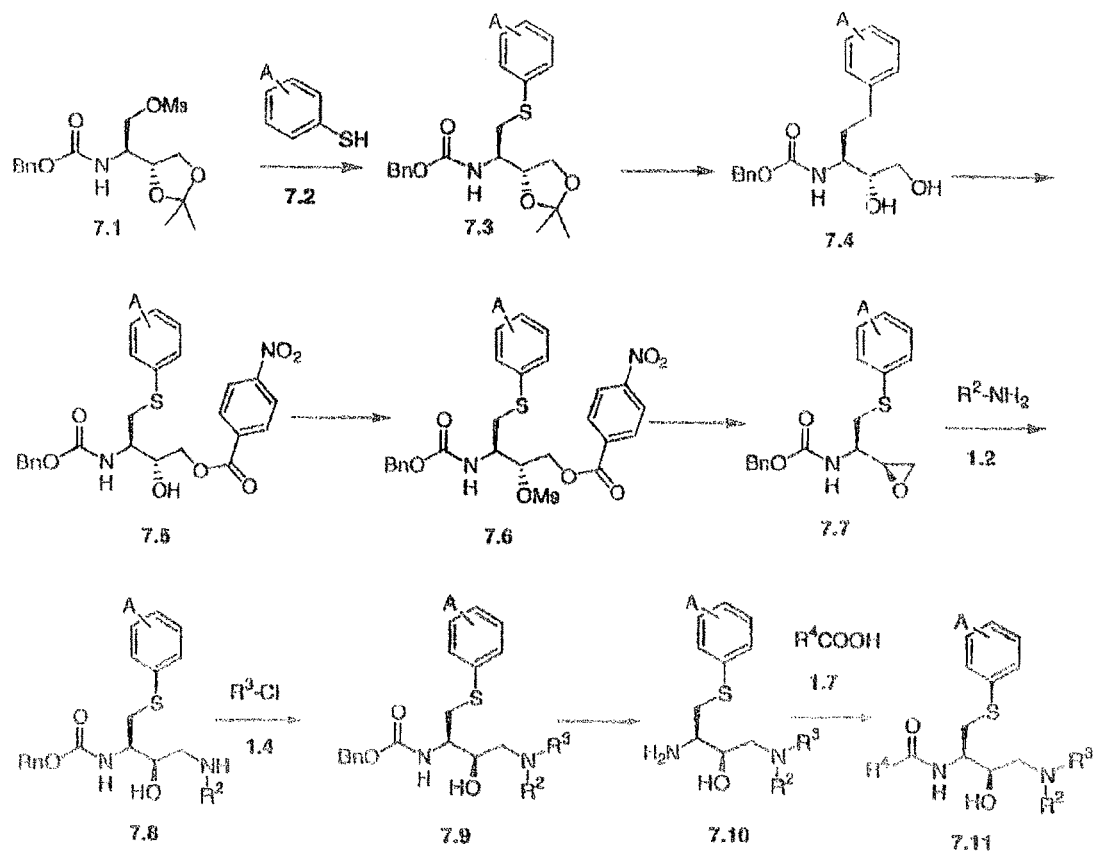
El Esquema 7 ilustra un procedimiento para la preparación de los compuestos 1 en donde el sustituyente X es S, y en donde el grupo A es cualquiera del grupo de enlace-P(O) (OR^1)₂ o un precursor tal como [OH], [SH], [NH], Br etc. En esta secuencia, el éster de 2-benciloxicarbonilamino-2-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilo del ácido metanosulfónico 7.1, preparado como se describe en J. Org. Chem, 2000, 65, 1623, reacciona con un tiol 7.2 para producir el tioéter 7.3. La preparación de tiol 7.2 se describe en los Esquemas 63-72. La reacción se lleva a cabo en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, piridina, DMF y similares, en presencia de una base orgánica o inorgánica, desde 0°C hasta 80°C, desde 1-12 horas, para producir el tioéter 7.3. Preferiblemente, el mesilato 7.1 reacciona con una cantidad equimolar del tiol, en una mezcla de un solvente orgánico miscible en agua tal como tolueno, y agua, en presencia de un catalizador de fase trans tal como, por ejemplo, bromuro de tetrabutilamonio, y una base inorgánica tal como hidróxido de sodio, a alrededor de 50°C, para dar el producto 7.3. El grupo protector 1,3-dioxolano presente en el compuesto 7.3 luego se elimina por hidrólisis catalizada por ácido o por intercambio con un compuesto de carbonilo reactivo para producir el diol 7.4. Los procedimientos para la conversión de 1,3-dioxolanos a los dioles correspondientes se describen en Protective Groups in Organic Synthesis, por T. W. Greene y P.G.M Wuts, Segunda edición 1990, p191. Por ejemplo, el compuesto de 1,3-dioxolano 7.3 se hidroliza mediante la reacción con una cantidad catalítica de un ácido en una mezcla de solvente orgánico acuoso. Preferiblemente, el 1,3-dioxolano 7.3 se disuelve en metanol acuoso que contiene ácido clorhídrico, y se calentó a aprox. 50°C, para producir el producto 7.4.

El grupo hidroxilo primario del diol 7.4 se acila entonces selectivamente por reacción con un haluro de acilo que retira el electrón tal como, por ejemplo, cloruro de pentafluorobenzoilo o cloruros de mono- o di-nitrobenzoilo. La reacción se lleva a cabo en un solvente inerte tal como diclorometano y similares, en presencia de una base orgánica o inorgánica.

Preferiblemente, las cantidades equimolares del diol 7.4 y cloruro de 4-nitrobenzol reaccionan en un solvente tal como acetato de etilo, en presencia de una base orgánica terciaria tal como 2-picolina, a temperatura ambiente, para producir el éster de hidroxi 7.5. El éster de hidroxi se hace reaccionar a continuación con un cloruro de sulfonilo tal como cloruro de metanosulfonilo, cloruro de 4-toluenosulfonilo y similares, en presencia de una base, en un solvente polar aprótico a baja temperatura, para producir el correspondiente éster de sulfonilo 7.6. Preferiblemente, las cantidades equimolares del carbinol 7.5 y cloruro de metanosulfonilo reaccionan juntos en acetato de etilo que contiene trietilamina, a alrededor de 10°C, para producir el mesilato 7.6. El compuesto 7.6 se somete entonces a una reacción de ciclación de hidrólisis para producir el oxirano 7.7. El mesilato o grupo de partida análogo presente en 7.6 se desplaza por ión de hidróxido, y el carbinol de esta manera producido, sin aislamiento, se transforma espontáneamente en el oxirano 7.7 con eliminación de 4-nitrobenzoato. Para efectuar esta transformación, el éster de sulfonilo 7.6 reacciona con un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de tetraalquilamonio en un solvente orgánico acuoso. Preferiblemente, el mesilato 7.6 reacciona con hidróxido de potasio in dioxano acuoso a temperatura ambiente durante alrededor de 1 hora, para producir el oxirano 7.7.

El compuesto de oxirano 7.7 se somete entonces a una reacción de abertura de anillo regioespecífica mediante el tratamiento con una amina secundaria 1.2, para dar el aminoalcohol 7.8. La amina y el oxirano reaccionan en un solvente orgánico prótico, opcionalmente en presencia adicional de agua, a 0°C hasta 100°C, y en presencia de una base inorgánica, durante 1 a 12 horas, para dar el producto 7.8. Preferiblemente, las cantidades equimolares de los reactivos 7.7 y 1.2 reaccionan en metanol acuoso a alrededor de 60°C en presencia de carbonato de potasio, durante alrededor de 6 horas, para producir el aminoalcohol 7.8. La amina libre se sustituye entonces mediante el tratamiento con un ácido, cloroformiato o cloruro de sulfonilo como se describe anteriormente en el Esquema 1 para dar la amina 7.9. El grupo protector carbobenciloxi (cbz) en el producto 7.9 se remueve para producir la amina libre 7.10. Los procedimientos para la remoción de grupos cbz se describen, por ejemplo, en Protective Groups in Organic Synthesis, por T. W. Greene y P.G.M Wuts, Segunda edición, p. 335. Los procedimientos incluyen hidrogenación catalítica e hidrólisis ácida o básica. Por ejemplo, la amina protegida por cbz 7.9 reacciona con hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo en un solvente orgánico o alcohólico acuoso, para producir la amina libre 7.10. Preferiblemente, el grupo cbz se remueve por la reacción de 7.9 con hidróxido de potasio en un alcohol tal como isopropanol a casi 60°C para producir la amina 7.10. La amina 7.10 de esta manera obtenida se acila a continuación con un ácido carboxílico o derivado activado 1.7, usando las condiciones antes descritas en el Esquema 1 para producir el producto 7.11.

Esquema 7



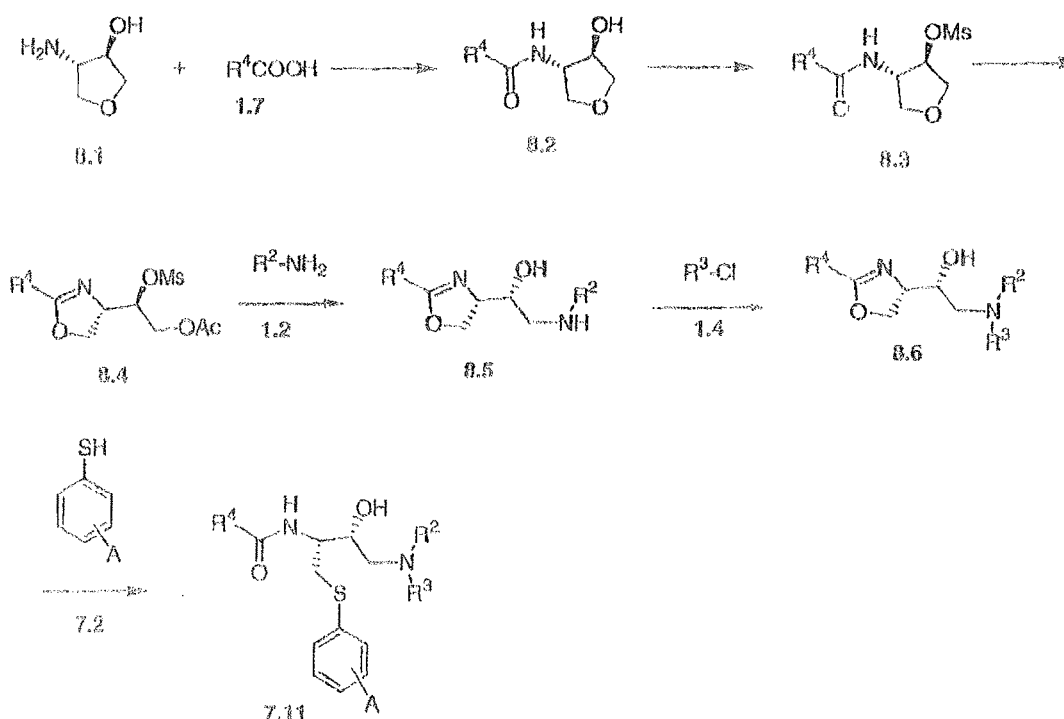
El Esquema 8 ilustra una preparación alternativa de los compuestos 1 en donde el sustituyente X es S, y en donde el grupo A es cualquiera del grupo de enlace-P(O) (OR^1)₂ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], Br etc. En esta secuencia, 4-amino-tetrahidro-furan-3-ol, 8.1, la preparación del cual se describe en Tet. Lett., 2000, 41, 7017, reacciona con un ácido carboxílico o derivado activo del mismo, R_4COOH , 1.7, usando las condiciones antes descritas por el Esquema 1 para la preparación de amidas, para producir la amida 8.2. El producto de amida 8.2 luego se transforma, usando la secuencia de reacciones que se muestra en el Esquema 8, en el compuesto isoxazolino 8.5. El grupo hidroxilo en el resto tetrahidrofuran en 8.2 se convierte en un grupo de partida tal como p-toluenosulfonilo, o Similar, por reacción con un cloruro de sulfonilo en un solvente aprótico tal como piridina o diclorometano. Preferiblemente, la hidroxiamida 8.2 reacciona con una cantidad equimolar de cloruro de metanosulfonilo en piridina, a temperatura ambiente, para producir el metanoéster de sulfonilo 8.3. El producto 8.3, que porta un grupo de partida, éster sulfonil adecuado se somete entonces a una reconfiguración catalizada con el ácido para producir la isoxazolina 8.4. La configuración de la reacción se efectúa en presencia de un agente de acilación tal como un anhídrido carboxílico, en presencia de un catalizador de ácido fuerte. Preferiblemente, el mesilato 8.3 se disuelve en un agente de acilación tal como anhídrido acético a alrededor de 0°C, en presencia de alrededor de 5% en mol de un ácido fuerte tal como ácido sulfúrico, para producir el mesilato de isoxazolino 8.4. El grupo de partida, por ejemplo, el grupo mesilato, se somete a continuación a una reacción de desplazamiento con una amina. El compuesto 8.4 reacciona con una amina 1.2, como se define in el Cuadro 3, en un solvente prótico tal como un alcohol, en presencia de una base orgánica o inorgánica, para producir el producto de desplazamiento 8.5. Preferiblemente, el compuesto de mesilato 8.4 reacciona con una cantidad equimolar de la amina 1.2, en presencia de un exceso de una base inorgánica tal como carbonato de potasio, a temperatura ambiente, para producir el producto 8.5. El producto 8.5 se trata entonces con R^3Cl , cuadro 6 como se describe anteriormente en el Esquema 1 para producir la amina 8.6. El compuesto 8.6 luego reacciona con un tiol 7.2 para producir el tioéter 7.11. La reacción se lleva a cabo en un solvente polar tal como DMF, piridina o un alcohol, en presencia de una base orgánica o inorgánica débil, para producir el producto 7.11. Preferiblemente, el isoxazolino 8.6 reacciona, en metanol, con una cantidad equimolar del tiol 7.2, en presencia de un exceso de una base tal como bicarbonato de potasio, a temperatura ambiente, para producir el tioéter 7.11.

Los procedimientos ilustrados en el Esquema 7-8 describen la preparación de los compuestos 7.11 en donde X es S, y en la cual el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P(O) (OR^1)₂ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH] Br etc, como se describe a continuación. El Esquema 9 ilustra la conversión de los compuestos 7.11 en donde A es un precursor para el grupo de enlace-P(O) (OR^1)₂ en los compuestos 1 en donde X=S. Los procedimientos para la conversión del sustituyente A en el grupo de enlace-P(O) (OR^1)₂ se ilustran a continuación, (Esquemas 47-99).

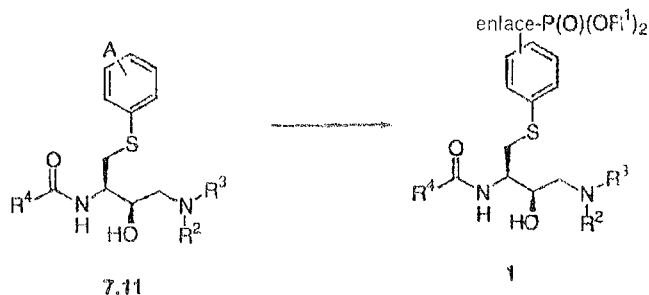
Los Esquemas 9a-9b representan la preparación de ésteres de fosfonato 1, en donde X es azufre, el grupo R_4COOH contiene un grupo amina, y en donde el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P(O) $(OR^1)_2$ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], [NH], Br etc. La amina 7.10 preparada en el Esquema 7 se trata con la amina protegida con CBZ 5.1 usando las misas condiciones descritas en el Esquema 5 para la preparación de 5.2 para dar la amina CBZ 9a.1. La remoción del grupo CBZ como se describe en el Esquema 5 para dar 9a.2 seguido por tratamiento con cloruro de cloroacetilo como se describe en el Esquema 5 da el cloruro 9a.3. El cloruro 9a.3 se trata entonces con la amina 5.7 para dar la amina 9a.4 como se describe en el Esquema 5.

Las reacciones que se muestran en el Esquema 9a ilustran la preparación del compuesto 9a.4 en la cual el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P(O) $(OR^1)_2$ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], [NH], Br etc. El Esquema 9b representa la conversión de 9a.4 en donde A es [OH], [SH], [NH], Br etc, en el éster de fosfonato 1 en donde X es azufre. En este procedimiento 9a.4 se convierte, usando los procedimientos descritos a continuación, Esquemas 47-99, en el compuesto 1.

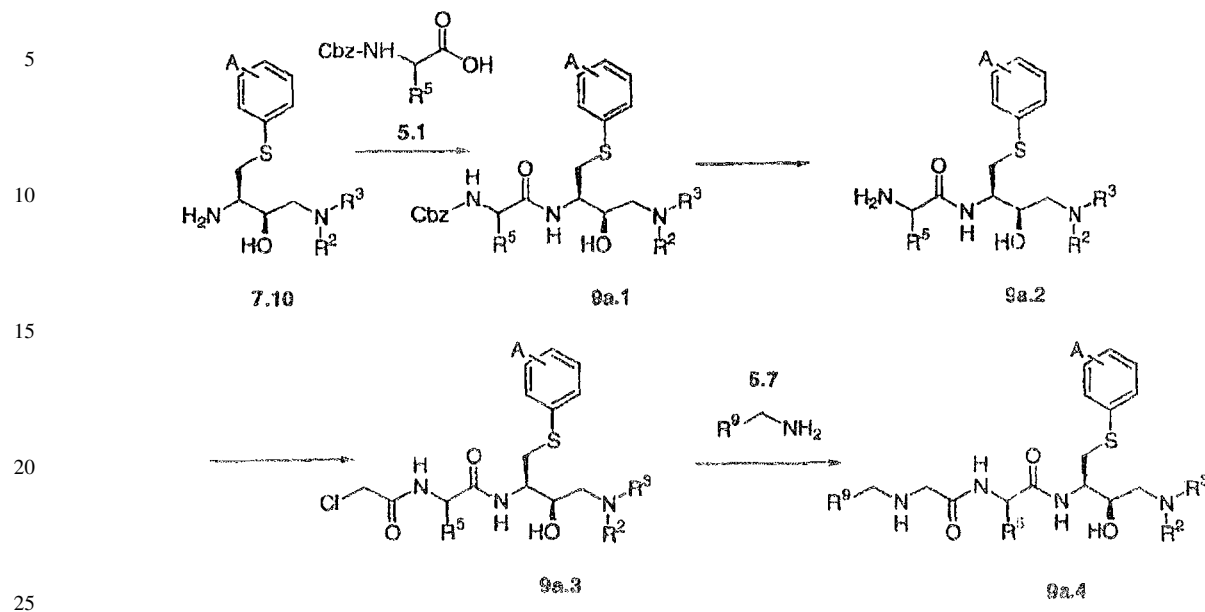
Esquema 8



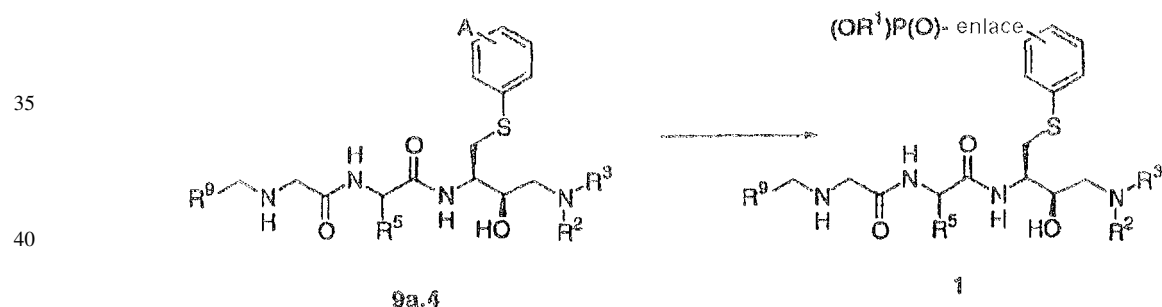
Esquema 9



Esquema 9a



Esquema 9b



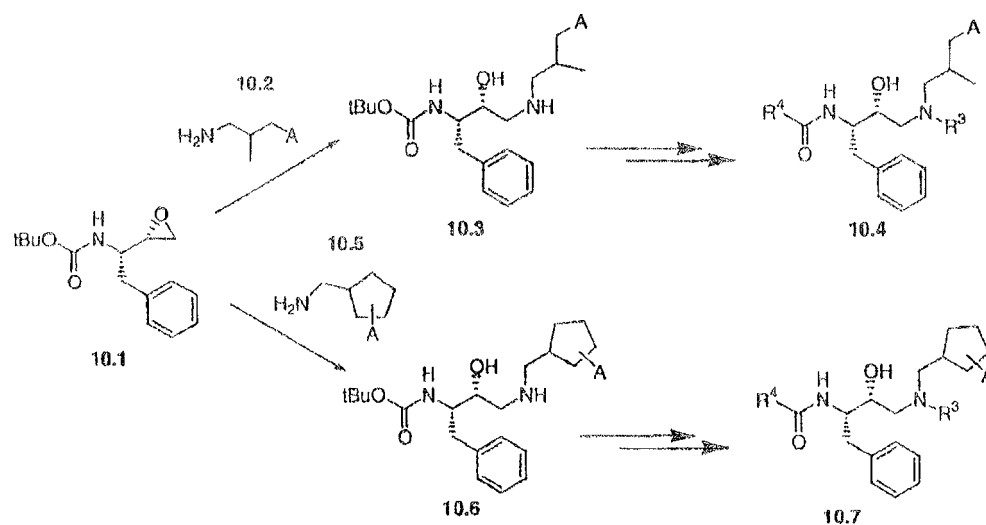
Preparación de los intermedios de éster de fosfonato 2 y 3 en los cuales X es un enlace directo

Los Esquemas 10-12 ilustran la preparación de los ésteres de fosfonato 2 y 3 en donde X es un enlace directo y el grupo R₄COOH no contiene un grupo amina primario, o secundario. Como se muestra en el Esquema 10, el epóxido 10.1, preparado como se describe en J. Med. Chem 1994, 37, 1758 reacciona con la amina 10.2 o 10.5 en la cual el sustituyente A es bien el grupo de enlace-P(O) (OR¹)₂ o bien un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], [NH], Br etc, para producir la amina 10.3 y 10.6 respectivamente. La reacción se efectúa bajo las mismas condiciones como se describen anteriormente, Esquema 1 para la preparación de la amina 1.3. La preparación de las aminas 10.2 se describe en los Esquemas 73-75 y aminas 10.5 en los Esquemas 76-78. Los productos 10.3 y 10.6 luego se transforman, usando la secuencia de reacciones arriba descritas, Esquema 1, para la conversión de la amina 1.3 en la amida 1.8, dentro de la aminoamida 10.4 y 10.7 respectivamente.

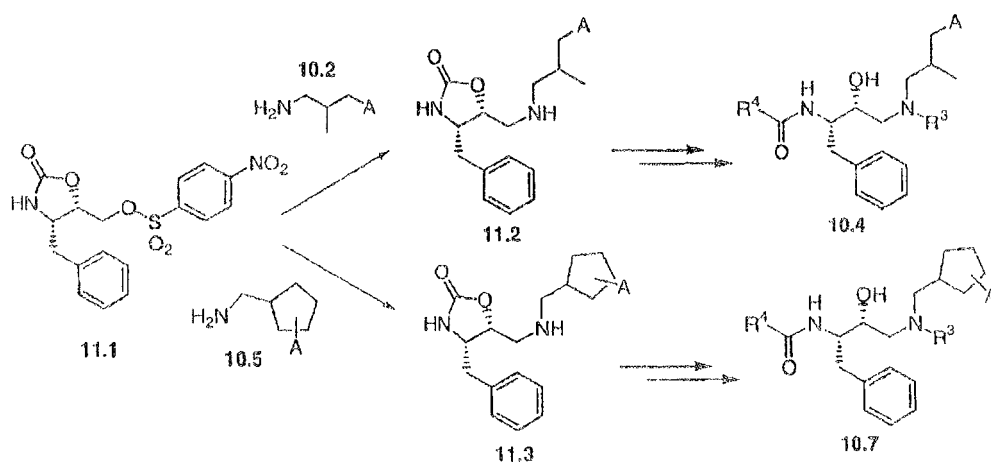
Una vía alterna a las aminas 10.4 y 10.7 se muestra en el Esquema 11 en donde el éster de sulfonilo 11.1 preparado de acuerdo con Chimia 1996, 50, 532 se trata bajo las condiciones descritas en el Esquema 2 con las aminas 10.2 ó 10.5 para dar las aminas 11.2 ó 11.3 respectivamente. Estos productos de amina luego se convierten como se describe anteriormente, Esquema 2, en las amidas 10.4 y 10.7 respectivamente.

Las reacciones que se muestran en el Esquema 10 y 11 ilustran la preparación de los compuestos 10.4 y 10.7 en la cual el sustituyente a es bien el grupo de enlace-P(O) (OR¹)₂ o bien un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], [NH], Br etc. El Esquema 12 representa la conversión de estos compuestos 10.4 y 10.7 en donde A es [OH], [SH], [NH], Br, etc, en los ésteres de fosfonato 2 y 3 respectivamente, en donde X es un enlace directo. En este procedimiento, las aminas 10.4 y 10.7 se convierten, usando los procedimientos descritos a continuación, Esquemas 47-99, en los compuestos 2 y 3 respectivamente.

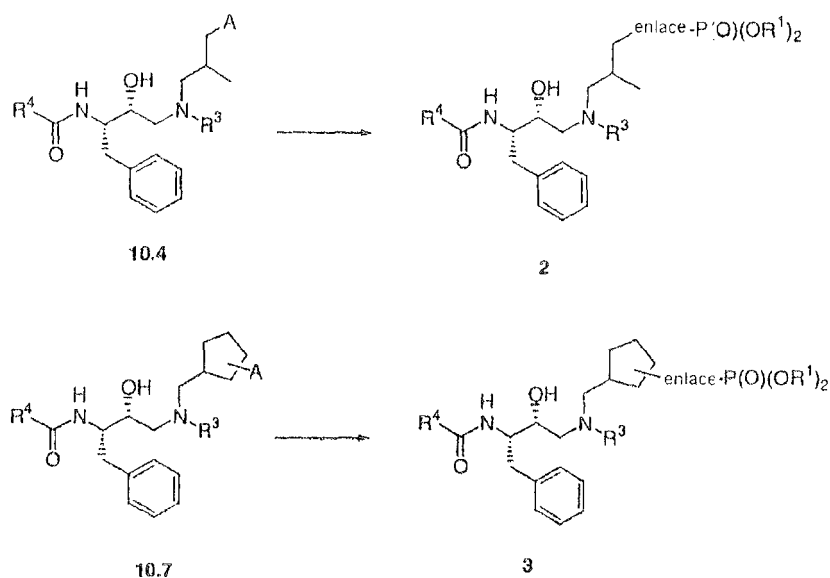
Esquema 10



Esquema 11



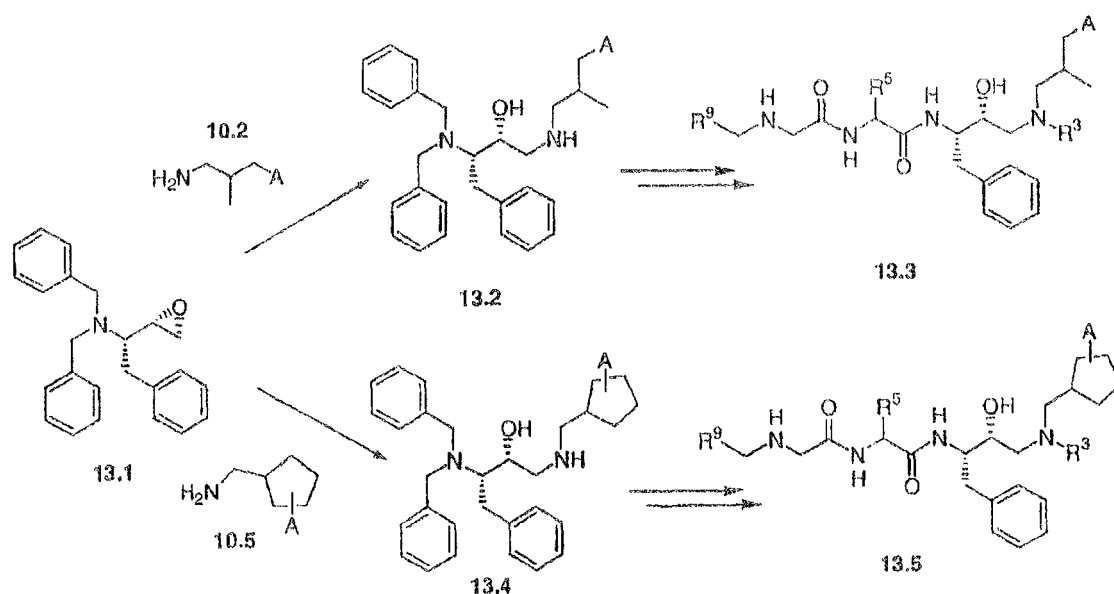
Esquema 12



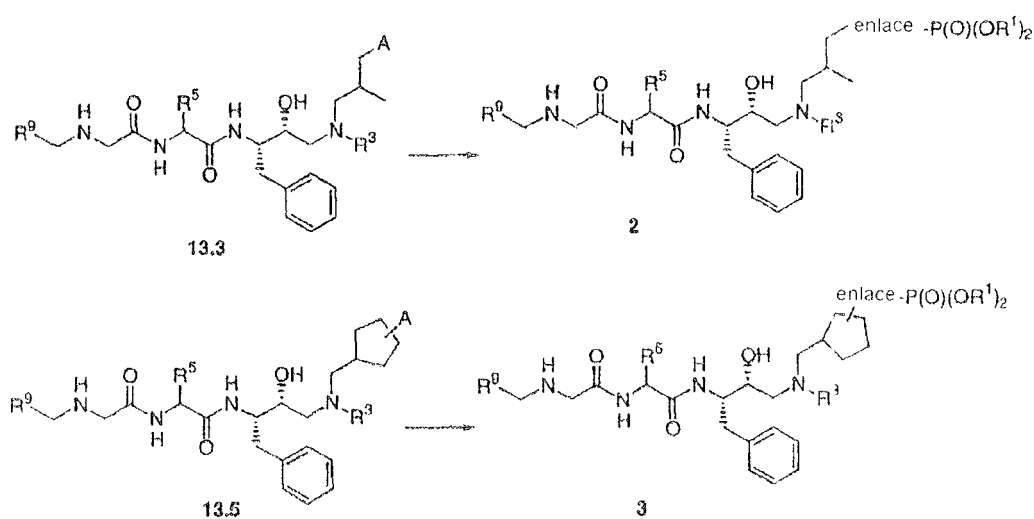
Los Esquemas 13-14 ilustran la preparación de los ésteres de fosfonato 2 y 3 en donde X es un enlace directo y el grupo R⁴COOH contiene una amina. El epóxido 13.1, preparado como se describe en US 6391919B1, o J. Org. Chem. 1996, 61, 3635 reacciona, como se describe anteriormente, (Esquema 1) con la amina 10.2 o 10.5, en donde el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P(O) (OR¹)₂ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], [NH], Br etc, para dar los amino alcoholes 13.2 y 13.4, respectivamente. Estas aminas luego se convierten como se describe en el Esquema 3 para la conversión de 3.2 hacia 3.4 y el Esquema 5 para la conversión de 3.4 hacia 5.8, en los productos de amina 13.3 y 13.5 respectivamente.

Las reacciones que se muestran en el Esquema 13 ilustran la preparación de los compuestos 13.3 y 13.5 en las cuales el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P(O) (OR¹)₂ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], [NH], Br etc. El Esquema 14 representa la conversión de los compuestos 13.3 y 13.5 en donde A es [OH], [SH], [NH], Br etc, en los ésteres de fosfonato 2 y 3 en donde X es un enlace directo. En este procedimiento, los compuestos 13.3 y 13.5 se convierten, usando los procedimientos descritos a continuación, Esquemas 47-99, en los compuestos 2 y 3 respectivamente.

Esquema 13



Esquema 14

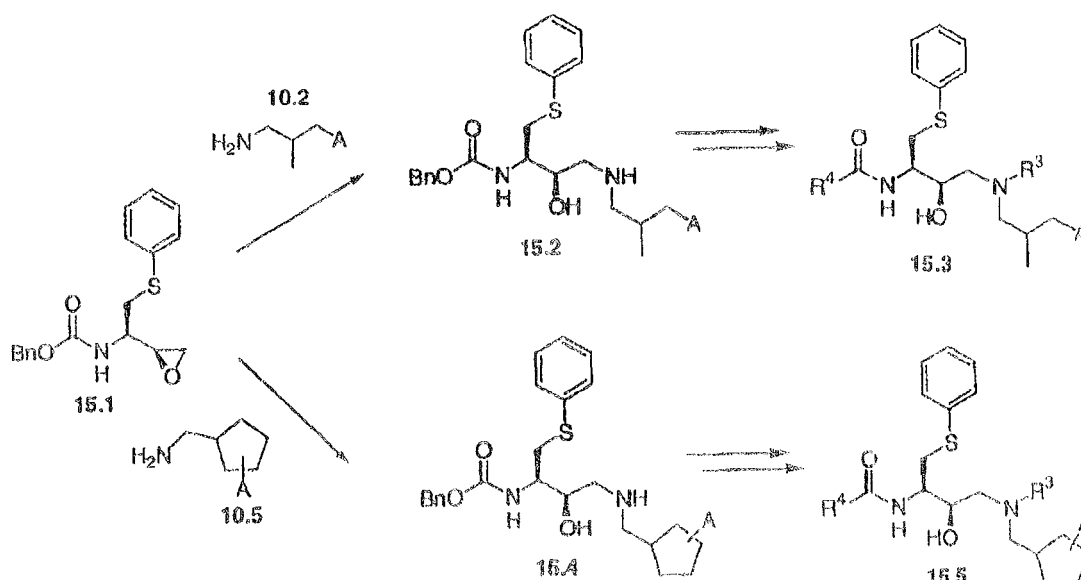


Preparación de los intermedios de éster de fosfonato 2 y 3 en los cuales X es un azufre

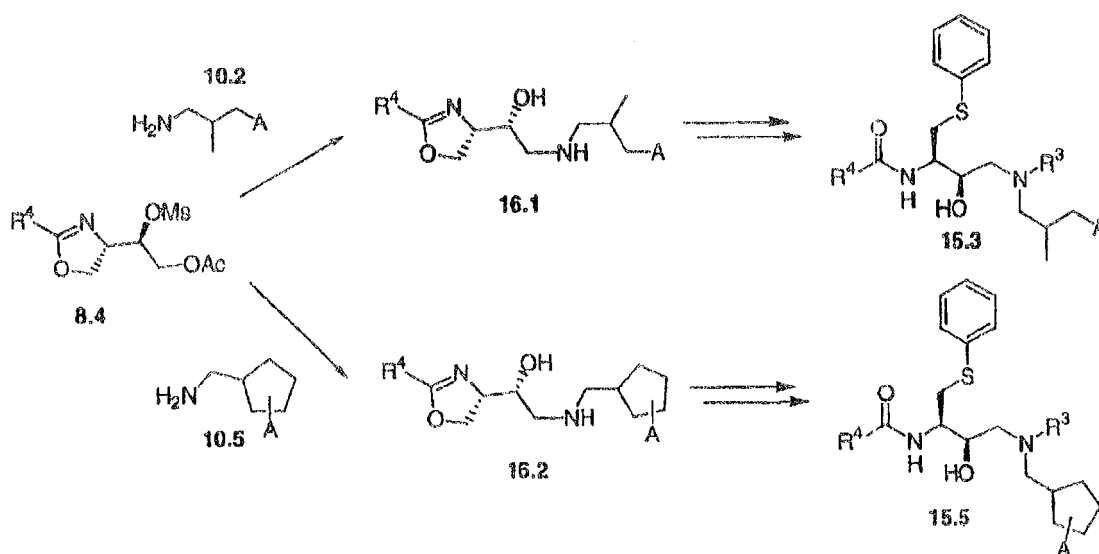
Los ésteres intermedios de fosfonato 2 y 3, en donde el grupo A se une a un resto arilo ligada al azufre, y el grupo $R_4\text{COOH}$ no contiene un grupo amina, se preparan como se muestra en Esquemas 15-17. En el Esquema 15, el epóxido 15.1 se prepara a partir de mesilato 7.1 usando las condiciones descritas en el Esquema 7 para la preparación de 7.7 a partir de 7.1, excepto que incorpora tiofenol por tiol 7.2. El epóxido 15.1 se trata entonces con amina 10.2 o amina 10.5, en donde sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P(O) (OR^1)₂ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], [NH], Br etc, como se describe en el Esquema 7, para dar las aminas 15.2 y 15.4. La aplicación adicional del Esquema 7 sobre las aminas 15.2 y 15.4 produce los alcoholes 15.3 y 15.5 respectivamente. Alternativamente, el Esquema 16 representa la preparación de 15.3 y 15.5 usando el mesilato 8.4. Las aminas 10.2 reaccionan con mesilato 8.4 bajo condiciones descritas en el Esquema 8 para dar aminas 16.1 y 16.2 respectivamente. La modificación adicional de 16.1 y 16.2 según las condiciones descritas en el Esquema 8 luego resulta en alcoholes 15.3 y 15.5 respectivamente.

Las reacciones que se muestran en el Esquema 15-16 ilustran la preparación de los compuestos 15.3 y 15.5 en las cuales el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P(O) (OR^1)₂ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], [NH], Br etc. El Esquema 17 representa la conversión de 15.3 y 15.5 en donde A es [OH], [SH], [NH], Br etc, en el éster de fosfonato 2 y 3 en donde X es azufre. En este procedimiento 15.3 o 15.5 se convierte, usando los procedimientos descritos a continuación, Esquemas 47-99, en el compuesto 2 y 3.

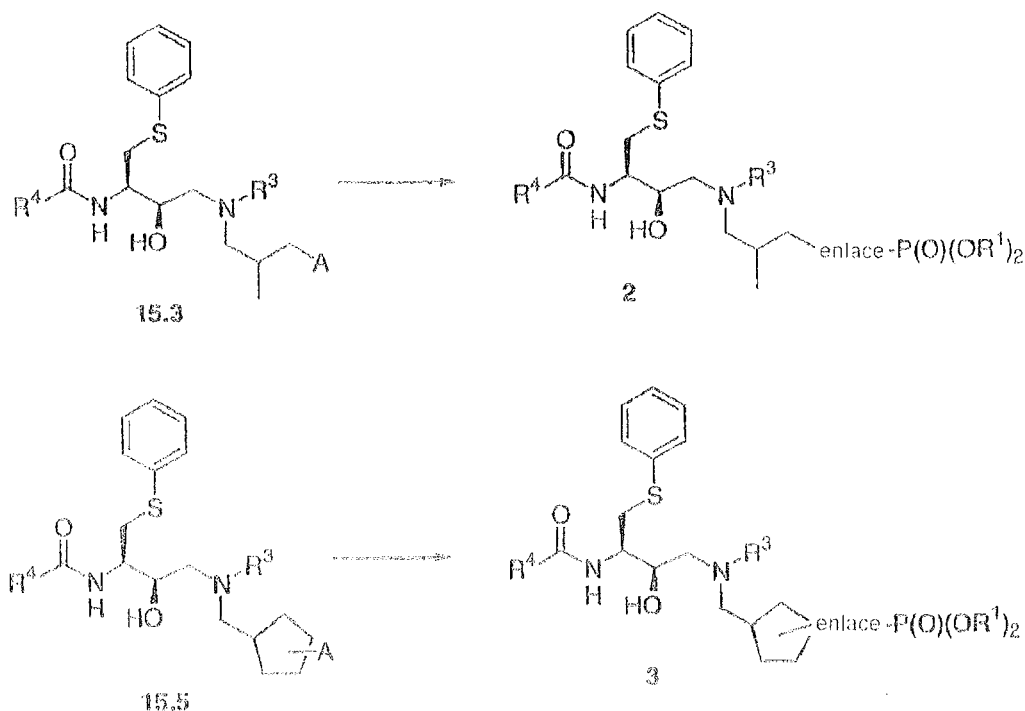
Esquema 15



Esquema 16



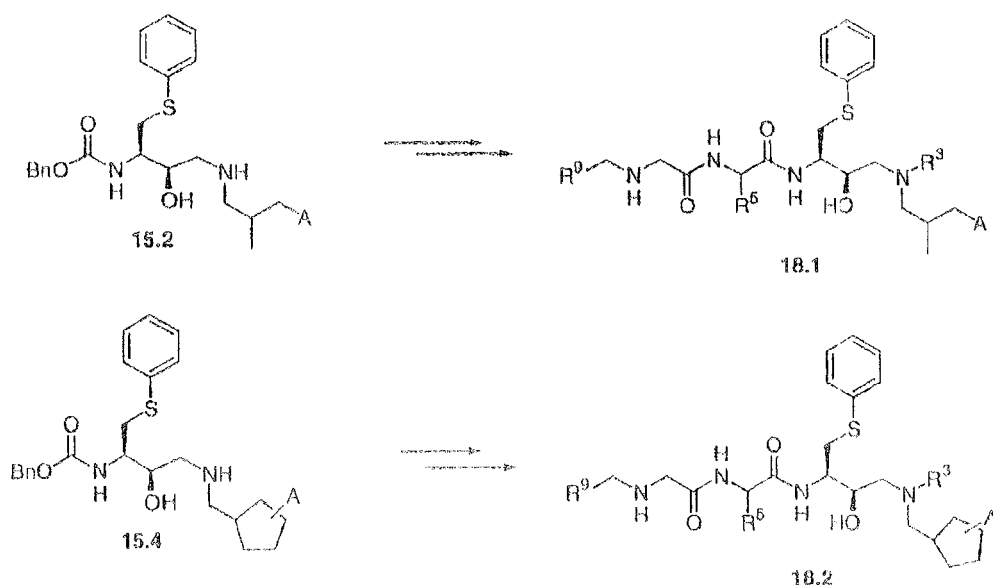
Esquema 17



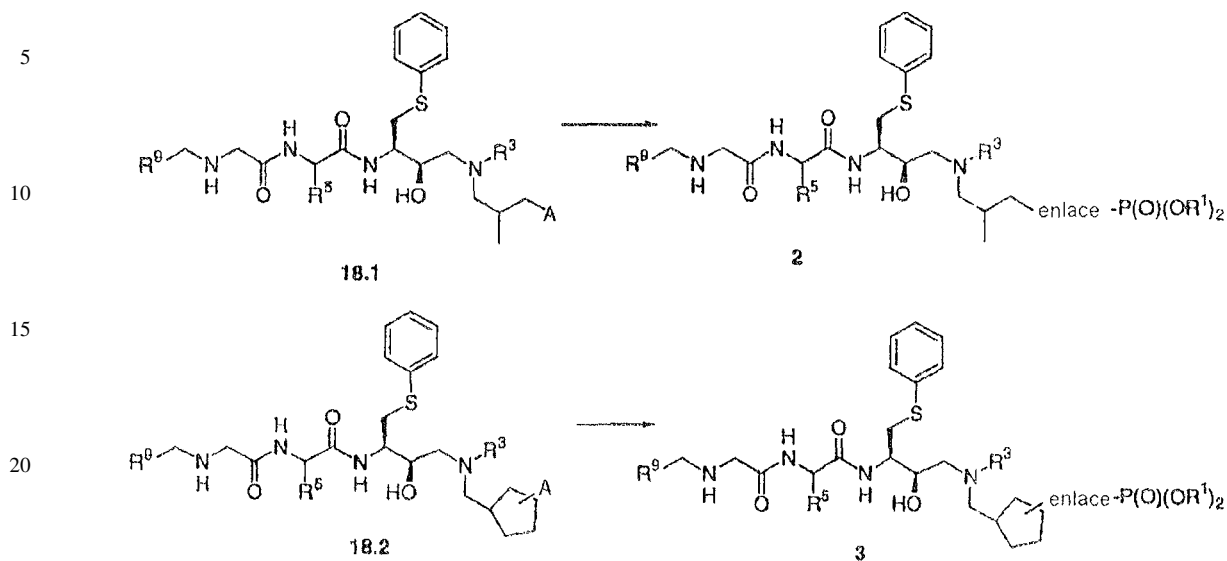
Los Esquemas 18-19 describen la preparación de ésteres de fosfonato 2 y 3, en donde el grupo A se coloca a un resto arilo ligada al azufre, y el grupo R₄COOH contiene un grupo amina. Las aminas 15.2 y 15.4, en donde el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P(O) (OR¹)₂ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], [NH], Br etc, preparado en el Esquema 15, se convierten usando las mismas condiciones descritas en el Esquema 7 para la preparación de la amina 7.10 a partir de 7.8 y Esquema 9a para la preparación de 9a.4 a partir de 7.10 para dar 18.1 y 18.2 respectivamente.

Las reacciones que se muestran en el Esquema 18 ilustran la preparación del compuesto 18.1 y 18.2 en la cual el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P(O) (OR¹)₂ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], [NH], Br etc. El Esquema 19 representa la conversión de 18.1 y 18.2 en donde A es [OH], [SH], [NH], Br etc, en el éster de fosfonato 2 y 3 respectivamente en donde X es azufre. En este procedimiento 18.1 y 18.2 se convierten, usando los procedimientos descritos a continuación, Esquemas 47-99, en los compuestos 2 y 3.

Esquema 18



Esquema 19



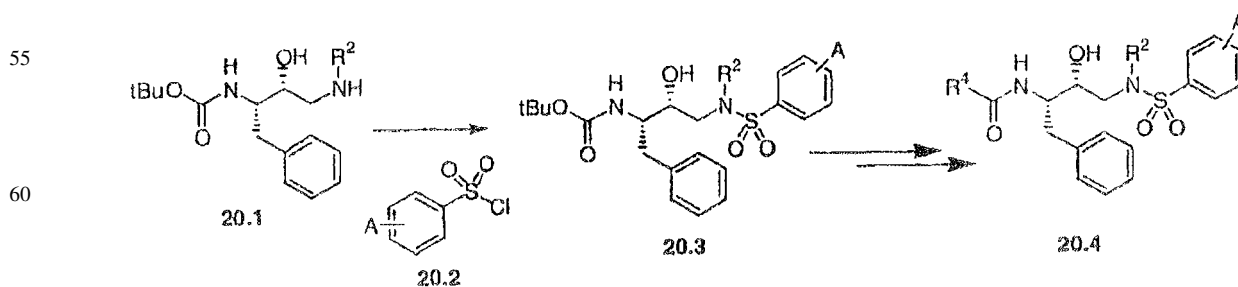
Preparación de los intermedios de éster de fosfonato 4 en donde X es un enlace directo

Los Esquemas 20-22 ilustran la preparación de los ésteres de fosfonato 4 en donde X es un enlace directo y el grupo R no contiene un grupo amina primario, o secundario. Como se muestra en el Esquema 20, la amina 20.1 reacciona con el cloruro de sulfonilo 20.2 en la cual el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P(O) (OR¹)₂ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], [NH], Br etc, para producir el producto 20.3. La reacción se efectúa bajo las mismas condiciones como se describe anteriormente, Esquema 1 para la preparación de la sulfonamida 1.5. La amina 20.1 se prepara por tratamiento de epóxido 10.1 con la amina 1.2 como se describe en el Esquema 1 para la preparación de 1.3. La preparación de cloruro de sulfonilo 20.2 se describe en los Esquemas 92-97. El producto 20.3 luego se transforma, usando la secuencia de reacciones arriba descritas, Esquema 1, para la conversión de la amida 1.5 en la amida 1.8, en el producto 20.4.

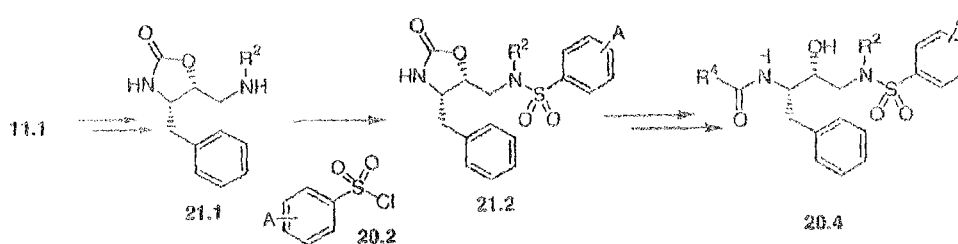
Una vía alternativa al producto 20.4 se muestra en el Esquema 21 en donde amina 11.1 se trata bajo las condiciones descritas en el Esquema 2 con la amina 1.2 para dar la amina 21.1. La amina 21.1 luego se sulfonila con 20.2 en la cual el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P(O) (OR¹)₂ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], [NH], Br etc, como se describe en el Esquema 2, para producir el producto 21.2. El producto 21.2 luego se convierte como se describe anteriormente Esquema 2, en la sulfonamida 20.4.

Las reacciones que se muestran en el Esquema 20 y 21 ilustran la preparación del compuesto 20.4 en la cual el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P(O) (OR¹)₂ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], [NH], Br etc. El Esquema 22 representa la conversión de estos compuestos 20.4 en donde A es [OH], [SH], [NH], Br etc, en los ésteres de fosfonato 4 respectivamente, en donde X es un enlace directo. En este procedimiento, las aminas 20.4 se convierten, usando los procedimientos descritos a continuación, Esquemas 47-99, en los compuestos 4.

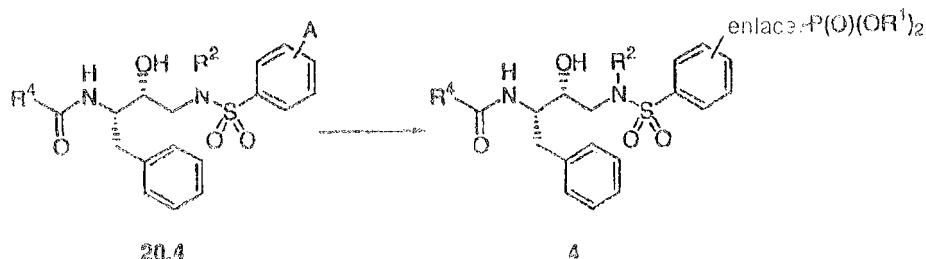
Esquema 20



Esquema 21



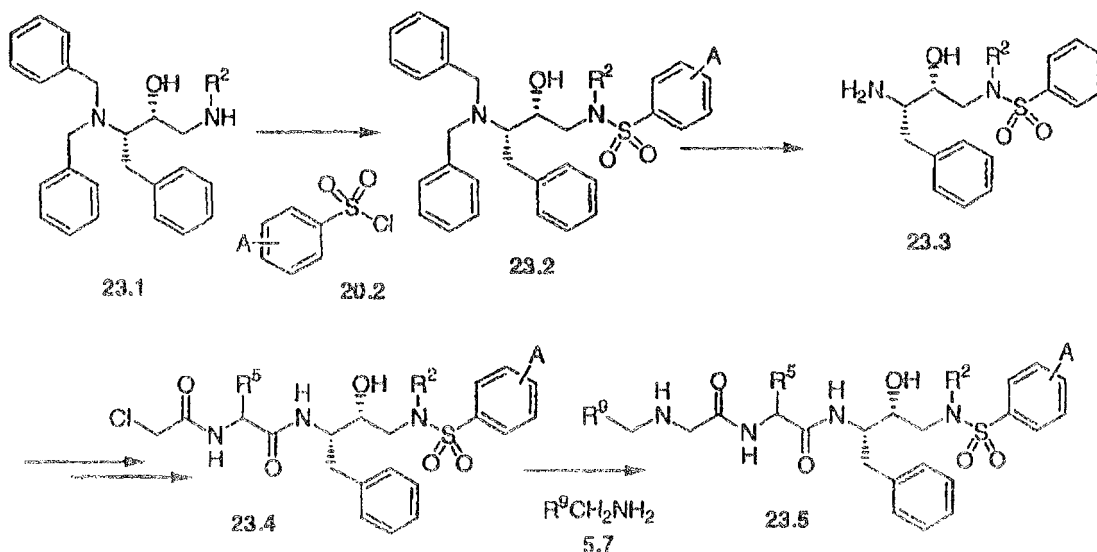
Esquema 22



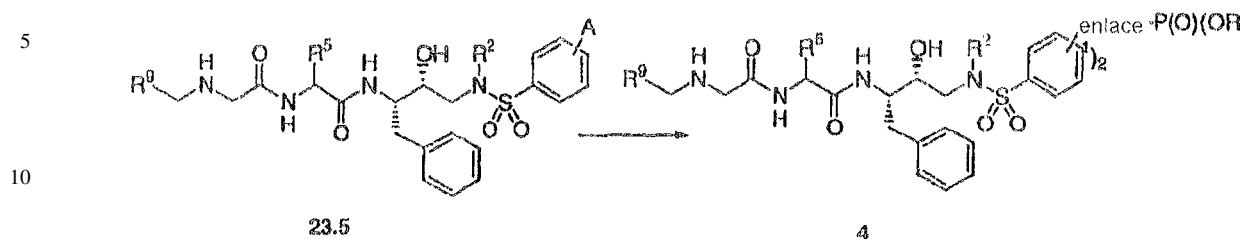
El Esquema 23 ilustra la preparación de los ésteres de fosfonato 4 en donde X es un enlace directo y el grupo R_4COOH contiene un grupo amina. La amina 23.1, preparado del epóxido 13.1 y una amina 1.2 como se describe en el Esquema 13 para la síntesis de 13.2 a partir de 13.1, reacciona con el cloruro de sulfonilo 20.2 en la cual el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P(O)(OR¹)₂ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], [NH], Br etc, como se describe en Esquemas 1 para la síntesis de 1.5, para dar el producto 23.2. El producto 23.2 luego se reduce a la amina 23.3 según las condiciones descritas en el Esquema 3 para la preparación de 3.4 a partir de 3.3. El producto de amina luego se convierte como se describe en el Esquema 5 en el cloruro 23.4. El cloruro se trata con la amina 5.7 para producir la amina 23.5, como se describe en el Esquema 5 para la preparación de 5.8 a partir de 5.7.

Las reacciones que se muestran en el Esquema 23 ilustran la preparación del compuesto 23.5 en la cual el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P(O)(OR¹)₂ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], [NH], Br etc. El Esquema 24 representa la conversión del compuesto 23.5 en donde A es [OH], [SH], [NH], Br etc, en los ésteres de fosfonato 4 en donde X es un enlace directo. En este procedimiento, el compuesto 23.5 se convierte, usando los procedimientos descritos a continuación, Esquemas 47-99, en el compuesto 4.

Esquema 23



Esquema 24



15 *Preparación de los intermedios de éster de fosfonato 4 en donde X es un azufre*

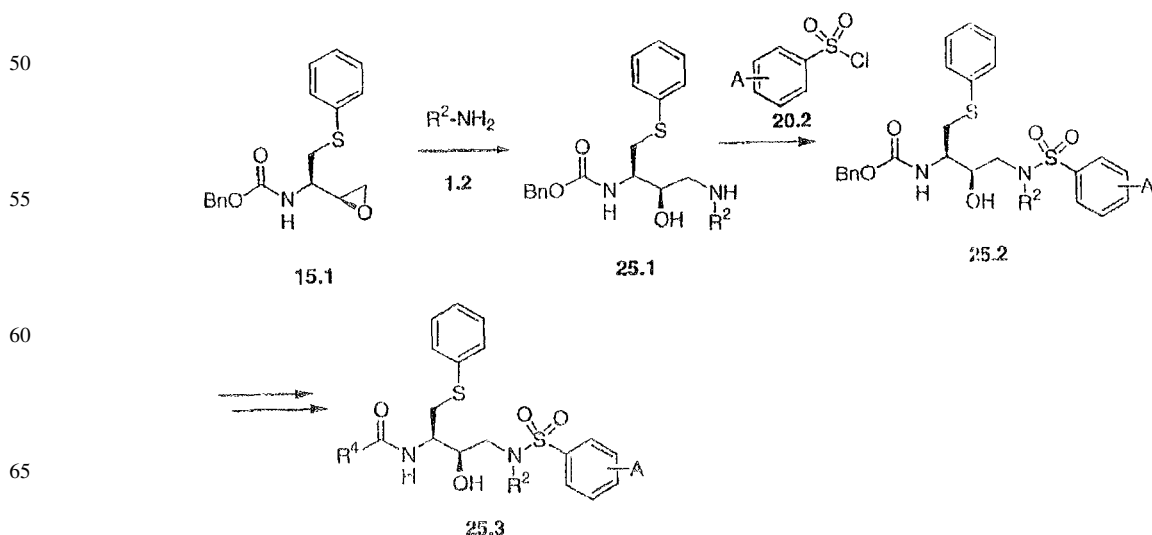
El intermedio de éster de fosfato 4, en donde el grupo A se coloca a un resto arilo ligada al azufre, y el grupo R_4COO no contiene una amina se prepara como se muestra en Esquemas 25-27. La amina 25.1 preparada a partir de epóxido 15.1 y amina 1.2 como se describe en el Esquema 15 se trata con sulfonamida 20.2 en la cual el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P(O) (OR^1)₂ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], [NH], Br etc, usando las condiciones descritas en el Esquema 7, para dar la sulfonamida 25.2. La sulfonamida 25.2 luego se convierte como se describe en el Esquema 7 para la conversión de 7.9 a 7.10, y Esquema 9a para la conversión de 7.10 a 9a.4, al producto 25.3. Alternativamente, Esquema 26, ilustra como la amina 8.5 preparada según el Esquema 8 reacciona con 20.2 bajo las condiciones descritas en el Esquema 8 para la preparación de 8.6 a partir de 8.5, para dar la sulfonamida 26.1. La modificación adicional de acuerdo con las condiciones descritas en el Esquema 8 para la preparación de 7.11, proporciona sulfonamida 25.3.

Las reacciones que se muestran en el Esquema 25-26 ilustran la preparación de los compuestos sulfonamida 25.3 en las cuales el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P(O) (OR^1)₂ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], [NH], Br etc. El Esquema 27 representa la conversión de 25.3 en donde A es [OH], [SH], [NH], Br etc, en el fosfonato 4 en donde X es azufre. En este procedimiento 25.3 se convierte, usando los procedimientos descritos a continuación, Esquemas 47-99, en el compuesto 4.

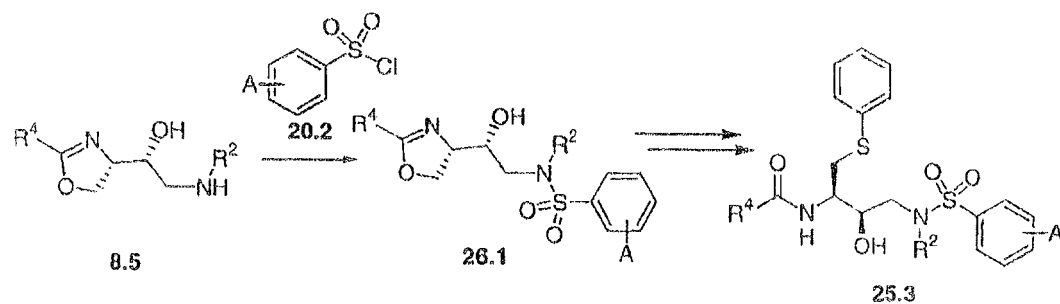
La preparación de intermedio fosfonato éster 4, en donde el grupo A se coloca a un resto arilo ligada al azufre, y el grupo R_4COOH contiene una amina se preparan como se muestra en los Esquemas 28-29. La amina 25.2 (Esquema 25) en la cual el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P(O) (OR^1)₂ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], [NH], Br etc, se convierte a 28.1 como se describe en el Esquema 7 para la preparación de la amina 7.10 a partir de 7.9 y Esquema 9a para la preparación de 9a.4 a partir de 7.10.

Las reacciones que se muestran en el Esquema 28 ilustran la preparación de los compuestos sulfonamida 28.1 en la cual el sustituyente A es cualquiera del grupo enlace-P(O) (OR^1)₂ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], [NH], Br etc. El Esquema 29 representa la conversión de 28.1 en donde A es [OH], [SH], [NH], Br etc, en el fosfonato 4 en donde X es azufre. En este procedimiento 28.1 se convierte, usando los procedimientos descritos a continuación, Esquemas 47-99, en el compuesto 4.

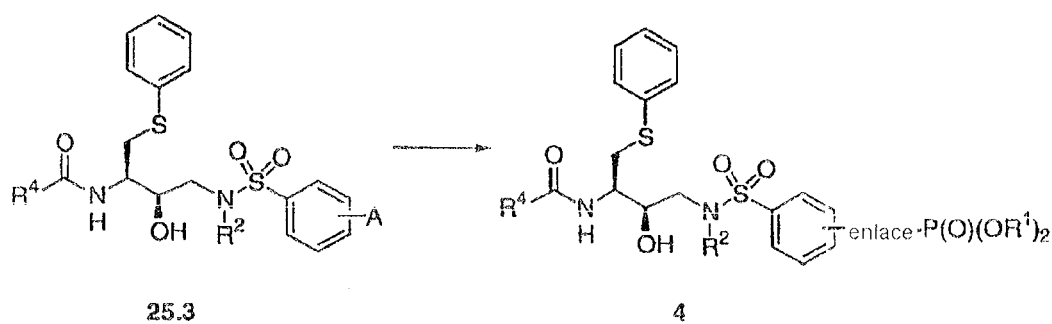
Esquema 25



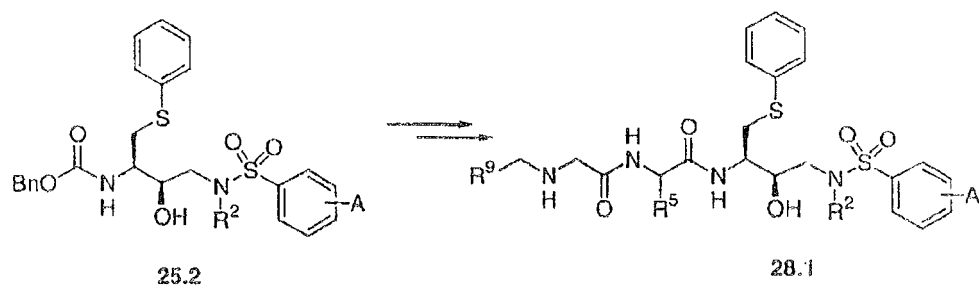
Esquema 26



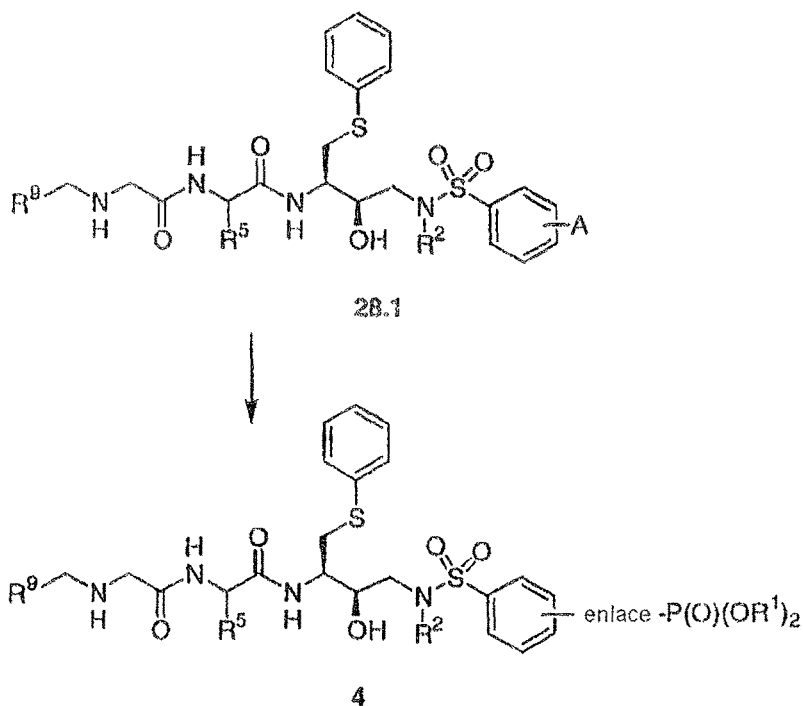
Esquema 27



Esquema 28



Esquema 29



Preparación de los intermedios de éster de fosfonato 5 en donde X es un enlace directo

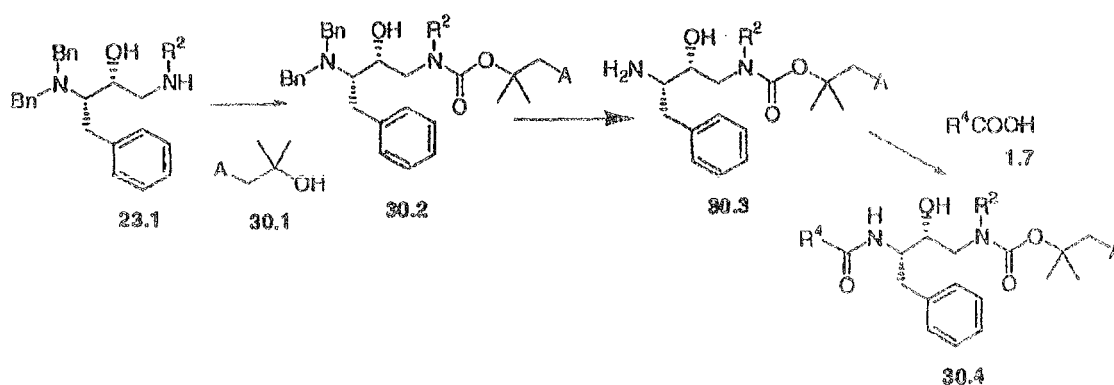
El Esquema 30 ilustra la preparación de los ésteres de fosfonato 5 en donde X es un enlace directo y el grupo R no contiene un grupo amina primario, o secundario. Como se muestra en el Esquema 30, la amina 23.1 (Esquema 23) reacciona con el alcohol 30.1 en la cual el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P(O) (OR¹)₂ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], [NH], Br etc, para producir el carbamato 30.2. La reacción se efectúa bajo las condiciones descritas abajo, Esquema 98, para elaborar carbamatos a partir de amina y alcoholes. La preparación del 30.1 se describe en Esquemas 83-86. El carbamato 30.2 luego se desprotege usando condiciones descritas en el Esquema 3 para la remoción de los grupos bencilo para dar 30.3. El tratamiento de 30.3 con el ácido R₄COOH 1.7 usando las condiciones descritas en el Esquema 1 proporciona entonces la amida 30.4.

Las reacciones que se muestran en el Esquema 30 ilustran la preparación del compuesto 30.4 en la cual el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P(O) (OR¹)₂ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], [NH], Br etc. El Esquema 31 representa la conversión de estos compuestos 30.4 en donde A es [OH], [SH], [NH], Br etc, en los ésteres de fosfonato 5 respectivamente, en donde X es un enlace directo. En este procedimiento, las aminas 30.4 se convierten, usando los procedimientos descritos a continuación, Esquemas 47-99, en los compuestos 5.

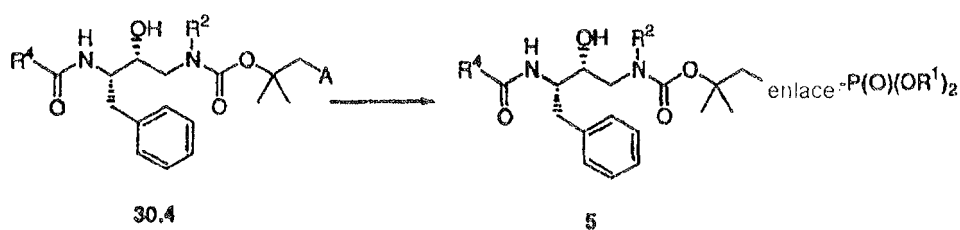
El Esquema 32 ilustra la preparación de los ésteres de fosfonato 5 en donde X es un enlace directo y el grupo R₄COOH contiene una amina. El carbamato 30.2 en la cual el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P(O) (OR¹)₂ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], [NH], Br etc, se convierte en el cloro 32.1 usando condiciones como se describe en el Esquema 9a. El cloruro 32.1 se trata entonces con amina 5.7 para dar la amina 32.2, como se describe en el Esquema 9a para la conversión de 7.10 en 9a.3.

Las reacciones que se muestran en el Esquema 32 ilustran la preparación del compuesto 32.2 en la cual el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P(O) (OR¹)₂ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], [NH], Br etc. El Esquema 33 representa la conversión del compuesto 32.2 en donde A es [OH], [SH], [NH], Br etc, en los ésteres de fosfonato 5 en donde X es un enlace directo. En este procedimiento, el compuesto 32.2 se convierte, usando los procedimientos descritos a continuación, Esquemas 47-99, en el compuesto 5.

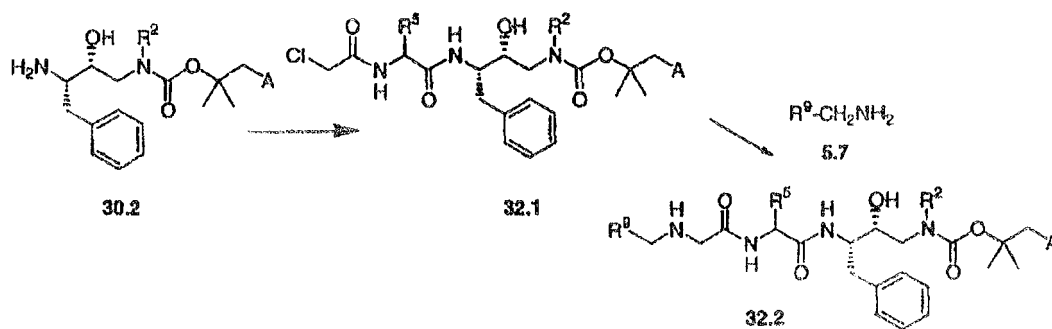
Esquema 30



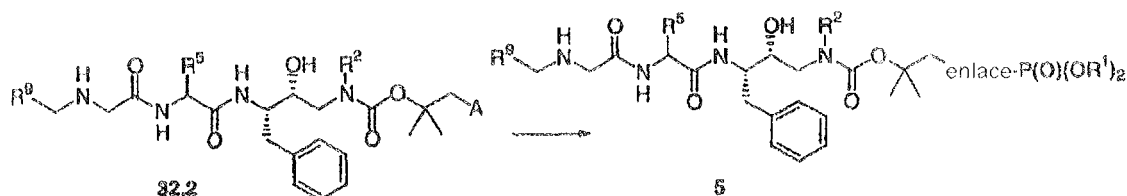
Esquema 31



Esquema 32



Esquema 33



Preparación de los intermedios de éster de fosfonato 5 en los cuales X es un azufre

El intermedio fosfonato éster 5, en donde el grupo A se coloca a un resto arilo ligada al azufre, se prepara como se muestra en los Esquemas 34-36. La amina 25.1 preparada de acuerdo con el Esquema 25, se trata con alcohol 30.1 en el cual el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P(O)(OR¹)₂ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], [NH], Br etc, usando las condiciones descritas abajo, Esquema 98, para dar el carbamato 34.1. El carbamato 34.1 luego

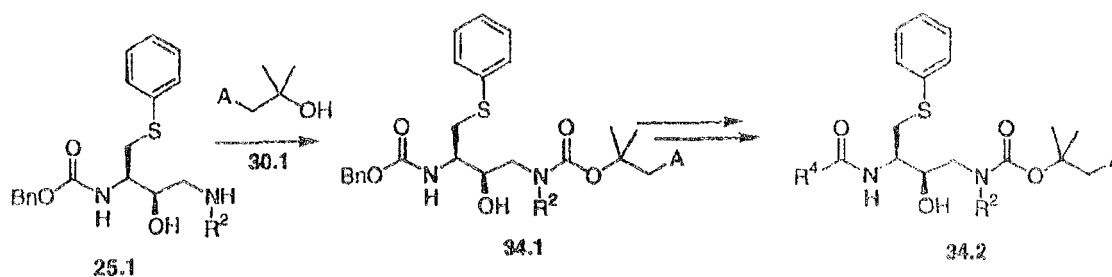
se convierte como se describe en el Esquema 7, para la conversión de 7.9 a 7.11, al producto 34.2. Alternativamente la amina 8.5 preparada de acuerdo con Esquema 8 puede reaccionar con el alcohol 30.1 bajo las condiciones descritas en el Esquema 98 para dar el carbamato 35.1. La modificación adicional de acuerdo con las condiciones descritas en el Esquema 8, excepto que incorpora tiofenol, luego resulta en sulfonamida 34.2.

Las reacciones que se muestran en el Esquema 34-35 ilustran la preparación de los compuestos sulfonamida 34.2 en las cuales el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P(O) (OR¹)₂ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], [NH], Br etc. El Esquema 36 representa la conversión de 34.2 en donde A es [OH], [SH], [NH], Br etc, en el fosfonato 5 en donde X es azufre. En este procedimiento 34.2 se convierte, usando los procedimientos descritos a continuación, Esquemas 47-99, en el compuesto 5.

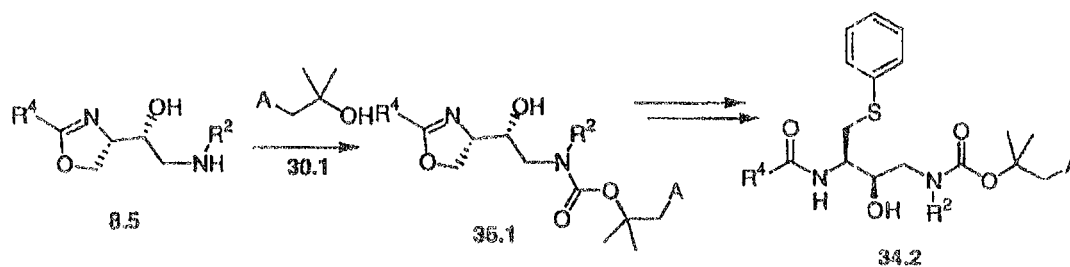
La preparación del intermedio fosfonato éster 5, en donde el grupo A se coloca a un resto arilo ligada al azufre, y el grupo R⁴COOH contiene una amina se preparan como se muestra en Esquemas 37-38. El carbamato 34.1 (Esquema 35) en la cual el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P(O) (OR¹)₂ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], [NH], Br etc, se convierte a 37.1, como se describe en el Esquema 7 para la preparación de la amina 7.10 a partir de 7.9 y Esquema 9a para la preparación de 9a.4 a partir de 7.10.

Las reacciones que se muestran en el Esquema 37 ilustran la preparación de los compuestos sulfonamida 37.1 en la cual el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P(O) (OR¹)₂ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], [NH], Br etc. El Esquema 38 representa la conversión de 37.1 en donde A es [OH], [SH], [NH], Br etc, en el fosfonato 5 en donde X es azufre. En este procedimiento 37.1 se convierte, usando los procedimientos descritos a continuación, Esquemas 47-99, en el compuesto 5.

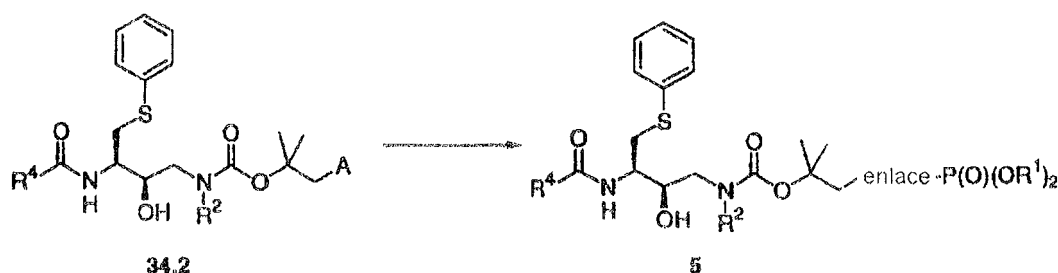
Esquema 34



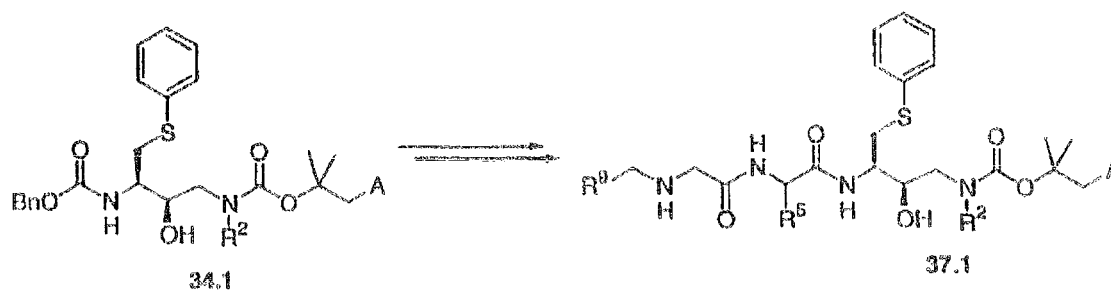
Esquema 35



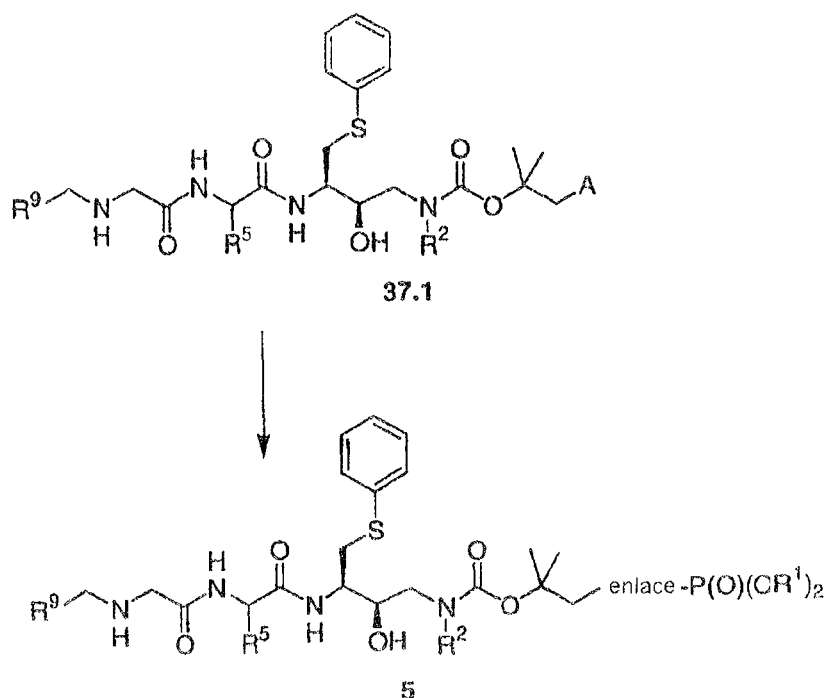
Esquema 36



Esquema 37



Esquema 38

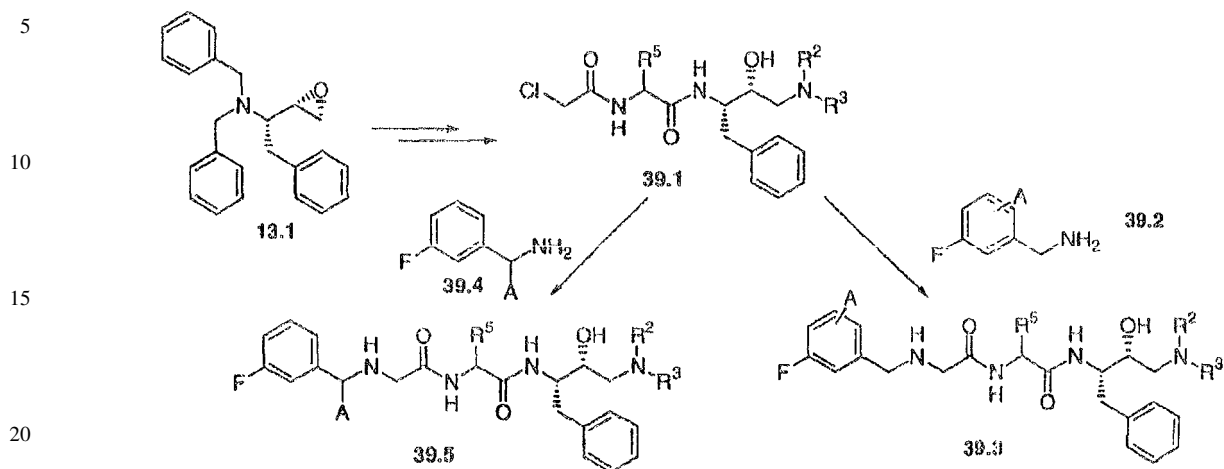


Preparación de los intermedios de éster de fosfonato 6 y 7 en donde X es un enlace directo

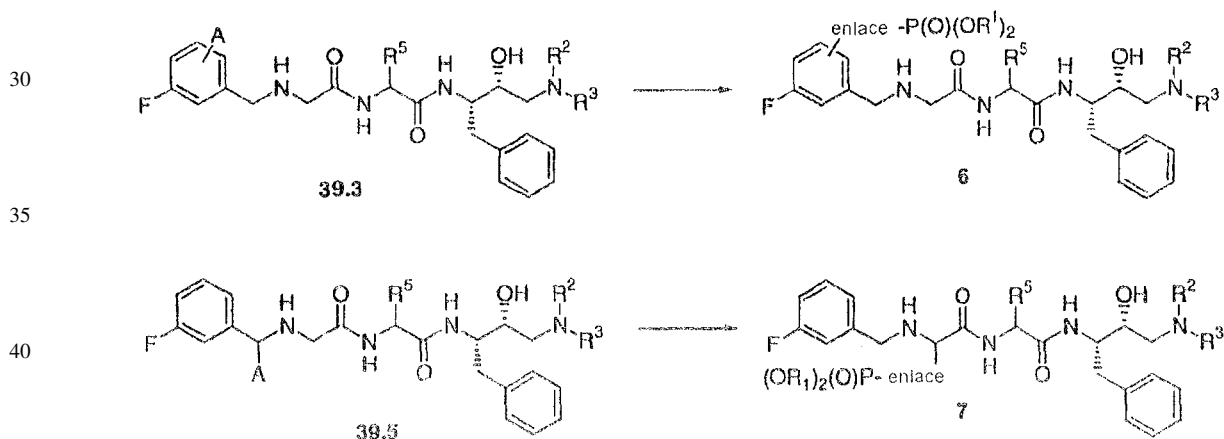
Los Esquemas 39-40 ilustran la preparación de los ésteres de fosfonato 6 y 7 en donde X es un enlace directo. Como se muestra en el Esquema 39, el epóxido 13.1, preparado como se describe en el Esquema 13 se convierte al cloruro 39.1, como se describe en el Esquema 3, para la preparación de 3.4, y Esquema 5, para la conversión de 3.4 en 5.6. El cloruro 39.1 luego reacciona con la amina 39.2 ó 39.4, en la cual el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P (O) (OR^1)₂ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], [NH], Br etc, para producir la amina 39.3 y 39.5 respectivamente. La reacción se efectúa bajo las mismas condiciones que se describen anteriormente, Esquema 5 para la preparación de la amina 5.8 a partir de 5.6 la preparación de 39.2 y 39.4, aminas en donde A es enlace-P(O) (OR^1)₂, se muestran en los Esquemas 79-80 y Esquemas 81-82 respectivamente.

Las reacciones que se muestran en el Esquema 39 ilustran la preparación de los compuestos 39.3 y 39.5 en la cual el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P (O) (OR^1)₂ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], [NH], Br etc. El Esquema 40 representa la conversión de estos compuestos 39.3 y 39.5 en donde A es [OH], [SH], [NH], Br etc, en los ésteres de fosfonato 6 y 7 respectivamente, en donde X es un enlace directo. En este procedimiento, las aminas 39.3 y 39.5 se convierten, usando los procedimientos descritos a continuación, Esquemas 47-99, en los compuestos de 6 y 7 respectivamente.

Esquema 39



Esquema 40

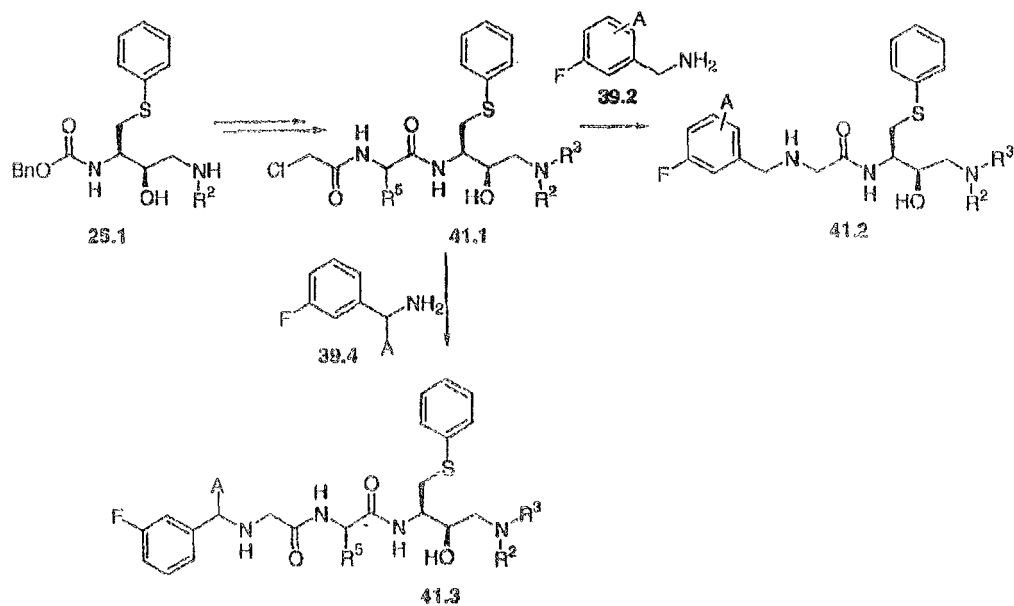


Preparación de los intermedios de éster de fosfonato 6 y 7 en donde X es un azufre

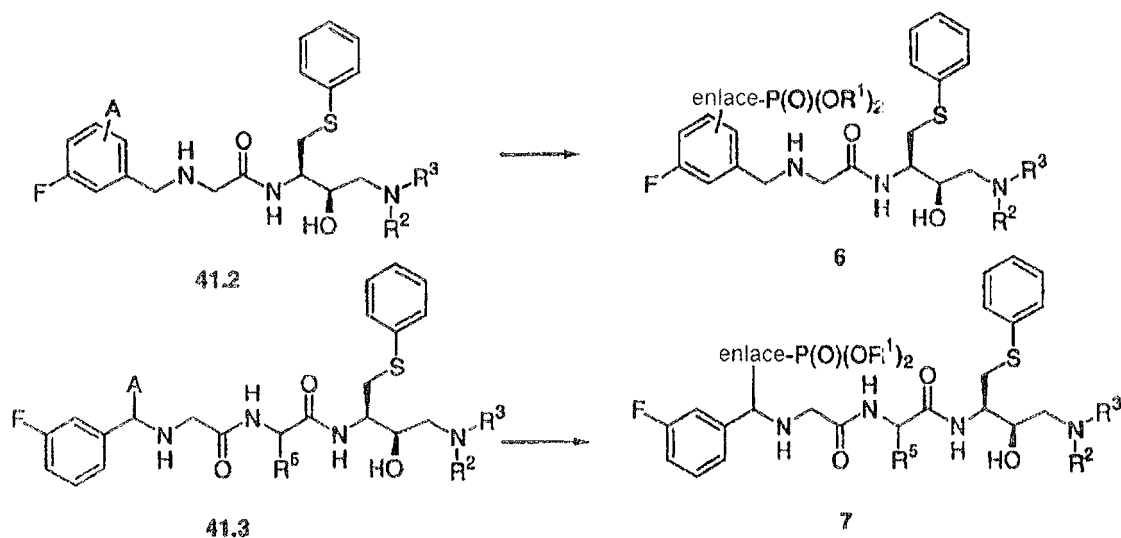
Los ésteres intermedios de fosfonato 6 y 7, en donde el grupo A se coloca a un resto arilo ligada al azufre, se preparan como se muestra en el Esquema 41-42. La amina 25.1 (Esquema 25) se convierte al cloruro 41.1 como se describe en el Esquema 7 para la preparación de 7.10 a partir de 7.8, y Esquema 9a para la conversión de 7.10 a 9a3. El cloruro 41.1 se trata entonces con amina 39.2 o amina 39.4, en donde el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P (O) (OR¹)₂ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], [NH], Br etc., como se describe en el Esquema 5, para dar la aminas 41.2 y 41.3 respectivamente.

Las reacciones que se muestran en el Esquema 41 ilustran la preparación de los compuestos 41.2 y 41.3 en la cual el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P (O) (OR¹)₂ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], [NH], Br etc. El Esquema 42 representa la conversión de 41.2 y 41.3 en donde A es [OH], [SH], [NH], Br etc, en el éster de fosfonato 6 y 7 en donde X es azufre. En este procedimiento 41.2 o 41.3 se convierte, usando los procedimientos descritos a continuación, Esquemas 47-99, en el compuesto 6 y 7.

Esquema 41



Esquema 42

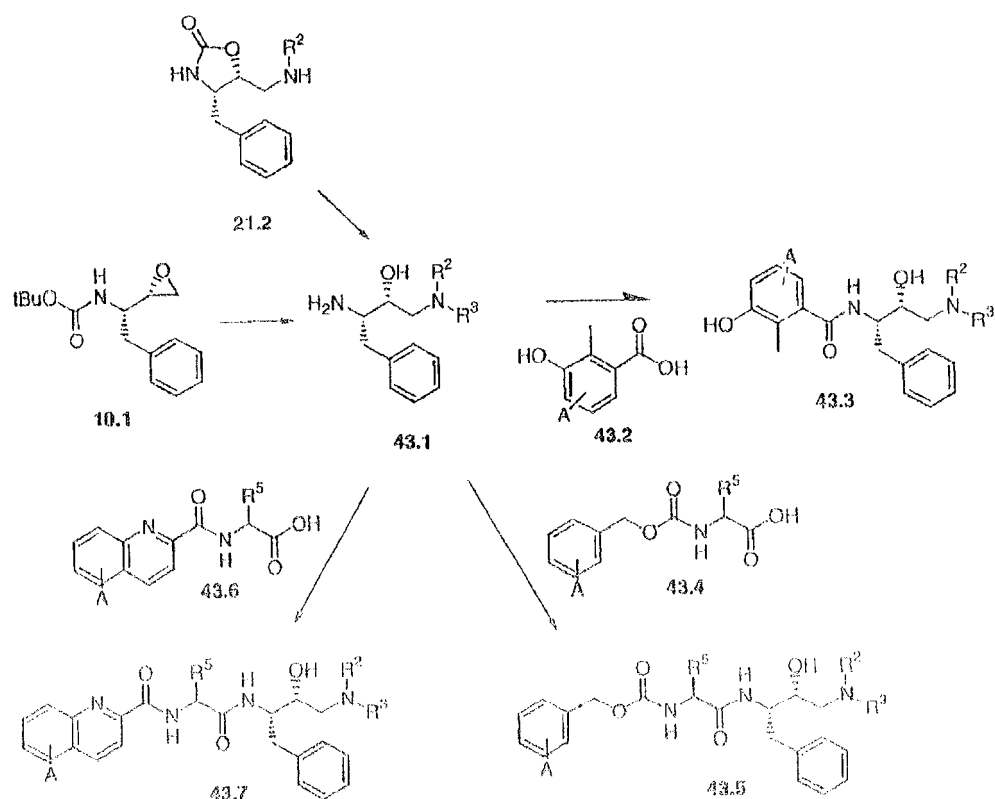


Preparación de los intermedios de éster de fosfonato 8-10 en donde X es un enlace directo

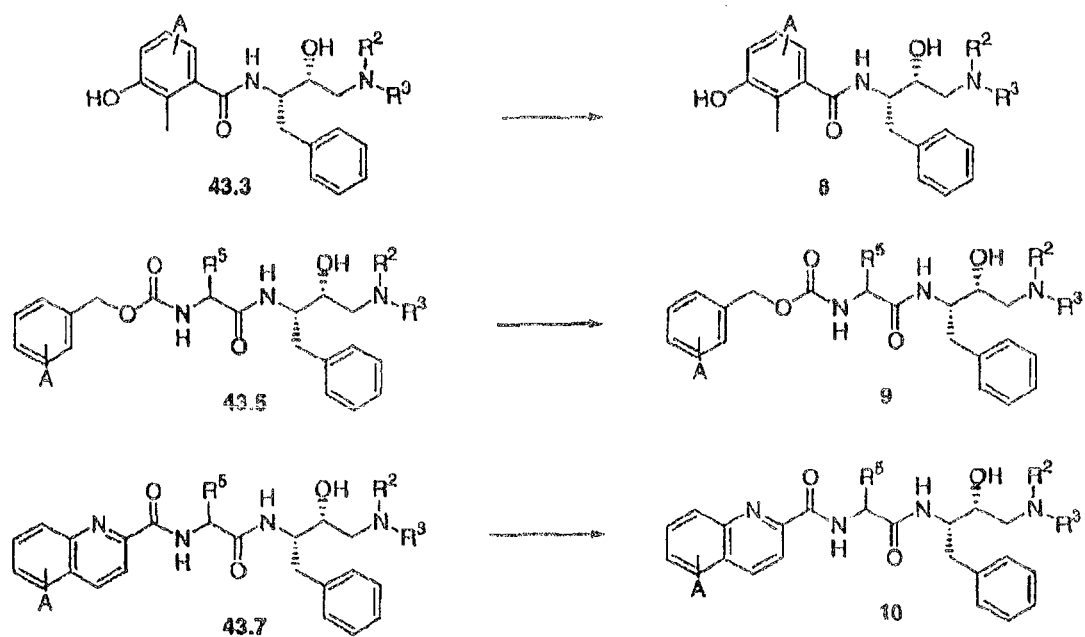
Los Esquemas 43-44 ilustran la preparación de los ésteres de fosfonato 8-10 en donde X es un enlace directo. Como se muestra en el Esquema 43, la amina 43.1 preparada a partir de 10.1 o 21.2 reacciona con el ácido 43.2, 43.4 o 43.6, en la cual el sustituyente a es cualquiera del grupo de enlace-P (O) (OR¹)₂ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], [NH], Br etc, para producir a amida 43.3, 43.5 y 43.7 respectivamente. La reacción se efectúa bajo las mismas condiciones como se describe anteriormente, Esquema 1 para la preparación de la amida 1.8. La amina 43.1 se prepara a partir de epóxido 10.1 usando las condiciones descritas en el Esquema 1 excepto que se utiliza 10.1 en lugar de 1.1. La amina 43.1 se preparó a partir de 21.2 de acuerdo con las condiciones descritas en el Esquema 2 excepto que se utiliza 21.2 en lugar de 2.1. La preparación del ácido 43.2 se describe en los Esquemas 47-51, el ácido 43.4 se describe en los Esquemas 87-91, y el ácido 43.6 se describe en Esquemas 52-55.

Las reacciones que se muestran en el Esquema 43 ilustran la preparación de los compuestos 43.3, 43.5 y 43.7 en la cual el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P (O) (OR¹)₂ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], [NH], Br etc. El Esquema 44 representa la conversión de estos compuestos 43.3, 43.5 y 43.7 en donde A es [OH], [SH], [NH], Br, etc., en los ésteres de fosfonato 8, 9 y 10 respectivamente, en donde X es un enlace directo. En este procedimiento, las amidas 43.3, 43.5 y 43.7 se convierten, usando los procedimientos descritos a continuación, Esquemas 47-99, en los compuestos 8, 9 y 10 respectivamente.

Esquema 43



Esquema 44

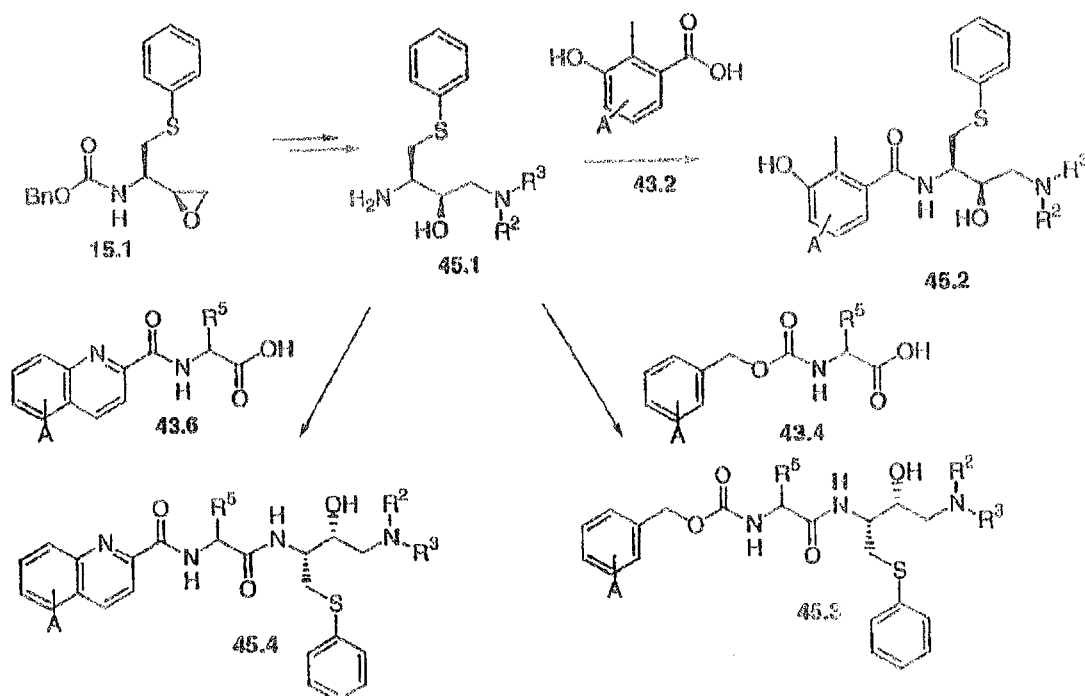


Preparación de los intermedios de éster de fosfonato 8-10 en donde X es un azufre

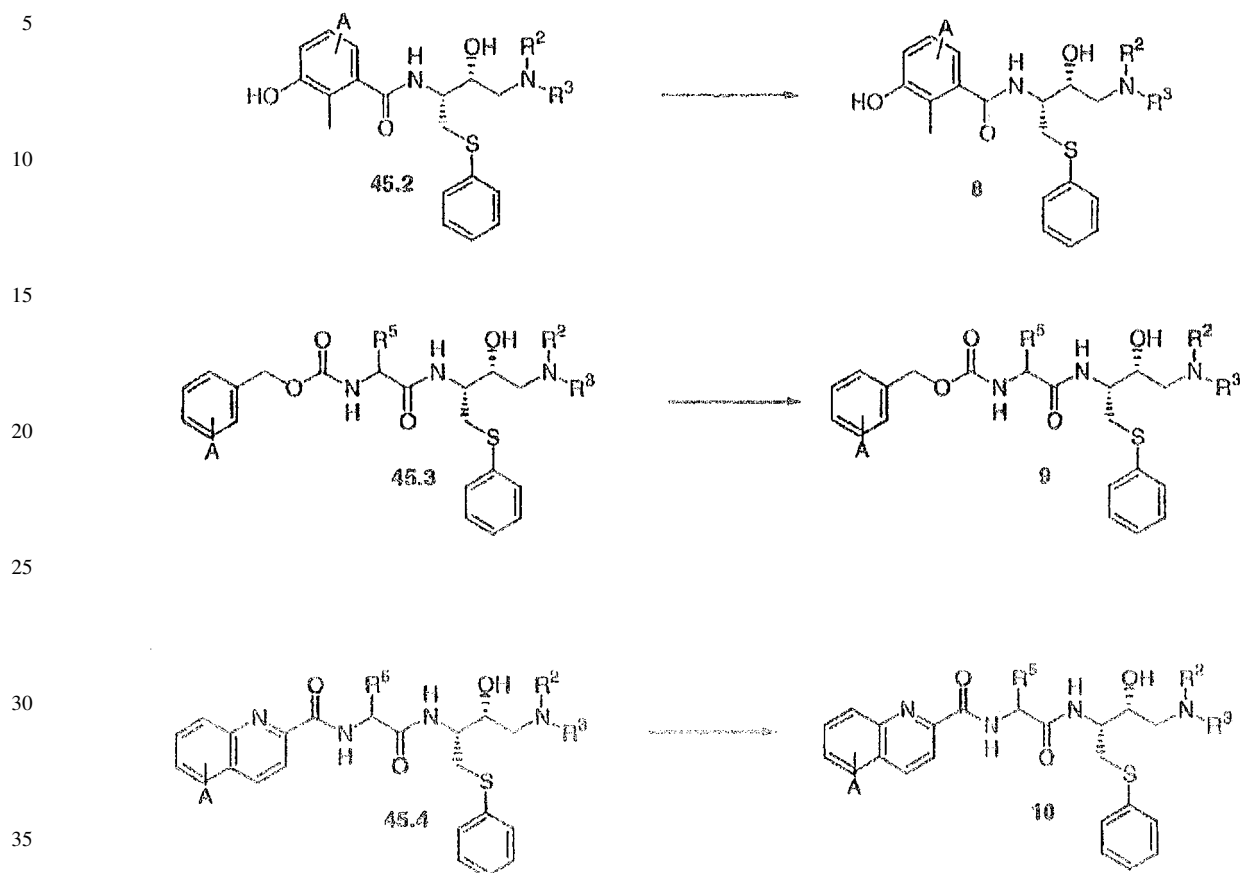
Los ésteres intermedios de fosfonato 8-10, en donde el grupo A se coloca a un resto arilo ligada al azufre, se preparan como se muestra en los Esquemas 45-46. En el Esquema 45, el epóxido 15.1 se prepara a partir de mesilato 7.1 usando las condiciones descritas en el Esquema 7 excepto que incorpora tiofenol por tiol 7.2. El epóxido 15.1 luego se convierte a la amina 45.1 de acuerdo con las condiciones descritas en el Esquema 7 para la preparación de 7.10 a partir de 7.7. la amina 45.1 se trata entonces con ácidos 43.2, 43.4 o 43.6, en donde sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P (O) (OR¹)₂ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], [NH], Br etc, como se describe en el Esquema 7, para dar las amidas 45.2, 45.3, y 45.4 respectivamente.

Las reacciones que se demuestran en el Esquema 45 ilustran la preparación de los compuestos 45.2 m 45.3, y 45.4 en la cual el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P (O) (OR¹)₂ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], [NH], Br etc. El Esquema 46 describe la conversión 45.2, 45.3, y 45.4 en donde A es [OH], [SH], [NH], Br, etc., en el éster de fosfonato 8, 9 y 10 respectivamente en donde X es azufre. En este procedimiento 45.2, 45.3, y 45.4 se convierte, usando los procedimientos descritos a continuación, Esquemas 47-99, en los compuestos 8, 9 y 10 respectivamente.

Esquema 45



Esquema 46



Preparación de ácidos benzoicos hidroximetílicos que contienen fosfonatos 43.2

Los Esquemas 47-51 ilustran los procedimientos para la preparación de ácidos benzoicos hidroximetílicos que contienen fosfonato 43.2, que se emplean en la preparación de los ésteres de fosfonato 8.

El Esquema 47 ilustra un procedimiento para la preparación de reactivos de ácido hidroximetilbenzoico en donde el resto fosfonato se coloca directamente al anillo fenilo. En este procedimiento, un ácido bromo hidroximetilbenzoico 47.1 se somete a intercambio de halógeno y metilo para producir el intermedio organometálico 47.2. Este compuesto reacciona con un clorodialquilfosfito 47.3 para producir el fenilfosfonato éster 47.4, el cual con la desprotección resulta en el ácido carboxílico 47.5.

Por ejemplo, el ácido 4-bromo-3-hidroxi-2-metilbenzoico 47.6, preparado por brominación del ácido 3-hidroxi-2-metilbenzoico, como se describe, por ejemplo, J. Am. Chem. Soc., 55,1676, 1933, se convierte en el cloruro ácido, por ejemplo, por reacción con cloruro de tionilo. El cloruro ácido luego reacciona con 3-metil-3-hidroximetiloxetano 47.7, como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis, por T.W. Greene y P. G. M. Wuts, Wiley, 1991, pp. 268, para producir el éster 47.8. Este compuesto se trata con trifluoruro de boro a 0° para efectuar una reconfiguración para el ortoéster 47.9, conocido como el éster OBO. Este material se trata con un reactivo de sililación, por ejemplo terc-butil clorodimetilsilano, en presencia de una base tal como imidazol, para producir el éter de sililo 47.10. El intercambio del halógeno metal se efectúa por la reacción del sustrato 47.10 con butillitio, y el intermedio litiado luego se acopla con un clorodialquil fosfito 47.3, para producir el fosfonato 47.1. La desprotección, por ejemplo, por tratamiento con el ácido-p-toluenosulfónico en piridina acuosa, como se describe en Can. J. Chem., 61,712, 1983, separa tanto el éster OBO como el grupo sililo, para producir el ácido carboxílico 47.12.

Usando los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar del compuesto bromo 47.6, diferentes compuestos bromo 47.1, se obtienen los productos correspondientes 47.5.

El Esquema 48 ilustra la preparación de derivados del ácido hidroximetilbenzoico en donde el resto fosfonato se coloca por medio de un enlace de un carbono.

En este procedimiento, un ácido dimetil hidroxibenzoico apropiadamente sustituido 48.1, reacciona con un agente de bromación, para efectuar la bromación bencílica. El producto 48.2 reacciona con un dialquil fosfito de sodio, 48.3, como se describe en J. Med. Chem., 1992,35, para efectuar el desplazamiento del bromuro bencílico para producir el fosfonato 48.4. La desprotección de la función carboxilo luego produce el ácido carboxílico 48.5.

Por ejemplo, el ácido 2,5-dimetil-3-hidroxibenzoico, 48.6, la preparación del cual se describe en Can. J. Chem., 1970,48, 1346, reacciona con cloruro de metoximetilo, como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis, por T.W. Greene y P. G. M. Wuts, Segunda edición 1990, p. 17, para producir el éter éster 48.7. La reacción se efectúa en un solvente inerte tal como diclorometano, en presencia de una base orgánica tal como N-metilmorfolina o diisopropiletilamina. El producto 48.7 luego reacciona con un agente de bromación, por ejemplo N-bromosuccinimida, en un solvente inerte tal como, por ejemplo, acetato de etilo, a reflujo, para producir el producto de bromometilo 48.8. Este compuesto luego reacciona con un dialquil fosfito de sodio 48.3 en tetrahidrofurano, como se describe anteriormente, para producir el fosfonato 48.9. La desprotección, por ejemplo, mediante el tratamiento breve con una traza de mineral ácido en metanol, como se describe en J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1974,298, luego produce el ácido carboxílico 48.10. Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar del compuesto 48.6 de metilo diferentes compuestos de metilo 48.1, se obtienen los productos correspondientes 48.5.

El Esquema 49 ilustra la preparación de los ácidos hidrometilbenzoicos que contienen hidroximetilbenzoicos en donde el grupo fosfonato se coloca pro medio de un átomo de oxígeno o azufre.

En este procedimiento, un ácido hidroxi metil benzoico hidroxi o mercapto sustituido apropiadamente protegido 49.1 reacciona, bajo las condiciones de la reacción de Mitsunobu, con un dialquil hidroximetilfosfonato 49.2 para producir el producto acoplado 49.3, el cual con la desprotección resulta en el ácido carboxílico 49.4.

Por ejemplo, el ácido 3,6-dihidroxi-2-metilbenzoico, 49.5, la preparación del cual se describe en Yakugaky Zasshi 1971,91, 257, se convierte en el difenilmetil éster 49.6, por tratamiento con difenildiazometano, como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis, por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Wiley, 1991, pp. 253. El producto luego reacciona con un equivalente de un reactivo de sililación, tal como, por ejemplo, terc butilclorodimetilsilano, como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis, por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Wiley, Segunda edición 1990, p 77, para producir the mono-silil éter 49.7. Este compuesto luego reacciona con un dialquil hidroximetilfosfonato 49.2, bajo las condiciones de la reacción de Mitsunobu. La preparación de éteres aromáticos por medio de la reacción de Mitsunobu se describe, por ejemplo, en Comprehensive Organic Transformations, por R. C. Larock, VCH, 1989, y en Advanced Organic Chemistry, Parte B, por F. A. Carey y R. J. Sundberg, Plenum, 2001, p. 153-4. El fenol o tiofenol y el componente del alcohol reaccionan juntos en un solvente aprótico tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, en presencia de un dialquil azodicarboxilato y una triarilfosfina, para producir el producto de éter o tioéteres. El procedimiento se describe también en Org. React., 1992,42, 335-656. La reacción proporciona el producto acoplado 49.8. La desprotección, por ejemplo, por tratamiento con ácido trifluoroacético a temperatura ambiente, como se describe en J. Chem. Soc., C, 1191,1966, luego resulta en el ácido carboxílico fenólico 49.9.

Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar del fenol 49.5, diferentes fenoles o triofenoles 49.1, se obtienen los productos correspondientes 49.4.

El Esquema 50 representa la preparación de ésteres de fosfonato colocados al resto de ácido hidroximetilbenzoico por medio de cadenas de carbono saturadas e insaturadas.

En este procedimiento, un dialquil alquencilfosfonato 50.2 se acopla, por medio de una reacción de Heck catalizada con paladio, con un ácido hidroximetilbenzoico sustituido con bromo apropiadamente protegido 50.1. El acoplamiento de los haluros de arilo con olefinas por medio de la reacción de Heck se describe, por ejemplo, en Advanced Organic Chemistry, por F. A. Carey y R. J. Sundberg, Plenum, 2001, p. 503FF y en Acc. Chem. Res., 12,146, 1979. El bromuro de arilo y la olefina se acoplan en un solvente polar tal como dimetilformamida o dioxano, en presencia de un catalizador de paladio (0) tal como tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) o un catalizador de paladio (II) tal como acetato de paladio (II), y opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina o carbonato de potasio. El producto 50.3 se desprotege para producir el fosfonato 50.4; el último compuesto se somete a hidrogenación catalítica para producir el ácido carboxílico saturado 50.5.

Por ejemplo, el ácido 5-bromo-3-hidroxi-2-metilbenzoico 50.6, preparado como se describe en el documento WO 9218490, se convierte como se describe anteriormente, en el éter de sililo OBO éster 50.7 como se describe anteriormente. Este compuesto se acopla con, por ejemplo, un dialquil 4-buten-1-ilfosfonato 50.8, la preparación del cual se describe en J. Med. Chem., 1996,39,949, usando las condiciones antes descritas para producir el producto 50.9. La desprotección, o hidrogenación/desprotección, de este compuesto, como se describe anteriormente, luego resulta en respectivamente los productos saturados e insaturados 50.10 y 50.11.

Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar del compuesto bromo 50.6, diferentes compuestos bromo 50.1, y/o diferentes fosfonatos 50.2, se obtienen los productos correspondientes 50.4 y 50.5.

El Esquema 51 ilustra la preparación de ésteres de fosfonato enlazados al resto del ácido hidroximetilbenzoico por medio de un anillo aromático.

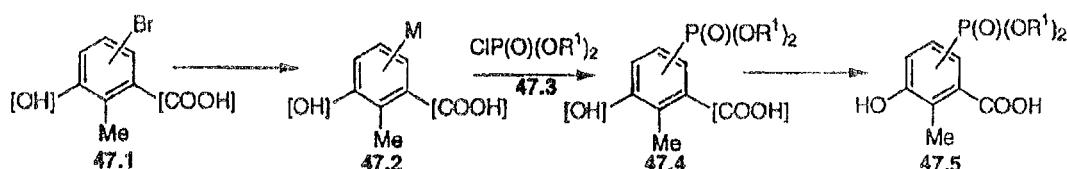
En este procedimiento, un ácido hidroximetilbenzoico sustituido con bromo apropiadamente protegido 51.1 se convierte al correspondiente ácido bórico 51.2, por metalación con butillitio y boronación, como se describe en J. Organomet. Chem., 1999,581, 82. El producto se somete a una reacción de acoplamiento de Suzuki con un dialquil 4-bromofenilfosfonato 51.3. El producto 51.4 luego se desprotege para producir el producto diarilfosfonato 51.5.

Por ejemplo, el éster OBO silatado 51.6, preparado como se describe anteriormente, (Esquema 47), a partir del ácido 5-bromo-3-hidroxibenzoico, la preparación del cual se describe en J. Labelled. Comp. Radiopharm., 1992,31, 175, se convierte en el ácido bórico 51.7, como se describe anteriormente. Este material se acopla con un dialquil 4-bromofenilfosfonato 51.8, preparado como se describe en J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1977,2, 789, usando tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) como catalizador, en presencia de bicarbonato de sodio, como se describe, por ejemplo, en Palladium Reagents and Catalysts J. Tsuji, Wiley 1995, p 218, para producir el fosfonato de arilo 51.9. La desprotección como se describe anteriormente, luego resulta en el ácido benzoico 51.10.

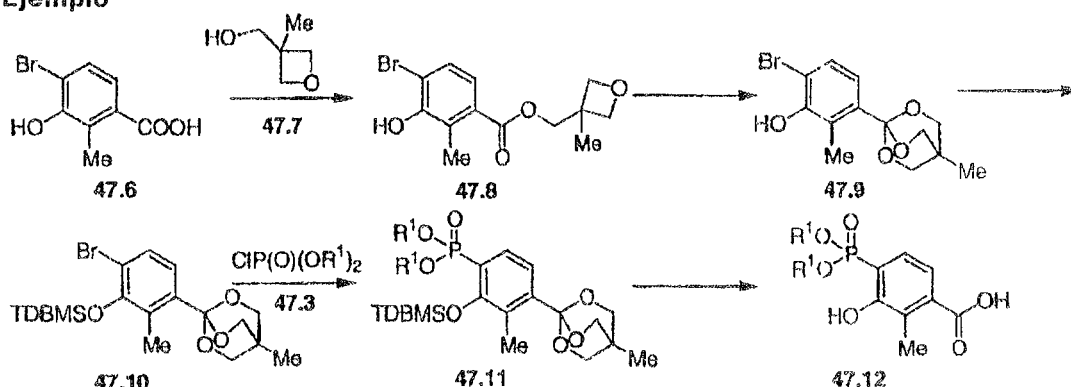
Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar del compuesto bromo 51.6, diferentes compuestos bromo 51.1, y/o diferentes fosfonatos 51.3, se obtienen los productos 51.5 del ácido carboxílico correspondiente.

Esquema 47

Procedimiento

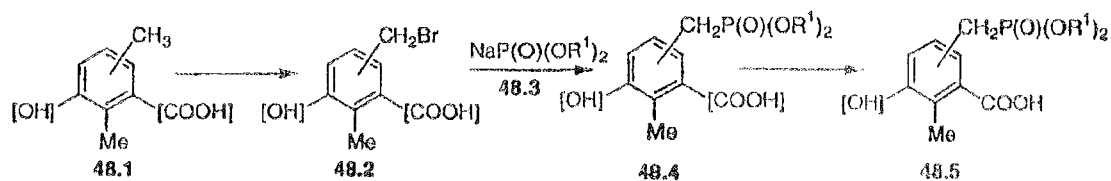


Ejemplo

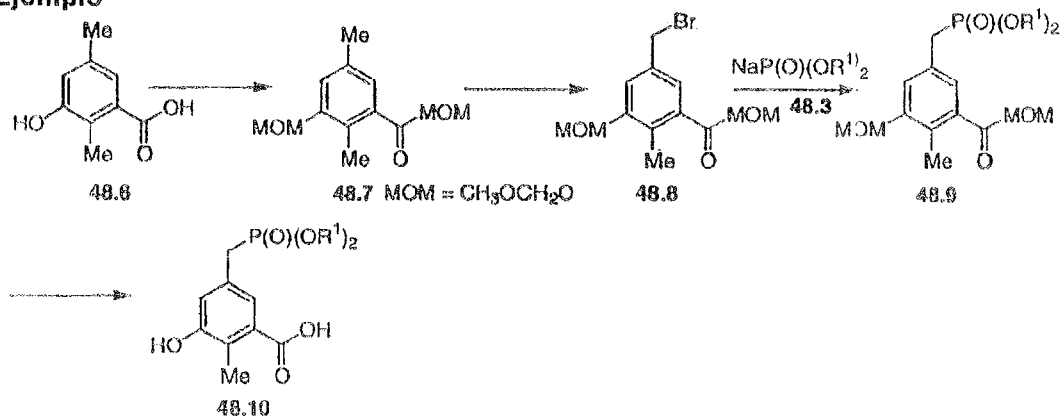


Esquema 48

Procedimiento

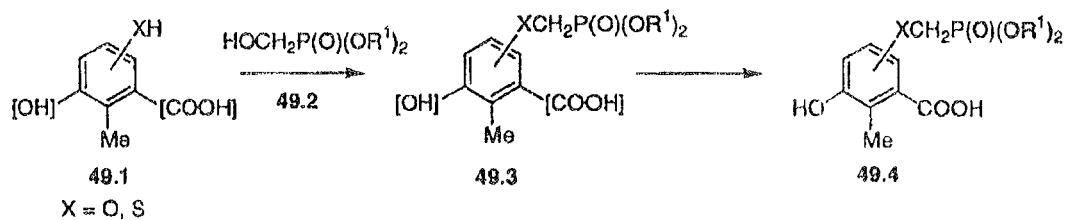


Ejemplo

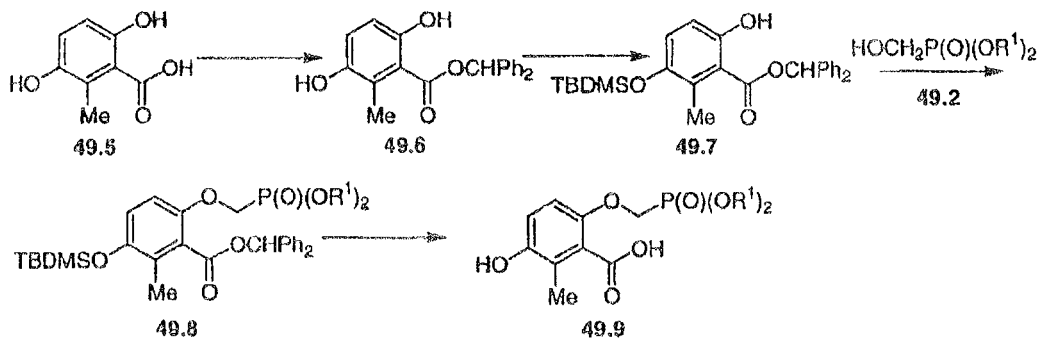


Esquema 49

Procedimiento



Ejemplo



Esquema 50

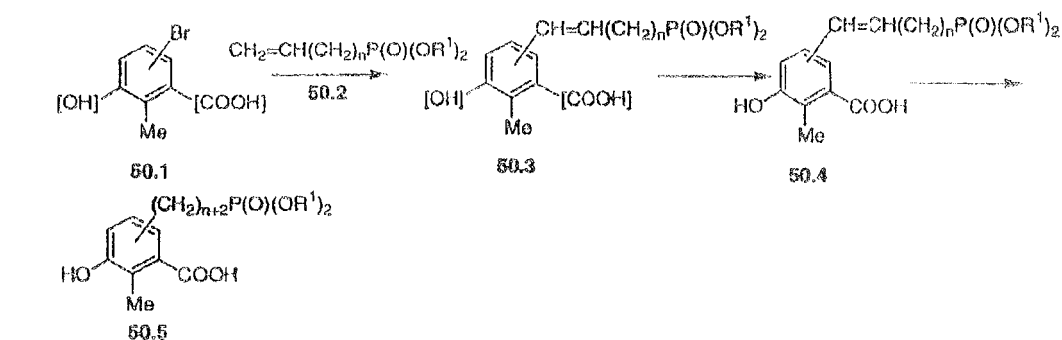
Procedimiento

5

10

15

20



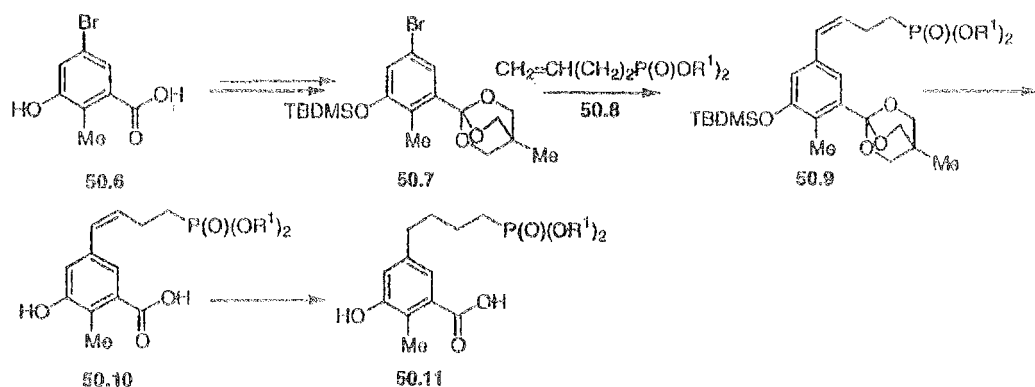
Procedimiento

25

30

35

40



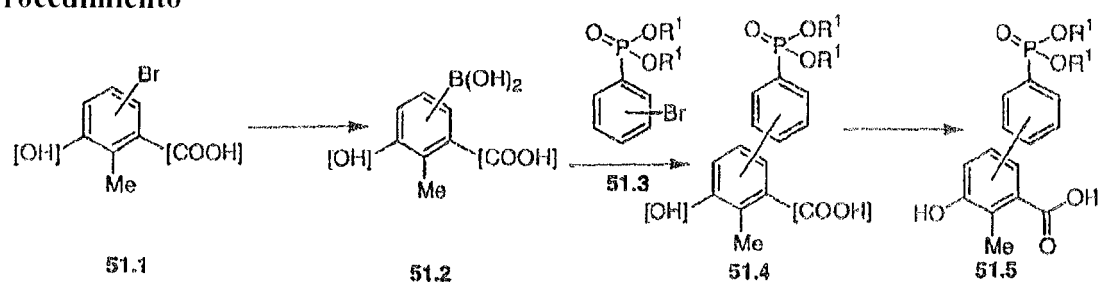
Esquema 51

Procedimiento

45

50

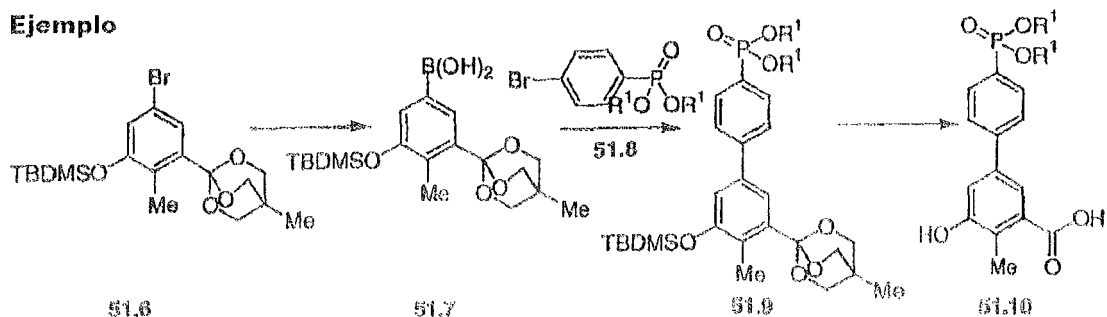
55



Ejemplo

60

65



Preparación de ácidos quinolin 2-carboxílicos 43.6 que incorpora restos fosfonato

Las secuencias de la reacción descritas en los Esquemas 43-46 para la preparación de los ésteres de fosfonato 10 emplean un reactivo de ácido quinolin-2-carboxílico 43.6 en la cual el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P(O) (OR¹)₂ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH], Br, etc.

Una variedad de ácidos quinolin-2-carboxílicos apropiadamente sustituidos están comercialmente disponibles o se describen en la literatura química. Por ejemplo, las preparaciones de los ácidos 6-hidroxi, 6-amino y 6-bromoquinolin-2-carboxílicos se describen respectivamente en DE 3004370, J. Het. Chem., 1989,26, 929 y J. Labelled Comp. Radiopharm, 1998,41, 1103, y la preparación de ácido 7-aminoquinolin-2-carboxílico se describe en J. Am. Chem. Soc., 1987, 109,620. Los ácidos quinolin-2-carboxílicos apropiadamente sustituidos también pueden prepararse por los procedimientos conocidos por aquellos expertos en la técnica. La síntesis de quinolinas diversamente substituidas se describe, por ejemplo, en Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 32, G. Jones, ed., Wiley, 1977, p 93ff. Los ácidos quinolin-2-carboxílicos pueden prepararse por medio de la reacción Friedlander, la cual se describe en 15 Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 4, R. C. Elderfield, ed., Wiley, 1952, p. 204.

El Esquema 52 ilustra la preparación de ácidos quinolin-2-carboxílicos por medio de la reacción Friedlander, y transformaciones adicionales de los productos obtenidos. En esta secuencia de reacción, el 2-aminobenzaldehído substituido 52.1 reacciona con un éster de alquil piruvato 52.2, en presencia de una base orgánica o inorgánica, para producir el éster quinolin-2-carboxílico substituido 52.3. La hidrólisis del éster, por ejemplo, por el uso de una base acuosa, proporciona entonces el ácido carboxílico correspondiente 52.4. El producto de ácido carboxílico 52.4 en donde X es NH₂ puede transformarse además en el correspondiente compuesto 52.6 en donde Z es OH, SH o Br. Las transformaciones posteriores se efectúan por medio de la reacción de diazotización. La conversión de aminas aromáticas en los correspondientes fenoles y bromuros por medio de la reacción de diazotización se describe respectivamente en Synthetic Organic Chemistry, R. B. Wagner, H. D. SOC, Wiley, 1953, páginas 167 y 94; la conversión de aminas en los tiles correspondientes se describe en Sulfur Lett., 2000,24, 123. La amina se convierte primero en la sal de diazonio por reacción conocido nitroso. La sal de diazonio, preferiblemente el tetrafluoroborato de diazonio, se calienta entonces en solución acuosa, por ejemplo como se describe en Organic Functional Group Preparations, por S. R. Sandler y W. Karo, Academia Press, 1968, p. 83, para producir el correspondiente fenol 52.6, Y = OH. Alternativamente, 30 la sal de diazonio reacciona en una solución acuosa con bromuro de cobre y bromuro de litio, como se describe en Organic Functional Group Preparations, por S. R. Sandler y W. Karo, Academia Press, 1968, p. 138, para producir el correspondiente compuesto de bromo, 52.6, Y = Br. Alternativamente, el tetrafluoroborato de diazonio reacciona en solución de acetonitrilo con una resina de intercambio de ion de sulfidril, como se describe en Sulfur Lett., 2000,24, 123, para resultar en el tiol 52.6, Y = SH. Opcionalmente, las reacciones de diazotización descritas arriba pueden 35 llevarse a cabo en los ésteres carboxílicos 52.3 en lugar del ácido carboxílico 52.5.

Por ejemplo, el 2,4-diaminobenzaldehído 52.7 (Apin Chemicals) reacciona con un equivalente molar de piruvato de metilo 52.2 en metanol, en presencia de una base tal como piperidina, para producir metil-7-aminoquinolin-2-carboxilato 52.8. La hidrólisis básica del producto, al emplear un equivalente molar de hidróxido de litio en metanol acuoso, luego produce el ácido carboxílico 52.9. El ácido carboxílico substituido con amino luego se convierte a el tetrafluoroborato de diazonio 52.10 por reacción con nitrito de sodio y ácido tetrafluorobórico. La sal de diazonio se calienta en solución acuosa para producir el ácido 7-hidroxiquinolino-2-carboxílico, 52.11. Z = OH. Alternativamente, el tetrafluoroborato de diazonio se calienta en solución orgánica acuosa con un equivalente molar de bromuro de cobre y bromuro de litio, para producir el ácido 7-bromoquinolino-carboxílico 52.11, Z = Br. Alternativamente, el tetrafluoroborato de diazonio 52.10 reacciona en solución de acetonitrilo con la forma sulfidril de una resina de intercambio de ion, como se describe en Sulfur Lett., 2000,24, 123, para preparar el ácido 7-mercaptoquinolin-2-carboxílico 52.11, Z = SH.

Al usar de 2,4-diaminobenzaldehído 52.7, diferentes aminobenzaldehídos 52.1, se obtienen los correspondientes ácidos quinolin-2-carboxílicos substituidos con amino, hidroxi, bromo o mercapto 52.6. Los ácidos y ésteres quinolin carboxílicos diversamente substituidos pueden entonces transformarse, como se describe en el presente documento, (Esquemas 53-55) en derivados que contienen fosfonato.

El Esquema 53 representa la preparación de Ácidos quinolin-2-carboxílicos que incorpora un resto fosfonato unida al anillo quinolino por medio de un átomo de oxígeno o azufre. En este procedimiento, un éster quinolin-2-carboxilato substituido con amino 53.1 se transforma, por medio de un procedimiento de diazotización como se describe anteriormente (Esquema 52) en el correspondiente fenol o tiol 53.2. El último compuesto luego reacciona con un dialquil hidroximetilfosfonato 53.3, bajo las condiciones de la reacción de Mitsunobu, para producir el éster de fosfonato 53.4.

La preparación de éteres aromáticos por medio de la reacción de Mitsunobu se describe, por ejemplo, en Comprehensive Organic Transformations, por R. C. Larock, VCH, 1989, p. 448, y en Advanced Organic Chemistry, Parte B, por F. A. Carey y R. J. Sundberg, Plenum, 2001, p. 153-4. El fenol o tiofenol y el componente de alcohol reaccionan juntos en un solvente aprótico tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, en presencia de un dialquil azodicarboxilato y una triarilfosfina, para producir el producto de éter o tieoéteres 53.4. La hidrólisis básica del grupo éster, por ejemplo al emplear un equivalente molar de hidróxido de litio en metanol acuoso, luego produce el ácido carboxílico 53.5. El producto luego se acopla con un derivado de aminoácidos apropiadamente protegido 53.6 para producir la amida 53.7. La reacción se efectúa bajo condiciones similares a aquellas antes descritas, Esquema 1. El grupo protector éster luego se elimina para producir el ácido carboxílico 53.8.

Por ejemplo, el metil 6-amino-2-quinolin carboxilato 53.9, preparado como se describe en J. Het. Chem., 1989,26, 929, se convierte, por medio del procedimiento de diazotización descrito arriba, en metil 6-mercaptoquinolin-2-carboxilato 53.10. Este material reacciona con un dialquil hidroximetilfosfonato 53.11 (Aldrich) en presencia de dietilazodicarboxilato y trifetilfosfina en solución de tetrahidrofurano, para producir el tioéter 53.12. La hidrólisis básica proporciona entonces el ácido carboxílico 53.13. El último compuesto luego se convierte, como se describe anteriormente, en el aminoácido derivado 53.16.

Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar de metil 6-amino-2-quinolin carboxilato 53.9, diferentes ésteres aminoquinolin carboxílicos 53.1 y/o diferentes dialquil hidroximetilfosfonatos 53.3, se obtienen los productos de éster fosfonato correspondientes 53.8.

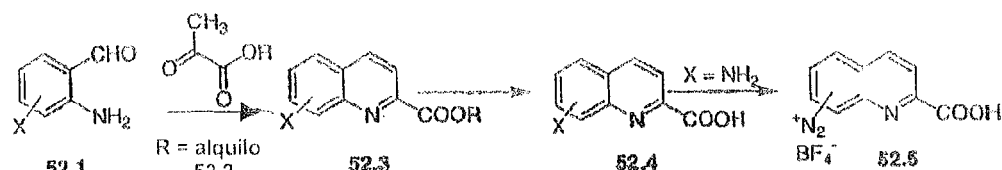
El Esquema 54 ilustra la preparación de ácidos quinolin-2-carboxílicos que incorporan ésteres de fosfonato unidos al anillo quinolino por medio de una cadena de carbono saturada o no saturada. En esta secuencia de reacción, el éster quinolin carboxílico sustituido con bromo 54.1 se acopla, por medio de una reacción Heck catalizada en paladio, con un dialquil alquénilfosfonato 54.2. El acoplamiento de haluros de arilo con olefinas por medio de la reacción de Heck se describe, por ejemplo, en Advanced Organic Chemistry, por F. A. Carey y R. J. Sundberg, Plenum, 2001, p. 503fff. El bromuro de arilo y la olefina se acoplan en un solvente polar tal como dimetilformamida o dioxano, en presencia de un catalizador de paladio (0) tal como tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) o catalizador de paladio (II) tal como acetato de paladio (II), y opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina o carbonato de potasio. De esta manera, el acoplamiento Heck del compuesto bromo 54.1 y la olefina 54.2 proporciona el éster olefínico 54.3. La hidrólisis, por ejemplo, por reacción con hidróxido de litio en metanol acuoso, o por tratamiento con esterasa de hígado porcino, luego produce el ácido carboxílico 54.4. El último compuesto luego se transforma, como se describe anteriormente, en el homólogo 54.5. Opcionalmente, el ácido carboxílico insaturado 54.4 puede reducirse para producir el análogo saturado 54.6. La reacción de reducción se puede efectuar químicamente, por ejemplo por el uso de dimida o diborano, como se describe en Comprehensive Organic Transformations, por R. C. Larock, VCH, 1989, p. 5, o catalíticamente. El producto 54.6 luego se convierte, como se describe anteriormente (Esquema 53) en el derivado aminoácido 54.7.

Por ejemplo, metil 7-bromoquinolin-2-carboxilato, 54.8, preparado como se describe en J. Labelled Comp. Radiopharm., 1998,41, 1103, reacciona in dimetilformamida a 60° con un dialquil vinilfosfonato 54.9 (Aldrich) en presencia de 2% en mol de tetraquis (trifenilfosfina) paladio y trietilamina, para producir el producto acoplado 54.10. El producto luego reacciona con hidróxido de litio en tetrahidrofurano acuoso para producir el ácido carboxílico 54.11. el último compuesto reacciona con dimida, preparado por hidrólisis básica de dietil azodicarboxilato, como se describe en Angew. Chem. Int. Ed., 4,271, 1965, para producir el producto saturado 54.12. el último compuesto luego se convierte, como se describe anteriormente, en el aminoácido derivado 54.13. El producto insaturado 54.11 se convierte similarmente en el análogo 54.14.

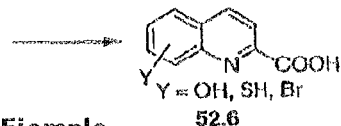
Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar de metil 6-bromo-2-quinolincarboxilato 54.8, diferentes ésteres bromoquinolin carboxílicos 54.1, y/o diferentes dialquil alquénilfosfonatos 54.2, se obtienen los productos de éster fosfonato correspondientes 54.5 y 54.7.

Esquema 52

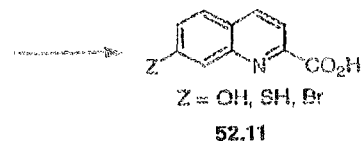
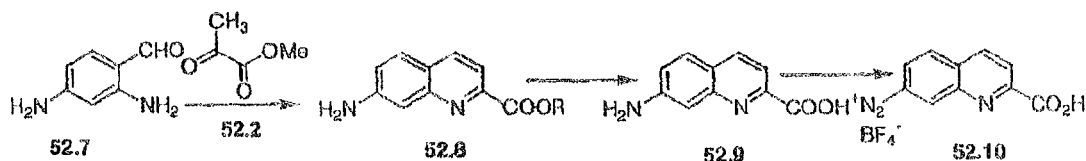
Procedimiento



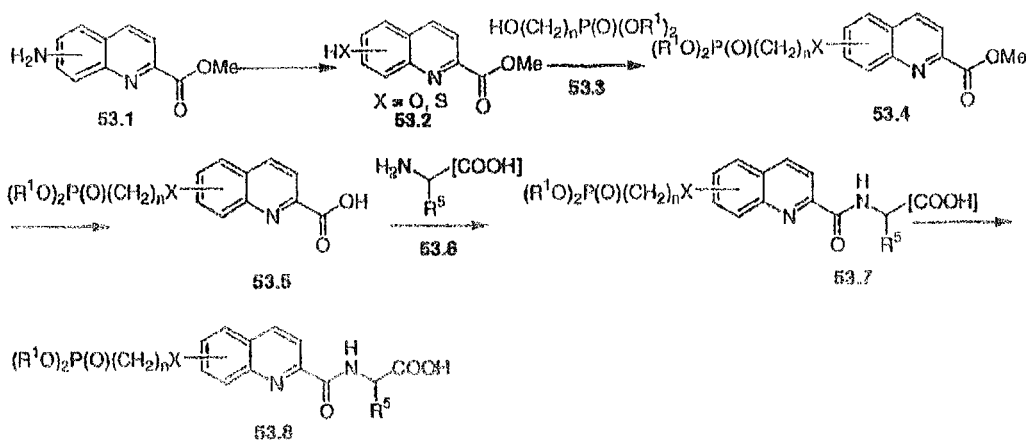
X = OH, SH, NH₂, Br



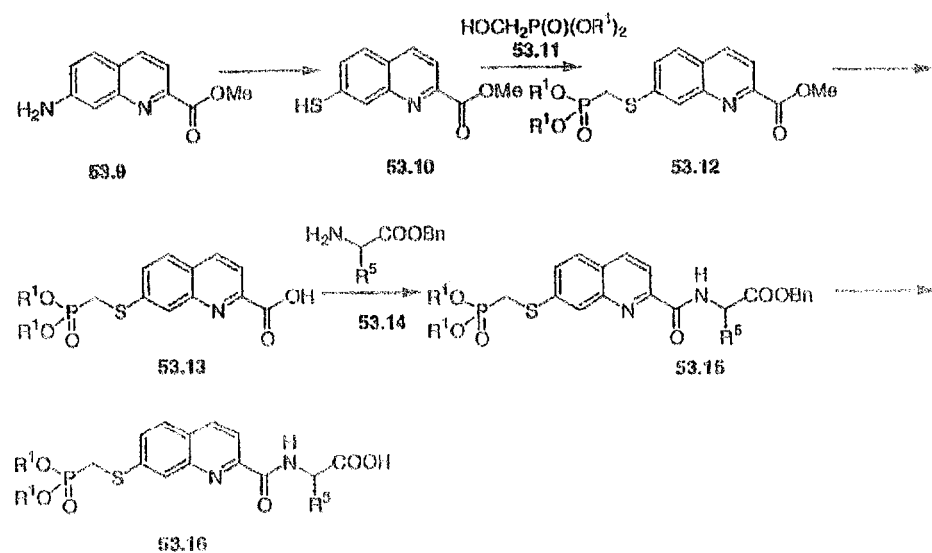
Ejemplo



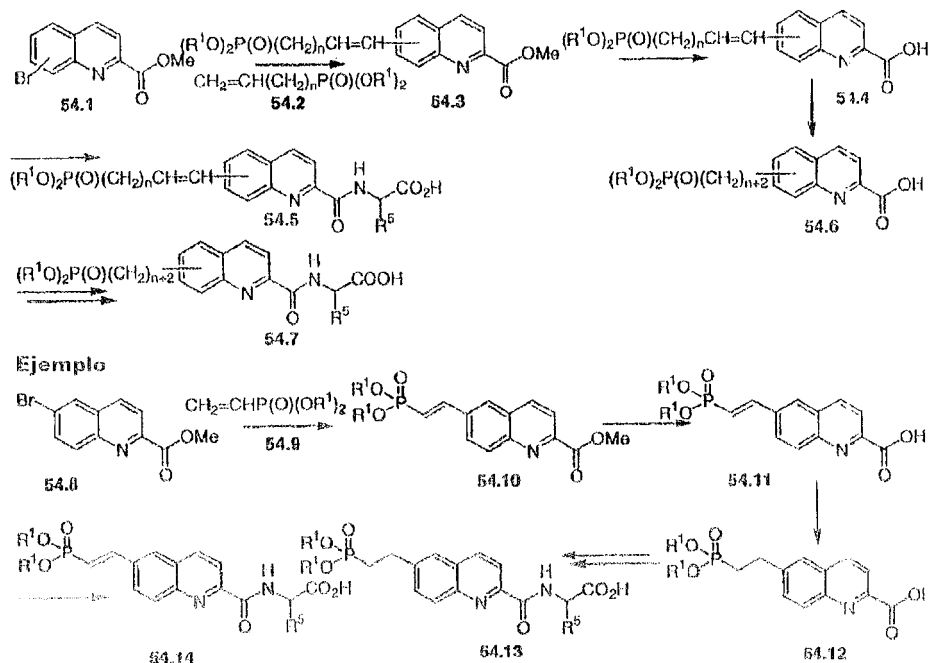
Procedimiento



Ejemplo



Procedimiento



El Esquema 55 representa la preparación de los derivados del ácido quinolin-2-carboxílico 55.5 en donde el grupo fosfonato se coloca por medio de un átomo de nitrógeno y una cadena alqueno. En esta secuencia de reacción, un metil aminoquinolin-2-carboxilato 55.1 reacciona con un aldehído de fosfonato 55.2 bajo condiciones de afinación reductora, para producir el producto de aminoalquilo 55.3.

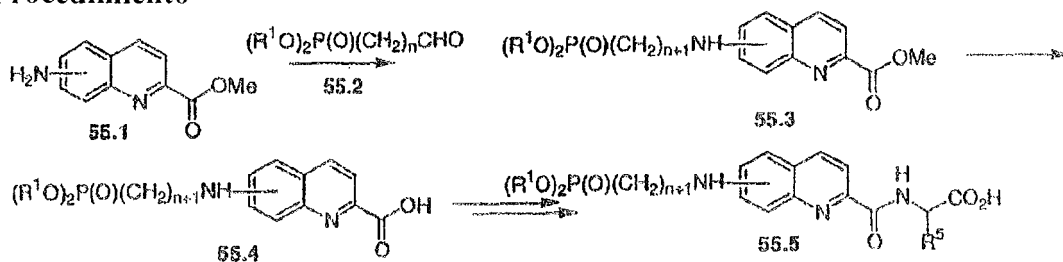
La preparación de aminas por medio de procedimientos de aminación reductora se describe, por ejemplo, en Comprehensive Organic Transformations, por R. C. Larock. VCH, p 421, y en Advanced Organic Chemistry, Parte B, por F. A. Carey y R. J. Sundberg, Plenum, 2001, p 269. En este procedimiento, el componente de amina y el componente aldehído o cetona reaccionan juntos en presencia de un agente reductor tal como, por ejemplo, borano, cianoborohidruro de sodio, tracetoxiborohidruro de sodio o hidruro de diisobutilaluminio, opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis, tal como tetraisopropóxido de titanio, como se describe en J. Org. Chem., 55,2552, 1990. El producto de éster 55.3 se hidroliza entonces para producir el ácido carboxílico libre 55.4. El último compuesto luego se convierte, como se describe anteriormente, en el aminoácido derivado 55.5.

Por ejemplo, el metil 7-aminoquinolin-2-carboxilato 55.6, preparado como se describe en J. Am. Chem. Soc., 1987,109, 620, reacciona con un dialquil formometilfosfonato 55.7 (Aurora) en una solución de metanol en presencia de borohidruro de sodio, para producir el producto alquilado 55.8. El éster se hidroliza entonces, como se describe anteriormente, para producir el ácido carboxílico 55.9. El último compuesto luego se convierte, como se describe anteriormente, en el aminoácido derivado 55.10.

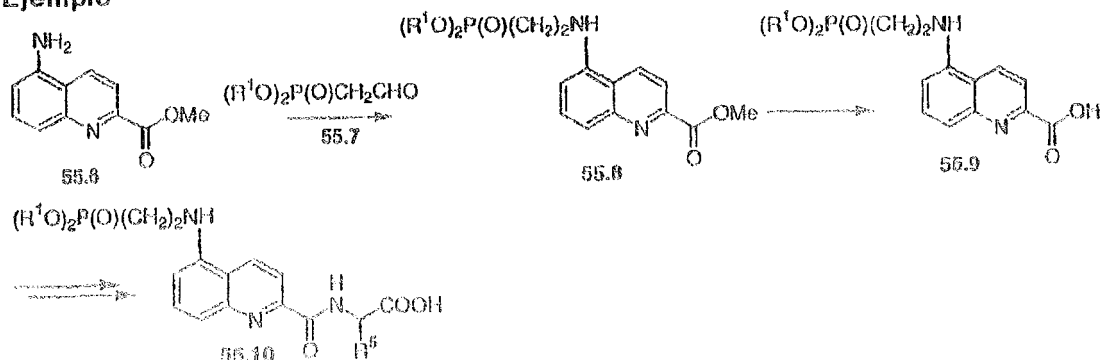
Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar del fosfonato de formilmetilo 55.7, diferentes fosfonatos de formilalquilo 55.2, y/o diferentes aminoquinolinas 55.1, se obtienen los productos correspondientes 55.5.

Esquema 55

Procedimiento



Ejemplo



Preparación de derivados de fenilalanina 1.1 que incorporan restos fosfonato

El Esquema 56 ilustra la conversión de diversos derivados de fenilalanina sustituidos 56.1 en los epóxidos 1.1, la incorporación de los cuales en los compuestos 1 describe en los Esquemas 1 y 3.

Una variedad de compuestos 56.1 ó 56.2, por ejemplo, aquellos en donde X es 2,3, o 4-OH, o X es 4-NH₂ se encuentran comercialmente disponibles. Las preparaciones de diferentes compuestos 56.1 o 56.2 se describen en la literatura. Por ejemplo, la preparación de los compuestos 56.1 o 56.2 en donde X es 3-SH, 4-SH, 3-NH₂, 3-CH₂OH o 4-CH₂OH, se describen respectivamente en el documento WO0036136, J. Am. Chem. Soc., 1997,119, 7173, Helv. Chim. Acta, 1978,58, 1465, Acta Hem. Scand., 1977, B31,109 y Syn. Com., 1998,28, 4279. La resolución de los compuestos 56.1, si se requiere, se puede llevar a cabo mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, como se describe en Recent Dev. Synth. Org. Chem., 1992, 2, 35.

Diversos aminoácidos sustituidos 56.2 se protegen, por ejemplo, por la conversión al derivado BOC 56.3, mediante el tratamiento con BOC anhídrido, como se describe en J. Med. Chem., 1998, 41,1034. el producto 56.3 luego se convierte al éster de metilo 56.4, por ejemplo, por tratamiento con diazometano etéreo. El sustituyente X en 56.4 luego se transforma, usando los procedimientos descritos abajo, Esquemas 57-59, en el grupo A. Los productos 56.5 se convierten entonces, por medio de los intermedios 56.6-56.9, en los epóxidos 1.1. El éster de metilo 56.5 se hidroliza primero, por ejemplo, mediante el tratamiento con un equivalente molar de hidróxido de litio metanólico acuoso o mediante hidrólisis enzimático, usando, por ejemplo, esterasa de hígado de porcino, para producir el ácido carboxílico 56.6. La conversión del ácido carboxílico 56.6 en el éster de metilo 56.7, por ejemplo, usando la secuencia de reacciones la cual se describe en J. Med. Chem., 37,1758, se efectúa entonces. El ácido carboxílico se convierte primero en el cloruro ácido, por ejemplo, por tratamiento con cloruro de oxálico, o en un anhídrido mezclado, por ejemplo, por tratamiento con hizo útil clorofórmico, y el derivado activado así obtenido reacciona con diazometano etéreo, para producir la diazocetona 56.7. La diazocetona se convierte en la clorocetona 56.8 por reacción con cloruro de hidrógeno anhidro, en un solvente adecuado tal como dietil éter, el último compuesto luego se reduce, por ejemplo, por el uso de borohidrido de sodio, para producir una mezcla de clorohidrinas de la cual el 2S,3S diaestereómero deseado 56.9 se separa por cromatografía. Este material reacciona con hidróxido de potasio etanólico a temperatura ambiente para producir el epóxido 1.1. Opcionalmente, las series de reacciones descritas anteriormente, se pueden efectuar en el éster de metilo 56.4, para de esta manera producir el epóxido 1.1 en donde A es OH, SH, NH, N-alquilo o CH₂OH Los procedimientos para la transformación de los compuestos 56.4, en donde X es un grupo precursor para el sustituyente de enlace -P(O)(OR¹)₂, se ilustra en los Esquemas 57-59.

Esquema 56a ilustra la conversión de varios derivados de fenilalanina sustituidos 56a.1 en los epóxidos 3.1, la incorporación de lo cual en los compuestos 1 se describe en los Esquemas 3. El inicio a partir de los mismos reactivos descritos anteriormente, Esquema 56, el compuesto 56.2 se convierten en el epóxido 56a.6 como se describe en J. Org. Chem 1996,61, 3635. El aminoácido 56.2 se convierte al éster tribencílico 56a.3 por tratamiento con bromuro de bencilo en etanol en presencia de carbonato de potasio. El sustituyente X en 56a.3 luego se transforma, usando los

ES 2 290 485 T3

procedimientos descritos abajo, Esquemas 57-59, en el grupo A, compuesto 56a.4. Estos procedimientos describen los procedimientos en donde la amina se protege CON boc. Sin embargo, los mismos procedimientos se aplican a otros grupos protectores de amina tales como dibencilo. Los productos 56a.4 se convierten entonces, por medio de los intermedios 56a.5 en los epóxidos 3.1. El éster 56a.4 se reduce con hidruro de aluminio y litio para el alcohol lo cual luego se oxida para el aldehído 56a.4 por tratamiento con trióxido piridina de azufre en DMSO y trietilamina. El aldehído 56a.4 luego se convierte al epóxido 3.1 por tratamiento con clorometilbromuro y exceso de litio en THF a -65°C. Una mezcla de isómeros se produce, la cual se separa mediante cromatografía.

El Esquema 57 representa la preparación de los epóxidos 57.4 que incorpora un grupo fosfonato enlazado al anillo fenilo por medio de un teteroátomo O, S o N. En este procedimiento, el fenol, tiol, amina o carbinol 57.1 reacciona con un derivado de un dialquil hidroximetilfosfonato 57.2. La reacción se ejecuta en presencia de una base, la naturaleza de lo cual depende de la naturaleza del sustituyente X. Por ejemplo, si X es OH, SH, NH₂ o NH-alquilo, una base inorgánica tal como carbonato de cesio, o una base orgánica tal como diazabiclononeno, puede emplearse. Si X es CH₂OH, puede emplearse una base tal como hexametildisililazida de litio o similar. La reacción de condensación proporciona el éster sustituido con fosfonato 57.3, lo cual, al emplear la secuencia de reacciones que se muestra en el esquema 56 ó 56a, se transforma en el epóxido 57.4.

Por ejemplo, el éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico, 57.5 (Fluka) reacciona con un dialquil trifluorometanosulfoniloxi fosfonato 57.6, preparado como se describe en Tet. Lett., 1986,27, 1477, en presencia de carbonato de cesio, en dimetilformamida a casi 60°, para producir el producto de éter 57.5. El último compuesto luego se convierte, usando la secuencia de reacciones que se muestra en el esquema 56, en el epóxido 57.8.

Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear diferentes fenoles, tioles, aminas y carbinoles 57.1 en lugar de 57.5, y/o diferentes fosfonatos 57.2, se obtienen los productos correspondientes 57.4. El Esquema 58 ilustra la preparación de un resto fosfonato que se coloca al andamiaje de la fenilalanina por medio de un heteroátomo y una cadena de múltiples carbonos.

En este procedimiento, un derivado de fenilalanina substituida 58.1 reacciona con un dialquil bromoalquilfosfonato 58.2 para producir el producto 58.3. La reacción se lleva a cabo en un solvente orgánico polar tal como dimetilformamida o acetonitrilo, en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio o carbonato de cesio. El producto luego se transforma, usando la secuencia de reacciones que se muestra en el esquema 56, en el epóxido 58.4.

Por ejemplo, el aminoácido protegido 58.5, preparado como se describe anteriormente (Esquema 56) a partir de 3-mercaptofenilalanina, la preparación del cual se describe en el documento WO 0036136, reacciona con un dialquil 2-bromoetilfosfonato 58.6, preparado como se describe en Synthesis, 1994, 9, 909, en presencia de carbonato de cesio, en dimetilformamida a casi 60°, para producir el producto de tioéter 58.7. El último compuesto luego se convierte, usando la secuencia de reacciones que se muestra en el esquema 56, en el epóxido 58.8.

Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear diferentes fenoles, tioles, y aminas 58.1 en lugar de 58.5, y/o diferentes fosfonatos 58.2, se obtienen los productos correspondientes 58.4.

El Esquema 59 representa la preparación de derivados de fenilalanina sustituidos con fosfonato en donde el resto fosfonato se coloca por medio de una cadena alquilenos que incorpora un heteroátomo.

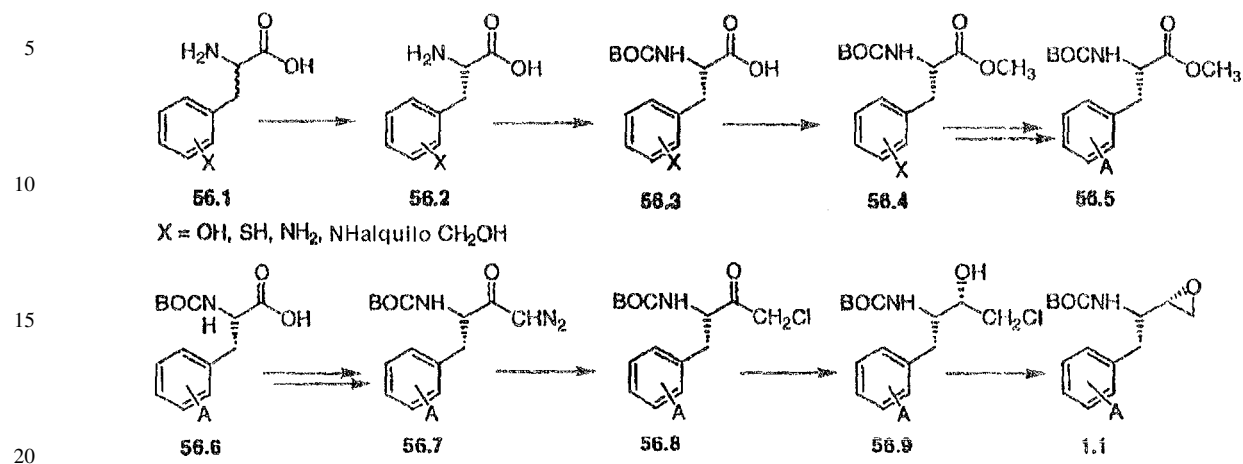
En este procedimiento, una fenilalanina substituida con hidroximetilo protegida 59.1 se convierte en el compuesto sustituido con halometilo 59.2. Por ejemplo, el carbinol 59.1 se trata con trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono, como se describe en J. AM. Chem. Soc., 108,1035, 1986 para producir el producto 59.2 en donde Z es Br. El compuesto bromo luego reacciona con un alquilfosfonato sustituido con hetero que termina en dialquilo 59.3. La reacción se ejecuta en presencia de una base, la naturaleza de lo cual depende de la naturaleza del sustituyente X. Por ejemplo, si X es SH, NH₂ o NH-alquilo, una base inorgánica tal como carbonato de cesio, o una base orgánica tal como diazabiclononeno, puede emplearse. Si X es OH, una base fuerte tal como hexametildisililazida de litio o similar puede emplearse. La reacción de condensación proporciona el éster sustituido con fosfonato 59.4, lo cual, al emplear la secuencia de las reacciones que se muestra en el esquema 56, se transforma en el epóxido 59.5.

Por ejemplo, el derivado de fenilalanina sustituido con 4-hidroximetilo protegido 59.6, obtenido de la fenilalanina 4-hidroximetilo, la preparación de la cual se describe en Syn. Com, 1998,28, 4279, se convierte en el derivado de bromo 59.7, como se describe anteriormente.

El producto luego reacciona con un dialquil 2-aminoetilfosfonato 59.8, la preparación del cual se describe en J. Org. Chem., 2000,65, 676, en presencia de carbonato de cesio in dimetilformamida a temperatura ambiente, para producir el producto de amina 59.9. El último compuesto luego se convierte, usando la secuencia de reacciones que se muestra en el esquema 56, en el epóxido 59.10.

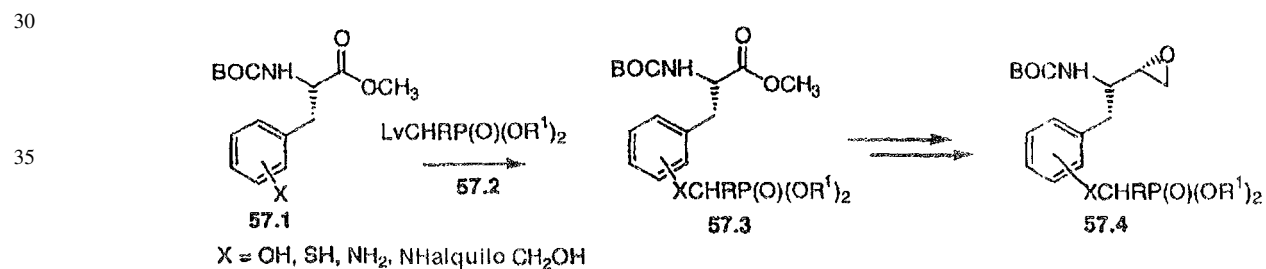
Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear diferentes carbinoles 59.1 en lugar de 59.6, y/o diferentes fosfonatos 59.3, se obtienen los productos correspondientes 59.5.

Esquema 56

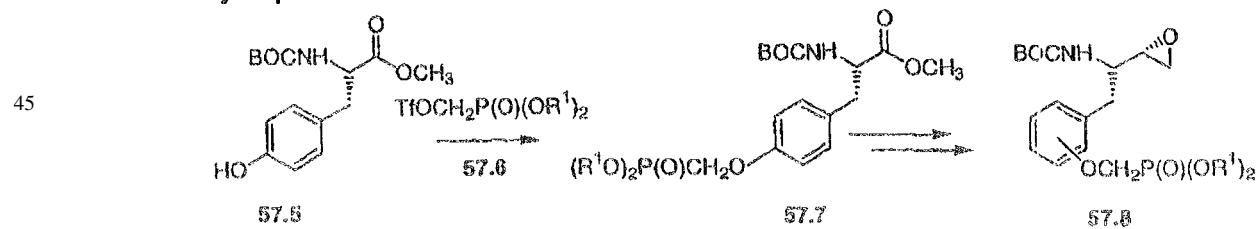


Esquema 57

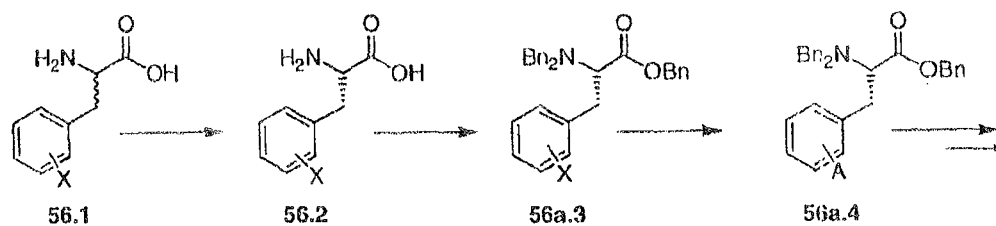
Procedimiento



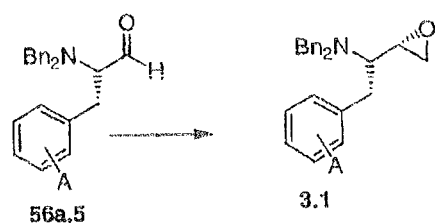
Ejemplo



Esquema 56a

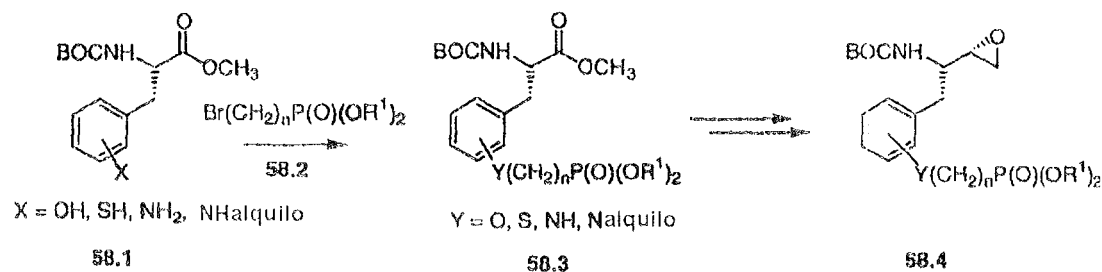


X = OH, SH, NH_2 , NHalquilo CH_2OH

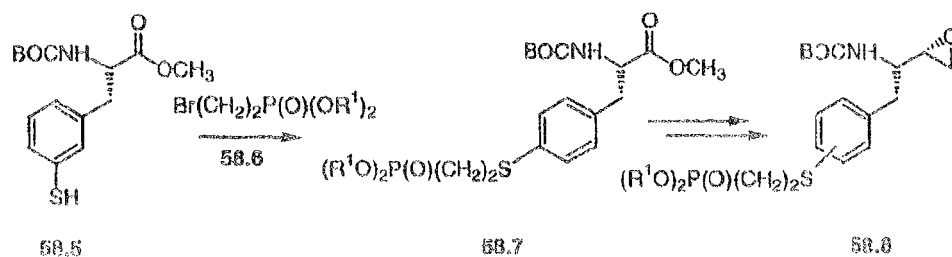


Esquema 58

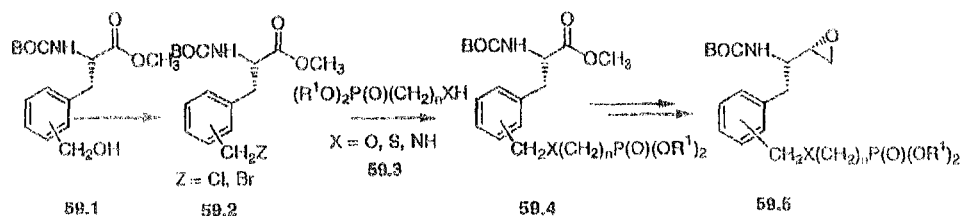
Procedimiento



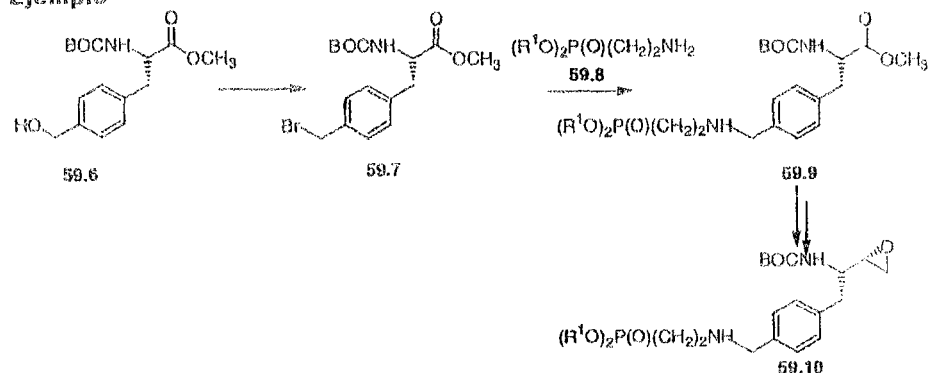
Ejemplo



Procedimiento



Ejemplo



Preparación de derivados de fenilalanina 2.1 que incorporan restos fosfonato o precursores de este

Esquema 60 ilustra la preparación del derivado de hidroximetil oxazolidina 2.1, en la cual el sustituyente A es cualquiera del grupo de enlace-P(O) (OR¹)₂ o un precursor del mismo, tal como [OH], [SH] Br etc. En esta secuencia de reacción, la fenilalanina sustituida 60.1, en donde A es como se define arriba, se transforma, por medio de los intermedios 60.2-60.9, en el producto hidroximetilo 2.1. En este procedimiento, la fenilalanina, o un derivado sustituido del mismo, 60.1, se convierte en el derivado de ftalimido 60.2. La conversión de aminas en derivados de ftalimido se describe, por ejemplo, en Protective Groups in Organic Síntesis, por T. W. Greene y P. G. M Wuts, Wiley, Segunda edición 1990, p. 358. La amina reacciona con anhídrido ftálico, cloruro de 2-carboetoxibenzoilo o N-carboetoxiftalamida, opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina o carbonato de sodio, para producir la amina protegida 60.2. Preferiblemente, el aminoácido reacciona con anhídrido ftálico en tolueno a reflujo, para producir el producto de ftalimido. El ácido carboxílico luego se transforma en un derivado activado tal como el cloruro ácido 60.3, en donde X es Cl. La conversión de un ácido carboxílico en el correspondiente cloruro ácido se puede efectuar por tratamiento del ácido carboxílico con un reactivo tal como, por ejemplo, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo en un solvente orgánico inerte tal como diclorometano, opcionalmente en presencia de una cantidad catalítica de una amida terciaria tal como dimetilformamida. Preferiblemente, el ácido carboxílico se transforma en el cloruro ácido por reacción con cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de dimetilformamida, en solución de tolueno a temperatura ambiente, como se describe en el documento WO 9607642. El cloruro ácido 60.3, X = Cl, luego se convierte al aldehído 60.4 por medio de una reacción de reducción. Este procedimiento se describe, por ejemplo, en Comprehensive Organic Transformations, por R. C. Larock, VCH, 1989, p. 620. La transformación se puede efectuar por medio de hidrogenación catalítica, un procedimiento el cual se refiere como la reacción Rosenmund, o por reducción química al ejemplar, por ejemplo, borohidruro de sodio, hidruro tributoxi terciario de litio aluminio o trietilsilano. Preferiblemente, el cloruro ácido 60.3 X = Cl, se hidrogenó en solución de tolueno sobre paladio al 5% sobre un catalizador de carbono, en presencia de óxido de butileno, como se describe en el documento WO 967642, para producir el aldehído 60.4. El aldehído 60.4 luego se transforma en el derivado de cianohidrina 60.5. La conversión de aldehídos en cianohidrinas se describe en Protective Groups in Organic Síntesis, por T. W. Greene y P. G. M Wuts, Wiley, Segunda edición 1990, p. 211. Por ejemplo, el aldehído 60.4 se convierte en la cianohidrina 60.5 por reacción con cianuro de trimetilsililo en un solvente inerte tal como diclorometano, seguido por tratamiento con un ácido orgánico tal como ácido cítrico, como se describe en el documento WO 9607642, o por procedimientos alternativos descritos en el presente documento. La cianohidrina se somete entonces a hidrólisis ácida, para efectuar la conversión del grupo ciano en el correspondiente grupo carboxi, con hidrólisis concomitante del sustituyente ftalimido para producir el aminoácido 60.6. Las reacciones de hidrólisis se efectúan por el uso de ácido mineral acuoso. Por ejemplo, el sustrato 60.5 reacciona con ácido clorhídrico acuoso a reflujo, como se describe en el documento WO 9607642, para producir el producto de ácido carboxílico 60.6. El aminoácido luego se convierte a un carbamato, por ejemplo, el etil carbamato 60.7. La conversión de aminas en carbamatos se describe en Protective Groups in Organic Síntesis, por T. W. Greene y P. G. M Wuts, Wiley, Segunda edición 1990, p. 317. La amina reacciona con a cloroformiato, por ejemplo etil cloroformiato, en presencia de una

base tal como carbonato de potasio, para producir el carbamato 60.7. Por ejemplo, el aminoácido 60.6 reacciona, in solución acuosa, con etil cloroformiato y suficiente hidróxido de sodio acuoso para mantener un pH neutral, como se describe en el documento WO 9607642, para producir el carbamato 60.7. El último compuesto luego se transforma en la oxazolidinona 60.8, por ejemplo, por tratamiento con hidróxido de sodio acuoso a temperatura ambiente, como se describe en el documento WO 9607642. El ácido carboxílico resultante se transforma en el éster de metilo 60.9 por medio de una reacción de esterificación convencional.

La conversión de los ácidos carboxílicos en ésteres se describe por ejemplo, en *Comprehensive Organic Transformations*, por R. C. Larock, VCH, 1989, p. 966. La conversión se puede efectuar por medio de una reacción catalizada por ácido entre el ácido carboxílico y un alcohol, o por medio de una reacción catalizada por base entre el ácido carboxílico y un haluro de alquilo, por ejemplo, un bromuro de alquilo. Por ejemplo, el ácido carboxílico 60.8 se convierte en el éster de metilo 60.9 por tratamiento con metanol a temperatura de reflujo, en presencia de una cantidad catalítica de ácido sulfúrico, como se describe en el documento WO 9607642. El grupo carbometoxilo presente en el compuesto 60.9 luego se reduce para producir el correspondiente carbinol 2.1. La reducción de ésteres carboxílicos a los carbinoles se describe en *Comprehensive Organic Transformations*, por R. C. Larock, VCH, 1989, p. 550. La transformación se puede efectuar por el uso de agentes reductores tal como borano-dimetilsulfuro, borohidruro de litio, hidruro de diisobutil aluminio, hidruro de aluminio y litio y similares. Por ejemplo, el éster 60.9 se reduce al carbinol 2.1 por reacción con borohidruro de sodio en etanol a temperatura ambiente, como se describe en el documento WO 9607642.

La conversión del sustituyente A en el grupo de enlace-P(O) (OR¹)₂ puede efectuarse en cualquier etapa conveniente en la secuencia de reacción, o después de que el reactivo 2.1 se ha incorporado en los intermedios 1. Los ejemplos específicos de la preparación del reactivo de hidroximetil oxazolidinona 2.1 se muestran abajo, (Esquemas 61-62).

El Esquema 61 representa la preparación de hidroximetiloxazolidinonas 61.9 en donde el resto de éster de fosfonato se coloca directamente al anillo fenilo. En este procedimiento, una fenilalanina substituida con bromo 61.1 se convierte, usando la serie de reacciones ilustrada en el esquema 60, en la bromofeniloxazolidinona 61.2. El compuesto de bromofenilo luego se acopla, en presencia de catalizador de paladio (0), con un dialquil fosfito 61.3, para reducir el producto de fosfonato 61.4. La reacción entre el bromuro de arilo y dialquil fosfitos para producir fosfonatos de arilo se describe en *Síntesis*, 56, 1981, y en *J. Med. Chem.*, 1992, 35, 1371. La reacción se lleva a cabo en un solvente inerte tal como tolueno o xileno, a alrededor de 100°, en presencia de un catalizador de paladio (0) tal como tetraquis (8trifenilfosfina) paladio y una base orgánica terciaria tal como trietilamina. El sustituyente carbometoxi en el éster de fosfonato resultante 61.4 luego se reduce con borohidruro de sodio para el correspondiente derivado de hidroximetilo 61.5, usando el procedimiento antes descrito (Esquema 60).

Por ejemplo, -bromofenilalanina 61.6, preparado como se describe en *Pept. Res.*, 1990, 3, 176, se convierte, usando la secuencia de reacciones que se muestra en el esquema 60, en el éster metílico del ácido 4-(3-bromo-bencil)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico 61.7. Este compuesto luego se acopla con un dialquil fosfito 61.3, en la solución de tolueno a reflujo, en presencia de una cantidad catalítica de tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) y trietilamina, para producir el éster de fosfonato 61.8. El sustituyente carbometoxi luego se reduce con borohidruro de sodio, como se describe anteriormente, para producir el producto hidroximetilo 61.9.

Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar de 3-bromofenilalanina 61.6 diferentes bromofenilalaninas 61.1 y/o diferentes dialquil fosfitos 61.3, se obtienen los productos correspondientes 61.5.

El Esquema 62 ilustra la preparación de hidroximetil oxazolidinonas que contienen fosfonato 62.9 y 62.12 en donde el grupo fosfonato se coloca por medio de un heteroátomo y una cadena de carbono. En esta secuencia de reacciones, una fenilalanina substituida con hidroxilo o tio 62.1 se convierte en el éster de bencilo 62.2 por medio de una reacción de esterificación catalizada por ácido convencional. El grupo hidroxilo o mercapto se protege entonces. La protección de los grupos fenil hidroxilo y tiol se describen, respectivamente, en *Protective Groups in Organic Síntesis*, por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Wiley, Segunda edición 1990, p. 10, y p. 277. Por ejemplo, los sustituyentes tiol e hidroxilo pueden protegerse como grupos trialkilsililoxi. Los grupos trialkilsililo se introducen por la reacción del fenol o tiofenol con a clortrialkilsilano y una base tal como imidazol, por ejemplo como se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis*, por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Wiley, Segunda edición 1990, p. 10, p. 68-86. Alternativamente, Los substituyentes tiol pueden protegerse por conversión a tioéteres de Pert-butilo o adamantilo, o tioéteres de 4-metoxibencilo, preparado por la reacción entre el tiol y 4-metoxicloruro de bencilo en presencia de hidróxido de amonio, como se describe en *Bull. Chem. Soc. Japón.*, 37, 433, 1974. El éster protegido 62.3 luego reacciona con anhídrido ftálico, como se describe anteriormente (Esquema 60) para producir la ftalimida 62.4. El éster de bencilo luego se elimina, por ejemplo por hidrogenación catalítica o por tratamiento con una base acuosa, para producir el ácido carboxílico 62.5. Este compuesto se transforma, por medio de las series de reacciones que se muestran en el esquema 60, en la carbometoxi oxazolidinona 62.6, usando en cada etapa las mismas condiciones como se describen arriba (Esquema 60). El grupo OH o SH protegido luego se desprotege. La desprotección de fenoles y tiofenoles se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis*, por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Wiley, Segunda edición 1990, p. Por ejemplo, los éteres o tioéteres de trialkilsililo pueden desprotegerse por tratamiento con un fluoruro de tetraalkilamonio en un solvente inerte tal como tetrahidrofurano, como se describe en *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 6190, 1972. Los tioéteres de Pert-butilo o adamantilo pueden convertirse a los tioles correspondientes por tratamiento con trifluoroacetato mercúrico en ácido acético acuoso a temperatura ambiente, como se describe en *Chem. Bull.*, 26, 1576, 1978. El fenol o tiol resultante 62.7 luego reacciona con a hidroxialquilfosfonato 62.20 bajo las condiciones de la reacción de Mitsunobu, como se describe anteriormente (Esquema 49), para producir el éter o tioéter 62.8. El último compuesto

luego se reduce con borohidruro de sodio, como se describe anteriormente (Esquema 60) para producir el análogo de hidroximetilo 62.9.

Alternativamente, el fenol o tiofenol 62.7 reacciona con un dialquil bromoalquilfosfonato 62.10 para producir el producto de alquilación 62.11. La reacción de alquilación se efectúa en un solvente orgánico polar tal como dimetilformamida, acetonitrilo y similares, opcionalmente en presencia de yoduro de potasio, y en presencia de una base inorgánica tal como carbonato de potasio o cesio, o una base orgánica tal como diazabicilononeno o dimetilaminopiridina. El producto de éter o tioéter luego se reduce con borohidruro de sodio para producir el compuesto de hidroximetilo 62.12.

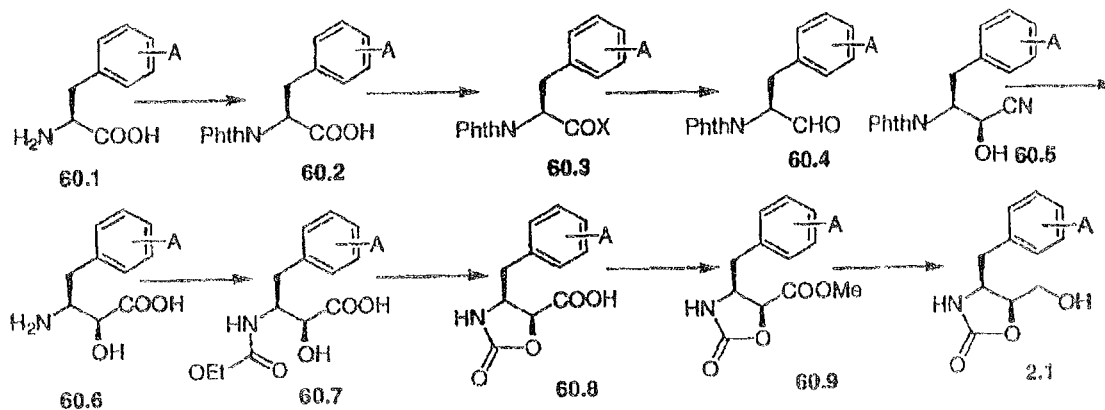
Por ejemplo, 3-hidroxifenilalanina 62.13 (Fluka) se convierte en el éster de bencilo 62.14 por medio de una reacción de esterificación catalizada en ácido convencional. El éster luego reacciona con Pert-butilclorodimetilsilano e imidazol en dimetilformamida, para producir el éter de sililo 62.15. El éter protegido luego reacciona con anhídrido ftálico, como se describe anteriormente (Esquema 60) para producir el compuesto protegido por ftalimido 62.16. La hidrólisis básica, por ejemplo por reacción hidróxido de litio en metanol acuoso, luego resulta en el ácido carboxílico 62.17. Este compuesto luego se transforma, por medio de las series de reacciones que se muestran en el esquema 60, en la oxazolidinona substituida en carboemtoxi 62.18. El grupo protegido por sililo luego se elimina por tratamiento con fluoruro de tetrabutylamonio en tetrahidrofurano a temperatura ambiente, para producir el fenol 62.19. El último compuesto reacciona con un dialquil hidroximetilfosfonato 62.20 dietilazodicaboxilato y trifenilfosfina, por medio de la reacción de Mitsunobu. La preparación de éteres aromáticos por medio de la reacción de Mitsunobu se describe, por ejemplo, Comprehensive Organic Transformations, por R. C. Larock, VCH, 1989, p. 448, y en Advanced Organic Chemistry, Parte B, por F. A. Carey y R. J. Sundberg, Plenum, 2001, p. 153-4 y en Org. React., 1992,42, 335. El fenol o tiofenol y el componente de alcohol reaccionan juntos en un solvente aprótico tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, en presencia de un dialquil azodicarboxilato y una triarilfosfina, para producir el producto de éter tioéteres. El procedimiento se describe también en Org. React., 1992, 42,335-656. La reacción produce el éter fenólico 62.21. El grupo carbometoxi luego se reduce por reacción con borohidruro de sodio, como se describe anteriormente, para producir el carbinol 62.22.

Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar de 3-hidroxifenilalanina 62.13, diferentes fenilalaninas substituidas con hidroxilo o mercapto 62.1, y/o diferentes dialquil hidroxialquilfosfonatos 62.20, los productos correspondientes 62.9 se obtienen.

Como un ejemplo adicional de los procedimientos ilustrados en el Esquema 62, 4-mercaptofenilalanina 62.23, preparada como se describe en J. Am. Chem. Soc., 1997,119, 7173, se convierte en el éster de bencilo 62.24 por medio de una reacción de esterificación catalizada en ácido convencional. El grupo mercapto se protege entonces por la conversión al grupo S-adamantilo, por reacción con 1-adamantanol y ácido trifluoroacético a temperatura ambiente como se describe en Chem. Pharm. Bull., 26,1576, 1978. El grupo amino luego se convierte al grupo ftalimido como se describe anteriormente, y el resto éster se hidroliza con una base acuosa para producir el ácido carboxílico 62.27. El último compuesto luego se transforma, por medio de las series de reacciones que se muestra en el esquema 60, en la carbometoxi oxazolidinona 62.28. El grupo protector adamantilo luego se elimina por tratamiento del tioéter 62.28 con acetato mecúrico en ácido trifluoroacético a 0°, como se describe en Chem. Pharm. Bull., 26,1576, 1978, para producir el tiol 62.29. El tiol luego reacciona con un equivalente molar de un dialquil bromoetilfosfonato 62.30, (Aldrich) y carbonato de cesio in dimetilformamida a 70°, para producir el producto de etioéter 62.31. El grupo carbometoxi luego se reduce con borohidruro de sodio, como se describe anteriormente, para preparar el carbinol 62.32.

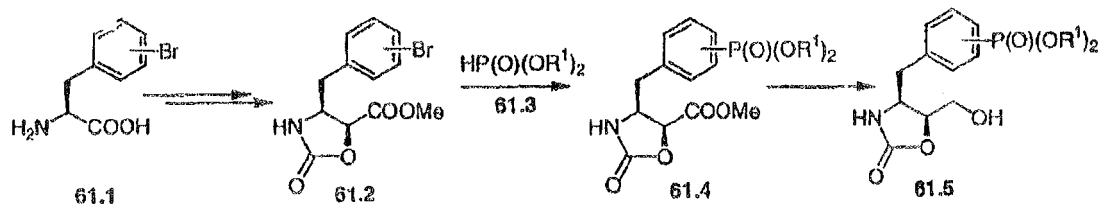
Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar de 4-mercaptofenilalanina 62.23, diferentes fenilalaninas substituidas con hidroxilo mercapto 62.1, y/o diferentes dialquil bromoalquilfosfonatos 62.10, se obtienen los productos correspondientes 62.12.

Esquema 60

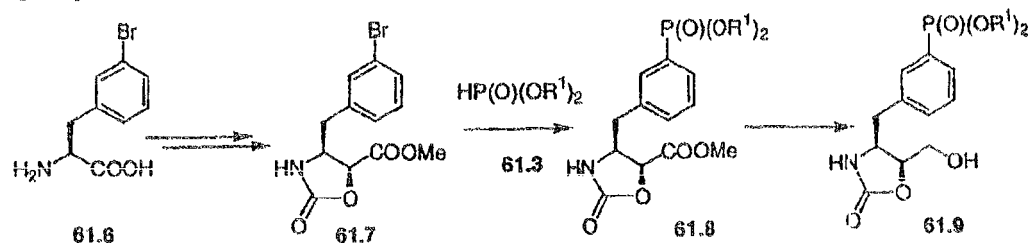


Esquema 61

Procedimiento

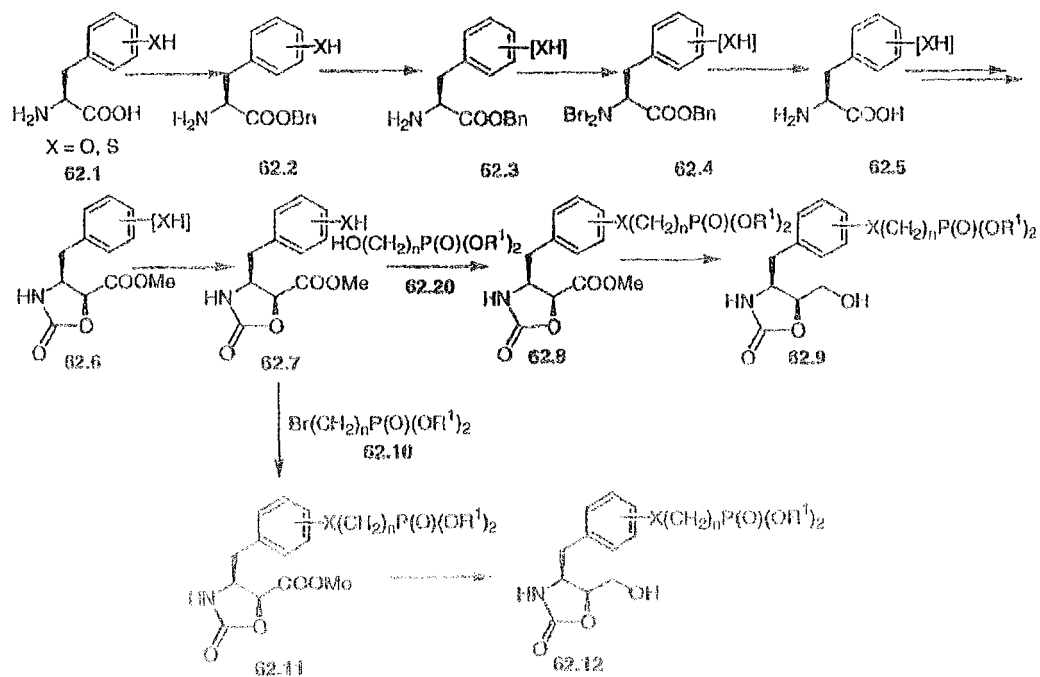


Ejemplo

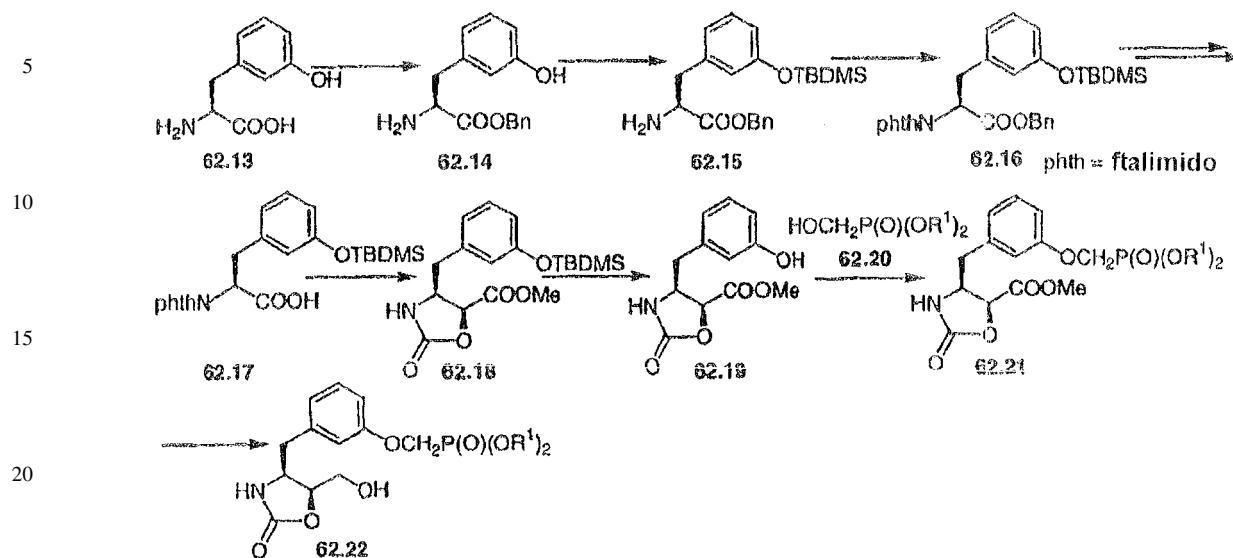


Esquema 62

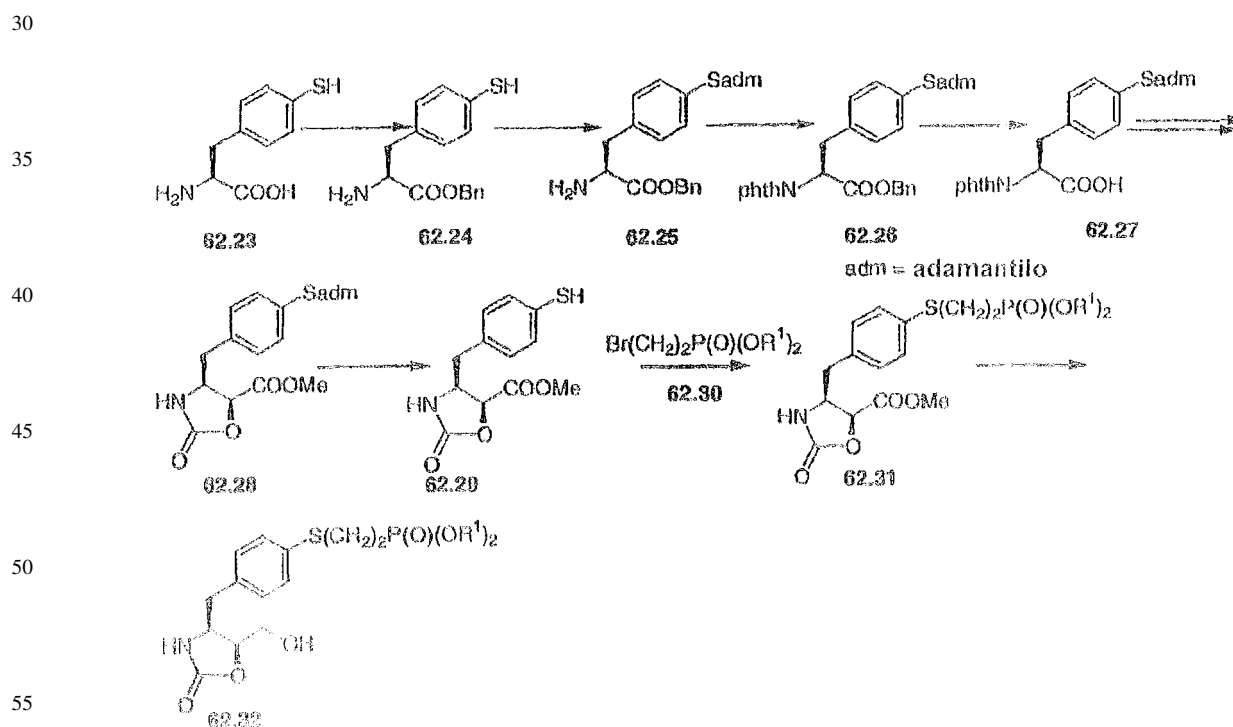
Procedimiento



Esquema 62 Ejemplo 1



Esquema 62 Ejemplo 2



Preparación de los derivados 7.2 de tiofenol que contienen fosfonato

60 Los Esquemas 63-83 describen la preparación de fosfonato que contienen derivados de tiofenol 7.2 que se emplean como se describe anteriormente (Esquemas 7-9) en la preparación de los intermedios de éster de fosfonato 1 en donde X es azufre.

65 El Esquema 63 representa la preparación de derivados de tiofenol en donde el resto fosfonato se coloca directamente al anillo fenilo. En este procedimiento, el tiofenol sustituido con halo 63.1 se protege para producir el producto 63.2. La protección de los grupos fenil tiol se describe en Protective Groups in Organic Síntesis, por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Wiley, Segunda edición 1990, p. 277. Por ejemplo, los sustituyentes tiol pueden protegerse como grupos

trialaquisililoxi. Los grupos trialquilsililo se introducen por la reacción del tiofenol con un clorotrialquilsilano y una base tal como imidazol, por ejemplo, como se describe en *Protective Groups in Organic Síntesis*, por T. W. Greene y P. G. M Wuts, Wiley, Segunda edición 1990, p. 10, p. 68-86. Alternativamente, sustituyente tiol pueden protegerse por conversión a tioétees de Pert-butilo o adamantilo, o tioéteres de 4-metoxibencilo, preparado por la reacción entre el tiol y cloruro de 4-metoxibencilo en presencia de hidróxido de amonio, como se describe en *Bull. Chem. Soc. Japón.*, 37,433, 1974. El producto luego se acopla, en presencia de trietilamina y tetraquis (trifenilfosfina) paladio(0), como se describe en *J. Med. Chem.*, 35, 1371, 1992, con un dialquil fosfito 63.3, para producir el éster de fosfonato 63.4. El grupo que protege tiol luego se elimina, como se describe anteriormente, para resultar el tiol 63.5.

Por ejemplo, el 3-bromotiofenol 63.6 se convierte en el derivado 9-fluorenilmetilo (Fm) 63.7 por reacción con el cloruro de 9-fluorenilmetilo y diisopropiletilamina en dimetilformamida, como se describe en *Int. J. Pept. Protein Res.*, 20,434, 1982. El producto luego reacciona con un dialquil fosfito 63.3, como se describe anteriormente, para producir el éster de fosfonato 63.8. El grupo protector Fm luego se elimina por tratamiento del producto con piperidina en dimetilformamida a temperatura ambiente, como se describe en *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1501, 1986, para dar el tiol 63.9.

Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar de 3-bromotiofenol 63.6, diferentes tiofenoles 63.1, y/o diferentes dialquil fosfitos 63.3, se obtienen los productos correspondientes 63.5.

El esquema 64 ilustra un procedimiento alternativo para obtener tiofenoles con un grupo fosfonato directamente unido. En este procedimiento, un tiofenol sustituido con halo apropiadamente protegido 64.2 se metaliza, por ejemplo por reacción con magnesio o por transmetalación con un reactivo de alquilatio, para producir el derivado metalado 64.3. El último compuesto reacciona con a halodialquil fosfito 64.4 para producir el producto 64.5; la desprotección luego resulta en el tiofenol 64.6. Por ejemplo, el 4-bromotiofenol 64.7 se convierte en el derivado de S-trifenilmetil (tritol) 64.8, como se describe en *Protective Groups in Organic Síntesis*, por T. W. Greene y P. G. M Wuts, Wiley, 1991, pp. 287. el producto se convierte en el derivado de litio 64.9 por reacción con butillitio en un solvente etéreo a baja temperatura, y el compuesto de litio resultante reacciona con un dialquil clorofosfito 64.10 para producir el fosfonato 64.11. La remoción del grupo tritol, por ejemplo, por tratamiento con ácido clorhídrico diluido en ácido acético, como se describe en *J. Org. Chem.*, 31, 118, 1966, luego resulta en el tiol 64.12.

Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear en lugar del compuesto bromo 64.7, diferentes compuestos halo 64.1, y/o diferentes halo dialquil fosfitos 64.4, se obtienen los tioles correspondientes 64.6.

El esquema 65 ilustra la preparación de tiofenoles sustituidos con fosfonato en donde el grupo fosfonato se coloca por medio de un enlace de un carbono. En este procedimiento, un tiofenol sustituido con metilo apropiadamente protegido 65.1 se somete a promoción de radical libre para producir el producto de bromometil 65.2. Este compuesto reacciona con un dialquil fosfito de sodio 65.3 o a trialquil fosfito, para dar el producto de desplazamiento o reconfiguración 64.4, el cual con la desprotección resulta en el tiofenol 65.5.

Por ejemplo, 2-metiltiofenol 65.6 se protege por la conversión al derivado de benzoilo 65.7, como se describe en *Protective Groups in Organic Síntesis*, por T. W. Greene y P. G. M Wuts, Wiley, 1991, pp. 298. El producto reacciona con N-bromosuccinimida en acetato de etilo para producir el producto de bromometilo 65.8. Este material reacciona con un dialquil fosfito de sodio 65.3, como se describe en *J. Med. Chem.*, 35,1371, 1992, para producir el producto 65.9.

Alternativamente, el compuesto de bromometilo 65.8 se convierte en el fosfonato 65.9 por medio de la reacción de Arbuzov, por ejemplo, como se describe en *Handb. Organophosphorus Chem.*, 1992, 115. En este procedimiento, el compuesto de bromometilo 65.8 se calienta con un trialquil fosfato $P(O)(OR^1)_3$ a casi 100° para producir el fosfonato 65.9. La desprotección del fosfonato 65.9, por ejemplo, por tratamiento con amoniaco acuoso, como se describe en *J. Am. Chem. Soc.*, 85,1337, 1963, luego resulta en el tiol 65.10.

Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar del compuesto de bromometilo 65.8, diferentes compuestos de bromometilo 65.2, se obtienen los tioles correspondientes 65.5.

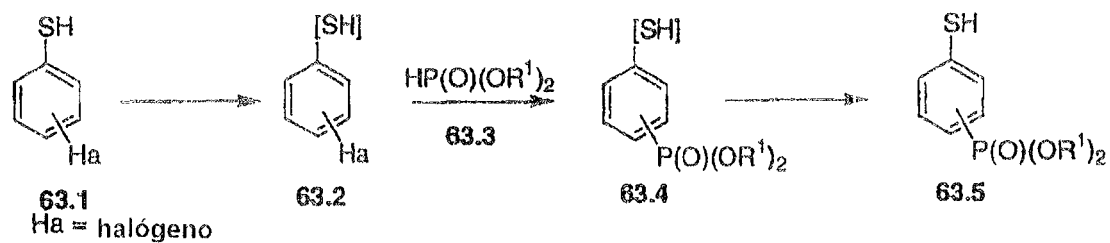
El Esquema 66 ilustra la preparación de tiofenoles que portan un grupo fosfonato enlazado al núcleo fenilo por oxígeno o azufre. En este procedimiento, un tiofenol sustituido con hidroxio apropiadamente sustituido 66.1 reacciona con un dialquil hidroxialquilsfosfonato 66.2 bajo las condiciones de la reacción de Mitsunobu, por ejemplo, como se describe en *Org. React.*, 1992,42, 335, para producir el producto acoplado 66.3. La desprotección luego produce los productos enlazados a O- o -S 66.4.

Por ejemplo, el sustrato 3-hidroxitiofenol, 66.5, se convierte en el éter monotritilo 66.6, por reacción con un equivalente de cloruro de tritol, como se describe anteriormente. Este compuesto reacciona con dietil azodicarboxilato, trifenilfosfina y un dialquil-1-hidroximetilfosfonato 66.7 in benceno, como se describe en *Síntesis*, 4,327, 1998, para producir el compuesto de éter 66.8. La remoción del grupo protector tritol, como se describe anteriormente, luego resulta en el tiofenol 66.9.

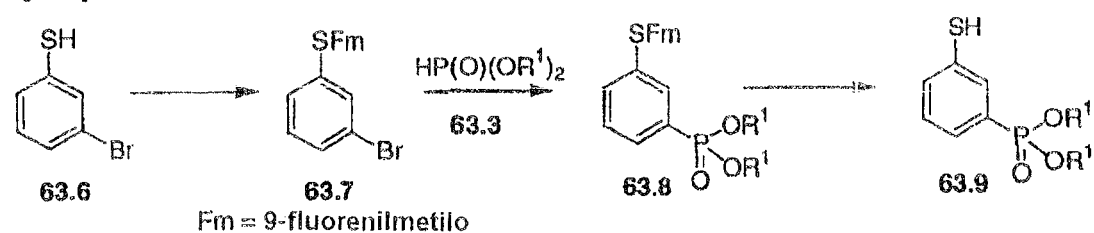
Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar del fenol 66.5, diferentes fenoles o tiofenoles 66.1, se obtienen los tioles correspondientes 66.4.

Esquema 63

Procedimiento

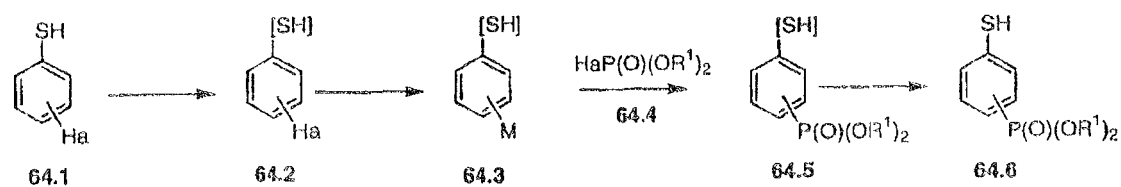


Ejemplo

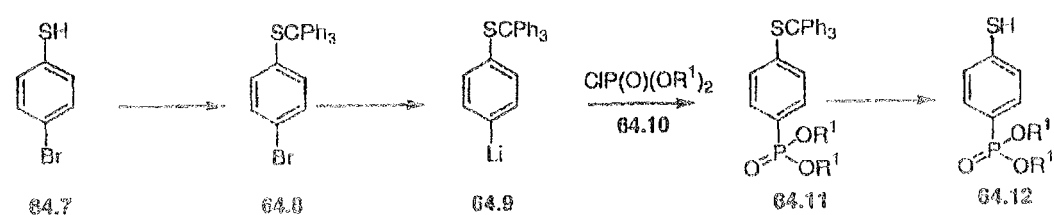


Esquema 64

Procedimiento

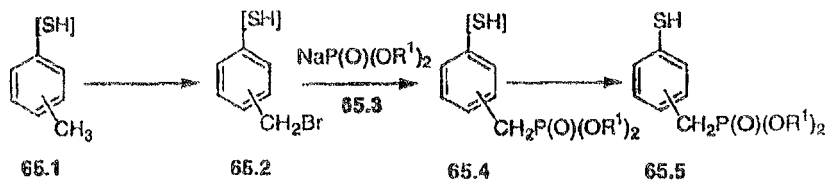


Ejemplo

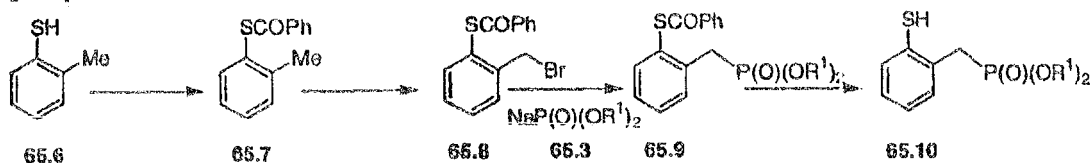


Esquema 65

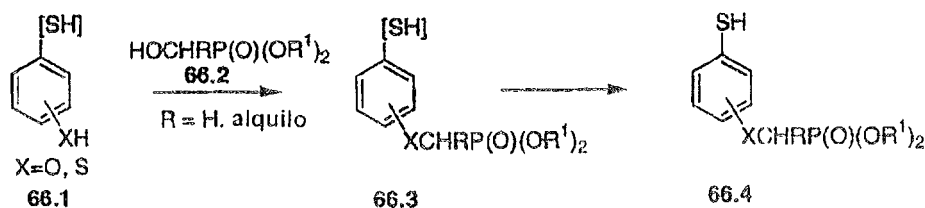
Procedimiento



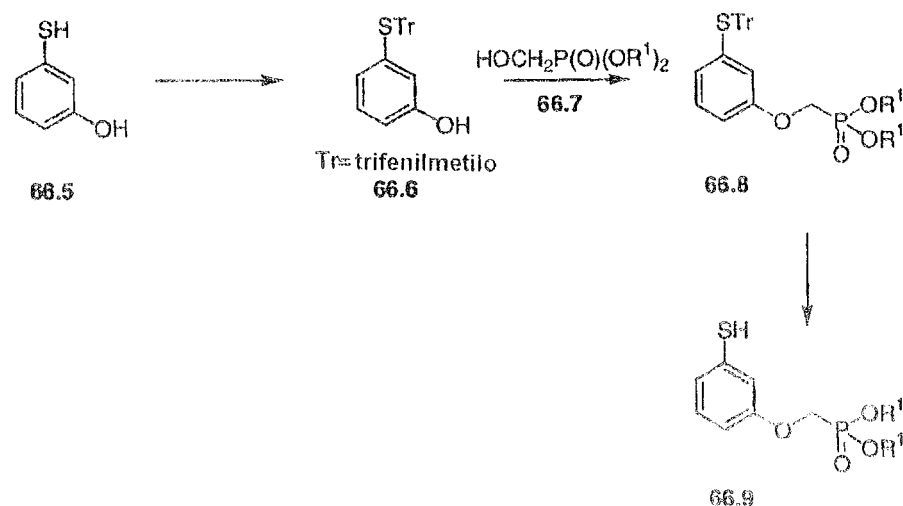
Ejemplo



Esquema 66



Ejemplo



El Esquema 67 ilustra la preparación de tiofenoles 67.4 que portan un grupo fosfonato enlazado al núcleo fenilo por oxígeno, azufre o nitrógeno. En este procedimiento, un tiofenol sustituido por O, S o N apropiadamente protegido 67.1 reacciona con un éster activado, por ejemplo, el trifluorometanosulfonato 67.2, de un dialquil hidroxialquilfosfonato, para producir el producto acoplado 67.3. La desprotección luego resulta en el tiol 67.4.

Por ejemplo, 4-metilaminotiofenol 67.5 reacciona en una solución de diclorometano con un equivalente de cloruro de acetilo y una base tal como piridina, como se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis*, por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Wiley, 1991, pp. 298, para producir el S-acetilo 67.6. Este material luego reacciona con un dialquil trifluorometansulfonilmetilfosfonato 67.7, la preparación del cual se describe en *Tet. Lett.*, 1986, 27, 1477, para producir el producto de desplazamiento 67.8. Preferiblemente, las cantidades equimolares del fosfonato 67.7 y la amina 67.6 reaccionan juntos en un solvente aprótico tal como diclorometano, en presencia de una base tal como 2,6-lutidina, a temperatura ambiente, para producir el producto de fosfonato 67.8. La desprotección, por ejemplo, por tratamiento con hidróxido de sodio acuoso diluido durante dos minutos, como se describe en *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 1337, 1963, luego resulta en el tiofenol 67.9.

Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar de la tioamina 67.5, diferentes fenoles, tiofenoles o aminas 67.1, y/o diferentes fosfonatos 67.2, se obtienen los productos correspondientes 67.4.

Esquema 68 ilustra la preparación de ésteres de fosfonato enlazados a un núcleo tiofenol por medio de un heteroátomo y una cadena de carbono múltiple, al emplear la reacción de desplazamiento nucleofílico en un dialquil bromoalquilfosfonato 68.2. En este procedimiento, el tiofenilo sustituido con hidroxilo, tio o amino, apropiadamente protegidos 68.1 reaccionan con un dialquil bromoalquilfosfonato 68.2 para producir el producto 68.3. La desprotección luego resulta en el tiofenol libre 68.4.

Por ejemplo, 3-hidroxitiofenol 68.5 se convierte en el compuesto S-tritilo 68.6, como se describe anteriormente. Este compuesto luego reacciona con, por ejemplo, un dialquil 4-bromobutilfosfonato 68.7, la síntesis de lo cual se describe en *Synthesis*, 1994, 9, 909. La reacción se lleva a cabo en un solvente bipolar aprótico, por ejemplo dimetilformamida, en presencia de una base tal como carbonato de potasio, y opcionalmente en presencia de una cantidad catalítica de yoduro de potasio, a alrededor de 50°, para producir el producto de éter 68.8. La desprotección, como se describe anteriormente, luego proporciona el tiol 68.9.

Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar del fenol 68.5, diferentes fenoles, tiofenoles o aminas 68.1, y/o diferentes fosfonatos 68.2, se obtienen los productos correspondientes 68.4.

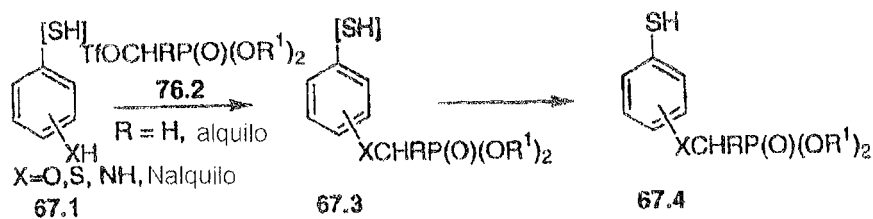
El Esquema 69 representa la preparación de ésteres de fosfonato enlazados a un núcleo tiofenol por medio de cadenas de carbono insaturadas y saturadas. El enlace de cadena de carbono se forma por medio de una reacción de Heck catalizada con paladio, en donde un fosfonato olefínico 69.2 se acopla con un compuesto de bromo aromático 69.1. El acoplamiento de haluros de arilo con olefinas por medio de la reacción de Heck se describe, por ejemplo, en *Advanced Organic Chemistry*, por F. A. Carey y R. J. Sundberg, Plenum, 2001, p. 503ff y en *Acc. Chem. Res.*, 12, 146, 1979. El bromuro de arilo y la olefina se acoplan en un solvente polar tal como dimetilformamida o dioxano, en presencia de un catalizador de paladio (O) tal como tetraquis (trifenilfosfina)paladio (O) o catalizador de paladio (II) tal como acetato de paladio (II), y opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina o carbonato de potasio, para producir el producto acoplado 69.3. La desprotección, o hidrogenación del enlace doble seguido por la desprotección, proporciona respectivamente el fosfonato insaturado 69.4, o el análogo saturado 69.6.

Por ejemplo, el 3-bromotiofenol se convierte en el derivado S-Fm 69.7, como se describe anteriormente, y este compuesto reacciona con un dialquil 1-butenilfosfonato 69.8, la preparación del cual se describe en *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 949, en presencia de un catalizador de paladio (II), por ejemplo, cloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II), como se describe en *J. Med. Chem.*, 1992, 35, 1371. La reacción se lleva a cabo en un solvente bipolar aprótico tal como, por ejemplo, dimetilformamida, en presencia de trietilamina, a alrededor de 100° para producir el producto acoplado 69.9. La desprotección, como se describe anteriormente, luego resulta en el tiol 69.10. Opcionalmente, el fosfonato insaturado inicialmente formado 69.9 se somete a la reducción, por ejemplo usando dimida, como se describe anteriormente, para producir el producto saturado 69.11, el cual con la desprotección resulta en el tiol 69.12.

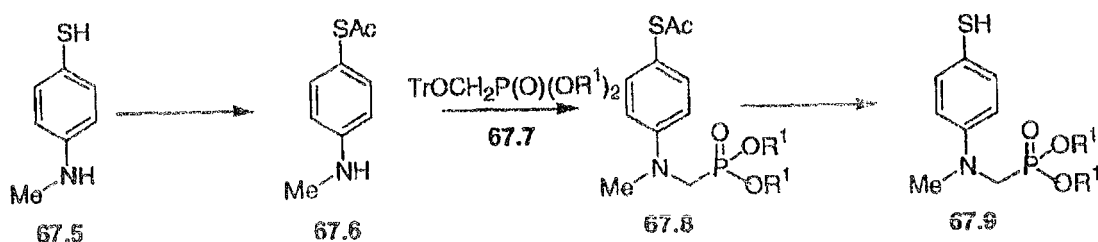
Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar del compuesto bromo 69.7, diferentes compuestos bromo 69.1, y/o diferentes fosfonatos 69.2, se obtienen los productos correspondientes 69.4 y 69.6.

Esquema 67

Procedimiento

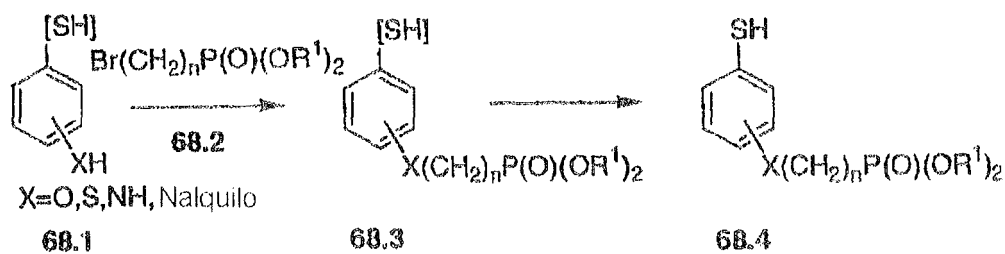


Ejemplo

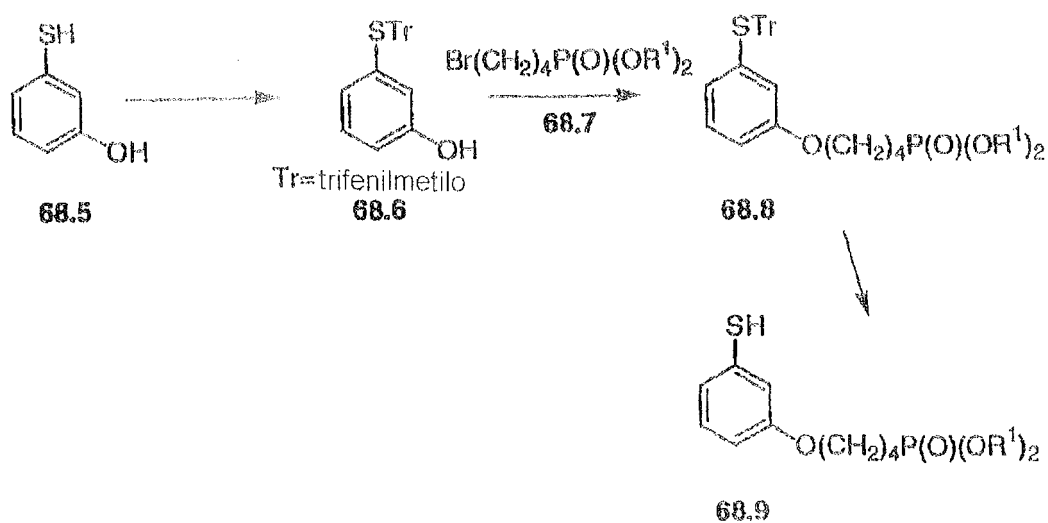


Esquema 68

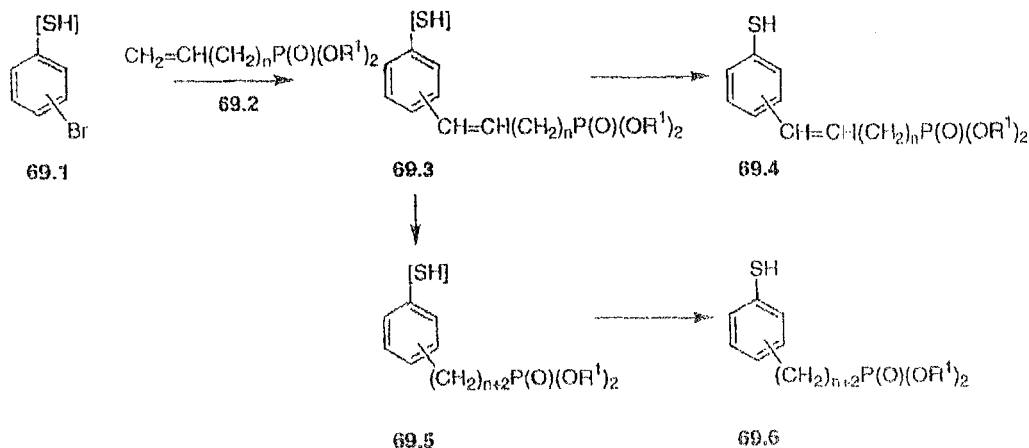
Procedimiento



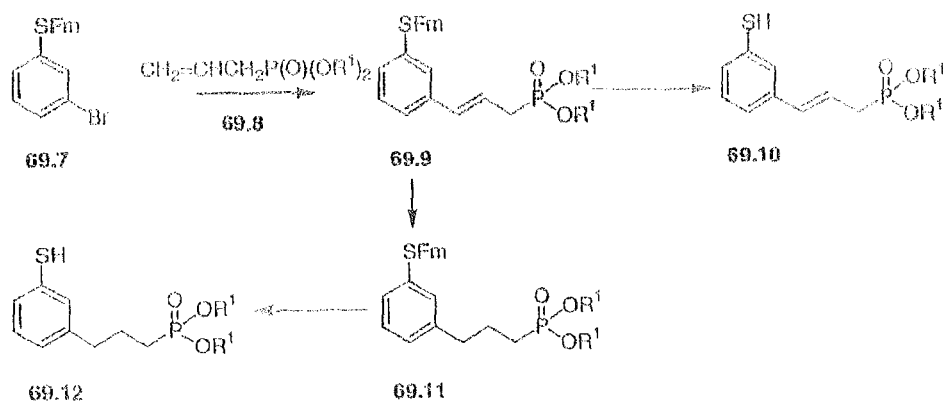
Ejemplo



Procedimiento



Ejemplo



El Esquema 70 ilustra la preparación de un éster de fosfonato enlazado por arilo 70.4 por medio de una reacción de acoplamiento catalizada por paladio (0) o paladio (II) entre bromobenceno y un ácido fenilbórico, como se describe en Comprehensive Organic Transformations, por R. C. Larock, VCH, 1989, p. 57. El ácido fenilbórico sustituido con azufre 70.1 se obtiene por medio de la secuencia de metalación-boronación aplicada a un tiofenol sustituido con bromo protegido, por ejemplo, como se describe en J. Org. Chem., 49,5237, 1984. Una reacción de acoplamiento luego resulta en el producto de diarilo 70.3 lo cual se desprotege para producir el tiol 70.4.

Por ejemplo, la protección de 4-bromotiofenol por reacción con terc-butilclorodimetilsilano, en presencia de una base tal como midazol, como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis, por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Wiley, 1991, p. 297, seguido por metalación con butyllitio y boronación, como se describe en J. Organomet. Chem., 1999,581, 82, proporciona el boronato 70.5. Este material reacciona con un dialquil 4-bromofenilfosfonato 70.6, la preparación del cual se describe en J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1977,2, 789, en presencia de tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) y una base inorgánica tal como carbonato de sodio, para producir el producto acoplado 70.7. La desprotección, por ejemplo por el uso de fluoruro de tetrabutilamnio en tetrahidrofurano anhidro, luego produce el tiol 70.8.

Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar del boronato 70.5, diferentes boronatos 70.1, y/o diferentes fosfonatos 70.2, se obtienen los productos correspondientes 70.4.

El Esquema 71 representa la preparación de dialquilfosfonatos en donde el resto fosfonato se enlazó al grupo tiofenil por medio de una cadena que incorpora un anillo aromático o heteroaromático. En este procedimiento, un tiofenol sustituido por O, S o N apropiadamente protegido 71.1 reacciona con un aril o heteroarilfosfonato sustituido con dialquil bromometilo 71.5, preparado, por ejemplo, por medio de una reacción Arbuzov entre cantidades equimolares de un compuesto bis(bromo-metil) sustituido aromático y a trialquil fosfito. El producto de reacción 71.3 luego se desprotege para resultar el tiol 71.4. Por ejemplo, 1,4-dimercaptobenceno se convierte en el éster monobenzoilo

71.5 por reacción con un equivalente molar de cloruro de benzoilo, en presencia de una base tal como piridina. El tior monoprotectido 71.5 luego reacciona con un dialquil 4-(bromometil)fenilfosfonato, 71.6, la preparación del cual se describe en Tetrahedron, 1998,54, 9341. La reacción se lleva a cabo en un solvente tal como dimetilformamida, en presencia de una base tal como carbonato de potasio, a alrededor de 50°. El producto de tioéter 71.7 así obtenido se desprotege, como se describe anteriormente, para resultar el tior 71.8.

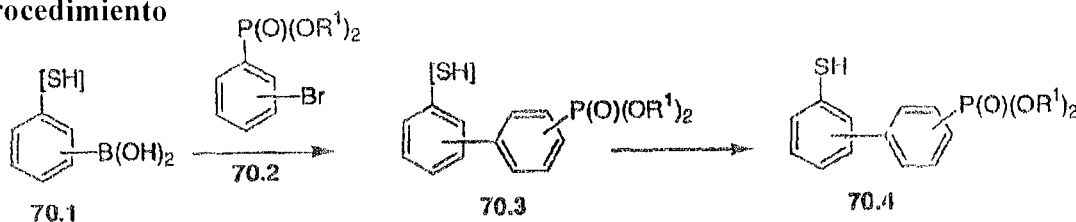
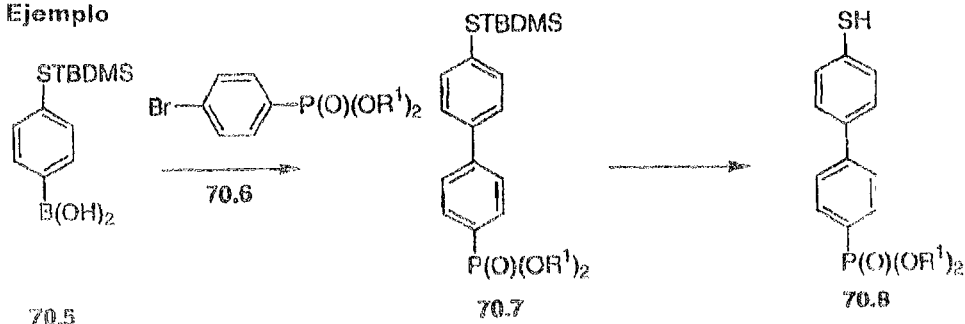
Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar del tiofenol 71.5, diferentes fenoles, tiofenoles o aminas 71.1, y/o diferentes fosfonatos 71.2, se obtienen los productos correspondientes 71.4.

El Esquema 72 ilustra la preparación de tiofenoles que contienen fosfonato en donde la cadena de fosfonato unida forma un anillo con el resto tiofenol.

En este procedimiento, un tiofenol apropiadamente protegido 72.1, por ejemplo una indolita (en la cual X-Y es $(CH_2)_2$), un indol (X-Y es $CH=CH$) o una tetrahydroquinolina (X-Y es $(CH_2)_3$) reacciona con un dialquil trifluorometanosulfonyloximetilfosfonato 72.2, en presencia de una base orgánica o inorgánica, en un solvente aprótico polar tal como, por ejemplo, dimetilformamida, para producir el éster de fosfonato 72.3. La desprotección, como se describe anteriormente, luego resulta en el tior 72.4. La preparación de indolitas substituidas con tio se describe en EP 209751. Los indoles, indolitas y tetrahydroquinolinas substituidos con tio también se pueden obtener a partir de los correspondientes compuestos substituidos con hidroxi, por ejemplo por reconfiguración térmica de los ésteres de dimetiltiocarbamoilo, como se describe en J. Org. Chem., 31, 3980, 1966. La preparación de indoles substituidos con hidroxi se describe en Syn., 1994,10,1018; preparación de indolitas substituidas con hidroxi se describe en Tet. Lett., 1986,27, 4565, y la preparación de tetrahydroquinolinas substituidas con hidroxi se describe en J. Het. Chem., 1991,28, 1517, y en J. Med. Chem., 1979,22, 599. Los indoles, indolitas y tetrahydroquinolinas substituidos con tio también se pueden obtener a partir de los correspondientes compuestos amino y bromo, respectivamente por diazotización, como se describe en Sulfur Letters, 2000,24,123, o por la reacción del organolitio derivado o derivado de magnesio con azufre, como se describe en Comprehensive Organic Functional Group Preparaciones, A. R. Ketrizky y col., ediciones Pergamon, 1995, Vol. 2, p 707. Por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-indol-5-tior, 72.5, la preparación del cual se describe en EP 209751, se convierte en el éster de benzoilo 72.6, como se describe anteriormente, y el éster luego reacciona con el trifluorometanosulfonato 72.7, en un solvente orgánico polar tal como dimetilformamida, en presencia de una base tal como carbonato de potasio, para producir el fosfonato 72.8. La desprotección, por ejemplo por reacción con amoniaco acuoso diluido, como se describe anteriormente, luego resulta en el tior 72.9.

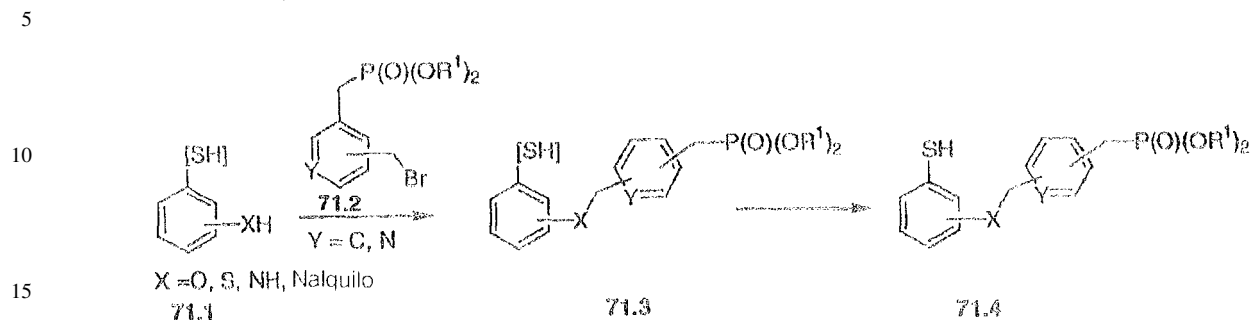
Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar del tior 72.5, diferentes tioles 72.1, y/o diferentes triflatos 72.2, se obtienen los productos correspondientes 72.4.

Esquema 70

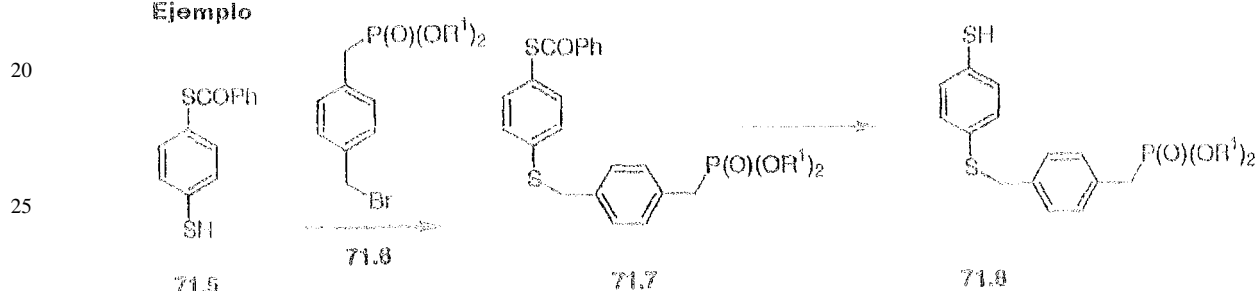
Procedimiento**Ejemplo**

Esquema 71

Procedimiento



Ejemplo



30 Preparación de análogos de isobutilamina que contienen fosfonato 10.2

Los Esquemas 73-75 ilustran la preparación de los análogos que contienen fosfonato de isobutilamina que se emplean en la preparación de los ésteres de fosfonato 2.

35 El Esquema 73 representa la preparación de fosfonatos que se colocan a la isobutilamina por medio de un enlace de amida. En este procedimiento, un aminoácido 73.1 se protege para producir el producto 73.2. La protección de grupos amino se describe en Protective Groups in Organic Synthesis, por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Wiley, Segunda edición 1990, 309. Los grupos amino se protegen, por ejemplo, por la conversión en los carbamatos tal como el derivado terc-butoxicarbamato (BOC), o por reacción con anhídrido ftálico para producir el derivado ftalimido (phth).

40 El aminoácido protegido con amina 73.2 luego se acopla con un dialquilaminoalquilfosfonato 73.3, para producir la amida 73.4. La preparación de amidas a partir de ácidos carboxílicos y derivados se describe, por ejemplo, en Organic Functional Group Preparations, por S. R. Sandler y W. Karo, Academia Press, 1968, p. 274, y Comprehensive Organic Transformations, por R. C. Larock, VCH, 1989, p. 972ff. El ácido carboxílico reacciona con la amina en presencia de un agente activador, tal como, por ejemplo, diclohexilcarbodiimida o diisopropilcarbodiimida, opcionalmente en presencia de, por ejemplo, hidroxibenzotriazol, N-hidroxisuccinimida o N-hidroxipiridona, en un solvente no prótico tal como, por ejemplo, piridina, DMF o diclorometano, para producir la amida. Alternativamente, el ácido carboxílico puede convertirse primero en un derivado activado tal como el cloruro ácido, anhídrido mezclado, midazoluro y similares, y luego reaccionar con la amina, en presencia de una base orgánica tal como, por ejemplo, piridina, para producir la amida. El grupo protector luego se elimina para producir la amina 73.5. La desprotección de aminas se describe en Protective Groups in Organic Synthesis, por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Wiley, Segunda edición 1990, p. 309ff. Por ejemplo, grupos BOC se eliminan por tratamiento con ácidos tal como ácido trifluoroacético, y grupos ftalimido se eliminan por reacción con hidracina hidratada.

55 Por ejemplo, el ácido 2-metil-4-aminobutírico 73.6 (Acros) reacciona con anhídrido ftálico en tolueno sometido a reflujo, como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis, por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Wiley, Segunda edición 1990, p. 358, para dar el derivado de ftalimido 73.7. El producto se acopla con un dialquil aminoetilfosfonato 73.8, la preparación del cual se describe en J. Org. Chem., 2000, 65, 676, en presencia de diciclohexil carbodiimida, para dar la amida 73.9. El grupo protector se remueve por la reacción del producto con hidracina etanólica a temperatura ambiente, como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis, por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Wiley, Segunda edición 1990, p. 358, para producir la amina 73.10.

Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar del ácido 73.6, diferentes ácidos 73.1, y/o diferentes aminas 73.3, se obtiene la correspondiente amida 73.5.

65 El Esquema 74 representa la preparación de isobutilamina fosfonatos en donde el fosfonato se coloca por medio de un anillo aromático. En este procedimiento, 2-metil-but-3-enilamina 74.1, preparado como se describe en Org. Pre. Proc. Int. 1976, 8, 75, se acopla, en presencia de un catalizador de paladio, como se describe anteriormente (Esquema

ES 2 290 485 T3

50) con un dialquil bromofenilfosfonato 74.2 para producir el producto olefínico 74.3. Opcionalmente, el producto se reduce para producir el análogo saturado 74.4. La reducción se efectúa catalíticamente, por ejemplo por el uso de un catalizador de paladio, o químicamente, por ejemplo por el uso de dimida.

5 Por ejemplo, la amina 74.1 se acopla con un dialquil 4-bromofenilfosfonato 74.5, preparado como se describe en J. Organomet. Chem., 1999, 581, 62, para producir el producto 74.6. La hidrogenación catalítica en etanol, usando un catalizador de paladio al 5%, luego resulta en el compuesto 74.7 saturado.

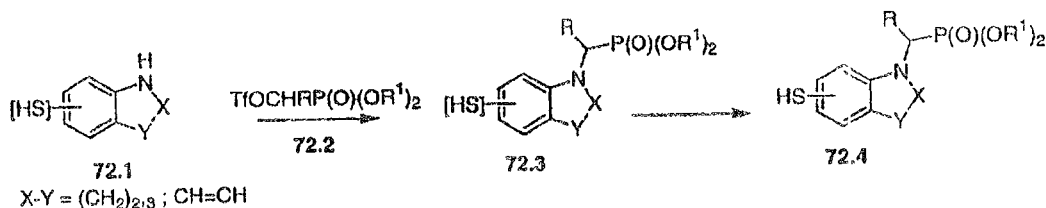
10 Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar del fosfonato 74.5, diferentes fosfonatos 74.2 se obtienen los productos correspondientes 74.3 y 74.4.

15 El Esquema 75 ilustra la preparación de isobutilamina fosfonatos en donde el grupo fosfonato se coloca por medio de una cadena de alquileo. En este procedimiento, una boroamina 75.1 se protege, como se describe en el esquema 73, para producir el derivado 75.2. El producto luego reacciona con a trialquil fosfito 75.3, en una reacción Arbuzov, como se describe en el esquema 65, para dar el fosfonato 75.4. La desprotección luego resulta en la amina 75.5. Por ejemplo el 4-bromo-2-metil-butilamina 75.6, preparado como se describe en Tet., 1998,54, 2365, se convierte, como se describe anteriormente, en el derivado de ftalimido 75.7. El producto se calienta entonces a 110° con un trialquil fosfito 75.3 para producir el fosfonato 75.8, el cual reacciona luego con hidracina etanólica para proporcionar la amina 75.9.

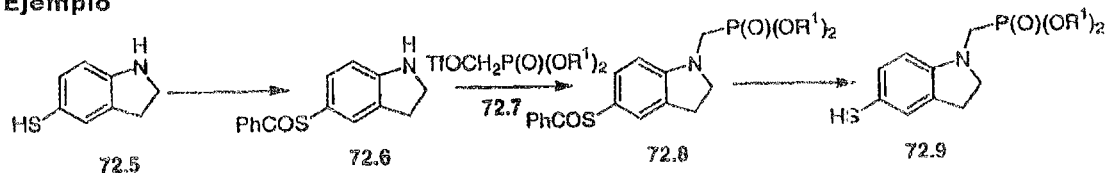
20 El usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar del bromuro 75.6, diferentes bromuros 75.1, y/o diferentes fosfitos 75.3, se obtienen los productos correspondientes 75.5.

Esquema 72

Procedimiento

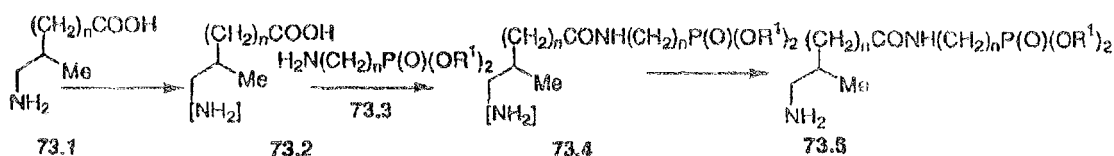


Ejemplo

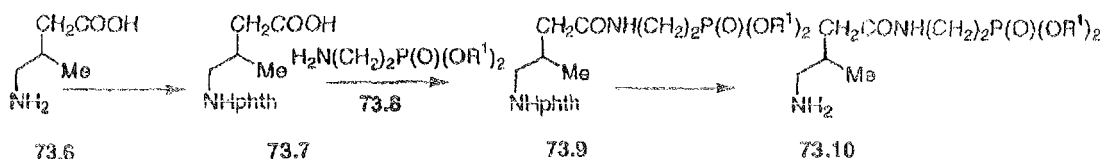


Esquema 73

Procedimiento

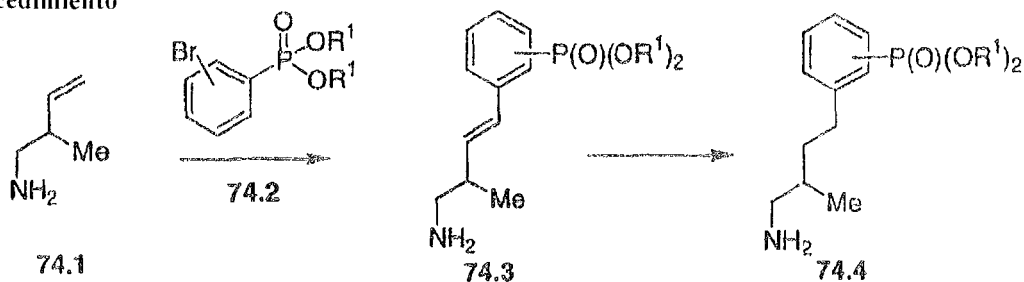


Ejemplo

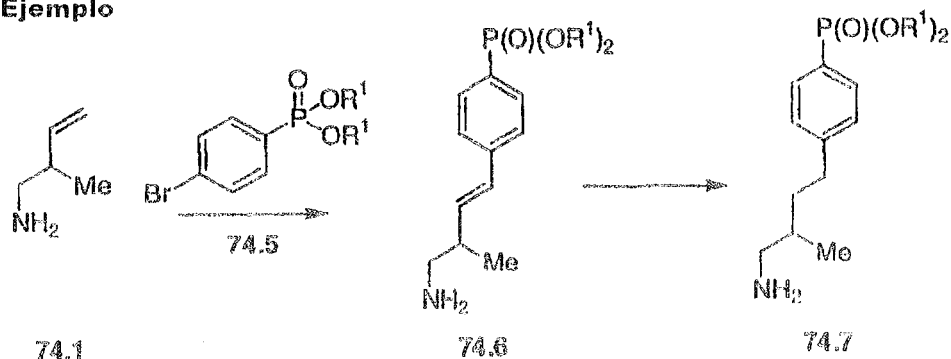


Esquema 74

Procedimiento

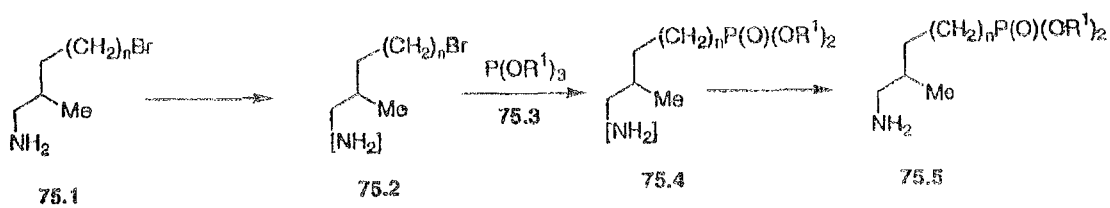


Ejemplo

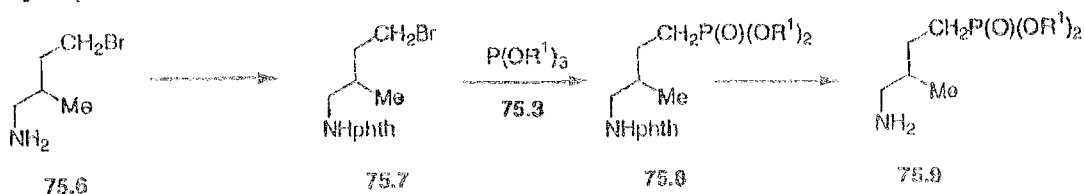


Esquema 75

Procedimiento



Ejemplo



Preparación de ciclopentilmetilamina fosfonatos

Los Esquemas 76-78 ilustran la preparación de ciclopentilmetilamina fosfonatos los cuales se emplean como se muestra en Esquemas 10-12, en la preparación de los ésteres de fosfonato 3.

El Esquema 76 representa la preparación de fosfonatos colocados al anillo ciclopentilo ya sea directamente o por medio de un enlace alcoxi. En este procedimiento, una ciclopentilmetilamina sustituida con hidroxilo 76.1 se protege, y el derivado protegido 76.2 se convierte en el correspondiente bromuro 76.3, por ejemplo, por tratamiento con tetra-

ES 2 290 485 T3

bromuro de carbono y trifenil fosfina como se describe en el esquema 59. El compuesto bromo luego reacciona con un dialquil fosfito 76.4 en una reacción Arbuzov, como se describe anteriormente, para producir el fosfonato 76.5 el cual luego se desprotege para dar la amina 76.6. Alternativamente, la amina protegida 76.2 reacciona con un dialquil bromoalquilfosfonato 76.7 para dar el éter 76.8. La reacción de alquilación se efectúa a casi 100° en un solvente orgánico polar tal como dimetilformamida en presencia de una base tal como hidruro de sodio o disililazida hexametil de litio. El producto luego se desprotege para dar la amina 76.9.

Por ejemplo, 3-aminometil-ciclopentanol 76.10, preparado como se describe en Tet., 1999, 55, 10815, se convierte, como se describe anteriormente, en el derivado de ftalimido 76.11. El producto luego se convierte, como se describe anteriormente, en el bromo análogo 76.12. El último compuesto reacciona a casi 120° con un dialquil fosfito 76.4 para producir el fosfonato 76.13, el cual luego de la desprotección por reacción con hidracina produce la amina 76.14.

Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar del bromuro 76.12, diferentes bromuros 76.3, y/o diferentes fosfitos 76.4, se obtienen los productos correspondientes 76.6. Alternativamente, el 2-aminometil-ciclopentanol 76.15, preparado como se describe en Tet., 1999, 55, 10815, se convierte en el derivado de ftalimido 76.16. El producto luego reacciona en una solución de dimetilformamida con una cantidad equimolar de un dialquil bromopropilfosfonato 76.17, preparado como se describe en J. AM. Chem. Soc., 2000, 122, 1554, e hidruro de sodio, para dar el éter 76.18. La desprotección, como se describe anteriormente, luego resulta en la amina 76.19.

Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar del carbinol 76.15, diferentes carbinos 76.1, y/o diferentes fosfonatos 76.7, se obtienen los productos correspondientes 76.9.

El Esquema 77 ilustra la preparación de ciclopentilmetilaminas en donde el grupo fosfonato se coloca por medio de un grupo amida. En este procedimiento, un ciclopentilmetilamina sustituida con carboxialquilo 77.1 se protege para producir el derivado 77.2. El producto luego se acopla, como se describe anteriormente, (Esquema 1) con un dialquil aminoalquilfosfonato 77.3 para producir la amida 77.4. La desprotección luego resulta en la amina 77.5.

Por ejemplo, el ácido 3-aminometil-ciclopentanecarboxílico 77.6 preparado como se describe en J. Chem. Soc. Perkin 2, 1995, 1381, se convierte en el derivado BOC 77.7, por reacción con BOC anhídrido en hidróxido de sodio acuoso, como se describe en Proc. Nat. Acad. Sci., 69, 730, 1972. El producto luego se acopla, en presencia de dicitclohexil carbodiimida, con un dialquil aminopropilfosfonato 77.8 para producir la amida 77.9. La remoción del grupo BOC, por ejemplo, por tratamiento con cloruro de hidrógeno in acetato de etilo, luego resulta en la amina 77.10.

Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar del ácido carboxílico 77.6, diferentes ácidos carboxílicos 77.1, y/o diferentes fosfonatos 77.3, se obtienen los productos correspondientes 77.5.

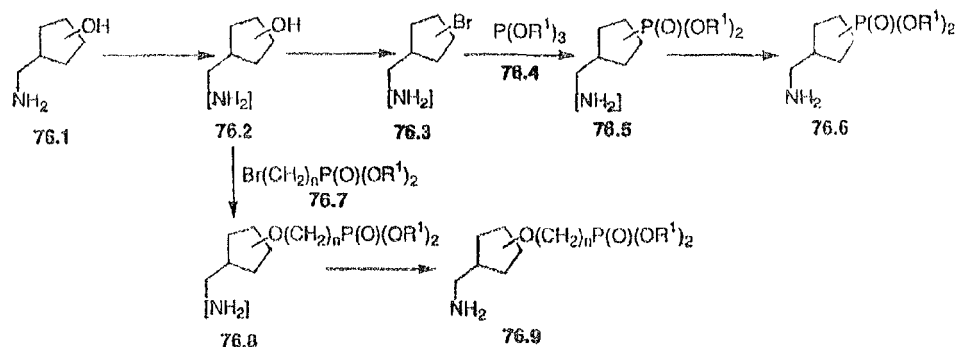
El Esquema 78 ilustra la preparación de ciclopentilmetilaminas en donde el grupo fosfonato se coloca por medio de un grupo aminoalquilo. En este procedimiento, la mayoría del grupo amino reactivo de una ciclopentilmetilamina sustituida con amino 78.1 se protege, para dar el derivado 78.2. El producto luego se acopla, por medio de la reacción de amino reductora, como se describe en el esquema 55, con un dialquil formilalquilfosfonato 78.3 para dar el producto de amina 78.4, el cual con la desprotección resulta en la amina 78.5.

Por ejemplo, la 2-aminometil-ciclopentilamina 78.6 preparado como se describe en el documento WO 9811052, reacciona con un equivalente molar de anhídrido ftálico en tetrahidrofurano sometido a reflujo, para producir el derivado de ftalimido 78.7. El último compuesto reacciona, en presencia de cianoborohidruro de sodio, con un dialquil formilmetilfosfonato 78.8, preparado como se describe en Zh. Obschei. Khim., 1987, 57, 2793, para producir el producto 78.9. La desprotección, como se describe anteriormente, luego produce la amina 78.10.

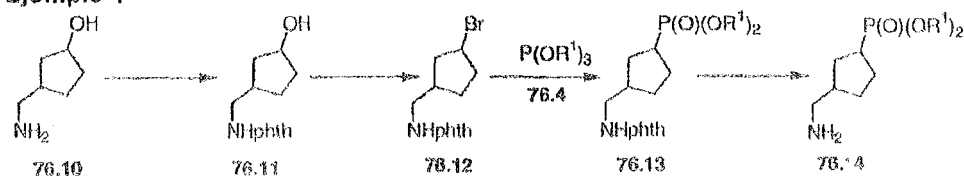
Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar de la diamina 78.6, diferentes diaminas 78.1, y/o diferentes fosfonatos 78.3, se obtienen los productos correspondientes 78.5.

Esquema 76

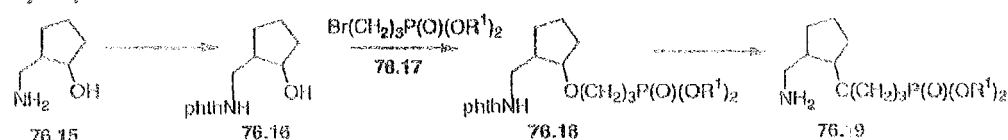
Procedimiento



Ejemplo 1

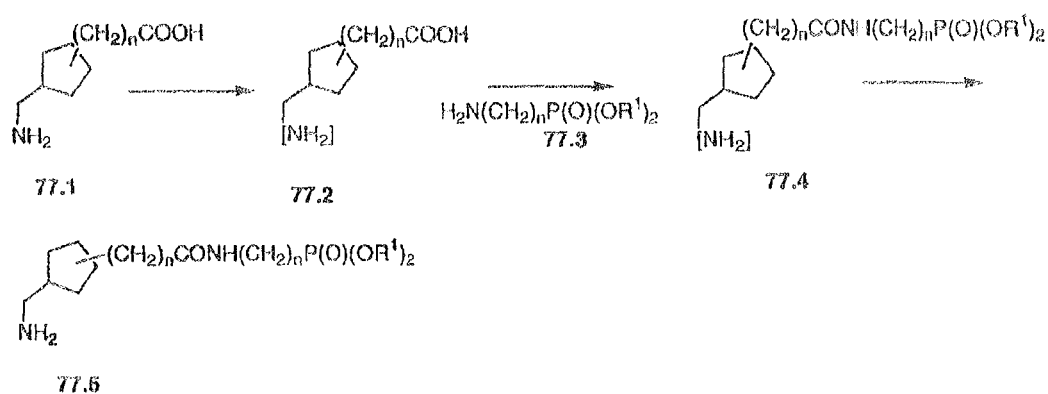


Ejemplo 2

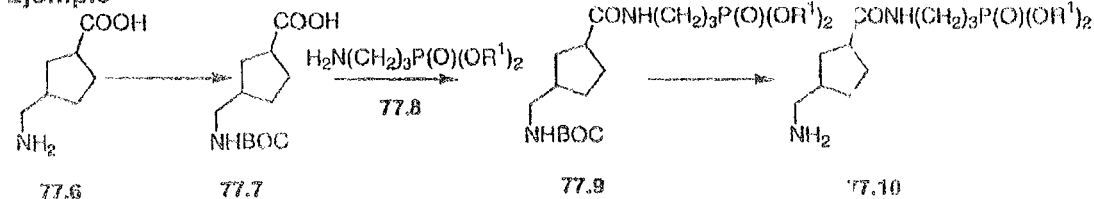


Esquema 77

Procedimiento

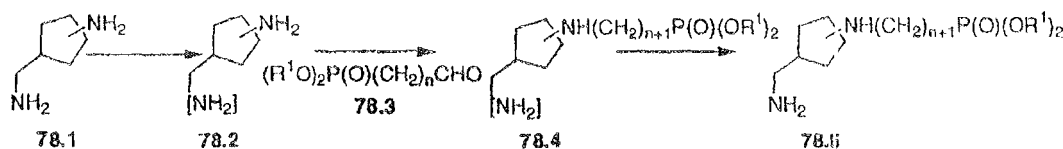


Ejemplo

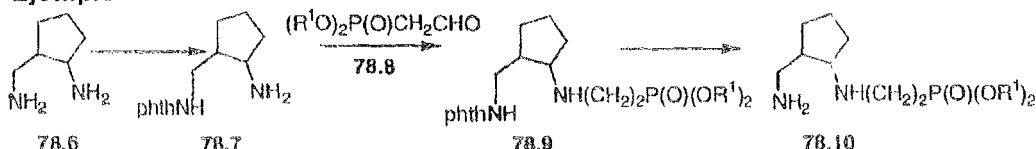


Esquema 78

Procedimiento



Ejemplo



Preparación de fluorobencilaminas sustituidas con fosfonato 39.2

Los Esquemas 79 y 80 ilustran la preparación de 3-fluorobencilaminas sustituidas con fosfonatos 39.2 que se usan en la preparación de los ésteres de fosfonato 6.

El Esquema 79 representa la preparación de fluorobencilaminas en donde el fosfonato se coloca por medio de una amida o enlace aminoalquilo. En este procedimiento, la mayoría del grupo amino en una 3-fluorobencilamina sustituida con amino 79.1 se protege. El producto 79.2 luego se acopla con un dialquil carboxialquilfosfonato 79.3 para dar la amida 79.4, la cual luego de la desprotección produce la amina libre 79.5. Alternativamente, la diamina monoprotegida 79.2 se acopla, bajo condiciones de aminación reductora, con un dialquil formilalquilfosfonato 79.6, para producir la amina 79.7, el cual con la desprotección resulta en la bencilamina 79.8.

Por ejemplo, la 4-amino-fluorobencilamina 79.9, preparada como se describe en el documento WO 9417035, reacciona en una solución de piridina con un equivalente molar de anhídrido acético, para dar el producto acetilamino 79.10. El producto reacciona con un dialquil carboxietilfosfonato 79.11, (Epsilon) y dicitclohexil carbodiimida, para producir la amida 79.12. La desprotección, por ejemplo por reacción con 85% de hidracina, como se describe en J. Org. Chem., 43,4593, 1978, da entonces la amina 79.13.

Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar de la diamina 79.9, diferentes diaminas 79.1, y/o diferentes fosfonatos 79.3, se obtienen los productos correspondientes 79.5. Como un ejemplo adicional, la diamina 79.10 monoprotegida reacciona, como se describe anteriormente, con un dialquil formal fosfonato 79.13, (Aurora) y cianoborohidruro de sodio, para dar el producto de afinación 79.14. La desprotección luego resulta en la amina 79.15.

Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar de la diamina 79.10 diferentes diaminas 79.2, y/o diferentes fosfonatos 79.6, se obtienen los productos correspondientes 79.8.

El Esquema 80 representa la preparación de fluorobencilaminas en donde el fosfonato se coloca ya sea directamente o por medio de un enlace de alquileo saturado e insaturado. En este procedimiento, se protege una 3-fluorobencilamina sustituida con bromo 80.1. El producto 80.2 se acopla, por medio de una reacción Heck catalizada en paladio, como se describe en el esquema 50, con un dialquil alquienilfosfonato 80.3, para dar el producto olefínico 80.4 el cual con la desprotección resulta en la amina 80.5. Opcionalmente, el enlace doble se reduce, por ejemplo, por hidrogenación catalítica sobre un catalizador de paladio, para producir el análogo saturado 80.9. Alternativamente, la bromobencilamina 80.6 se acopla, como se describe en el esquema 61, en presencia de un catalizador de paladio, con dialquil fosfito 80.6 para producir el fosfonato 80.7. La desprotección luego resulta en la amina 80.8.

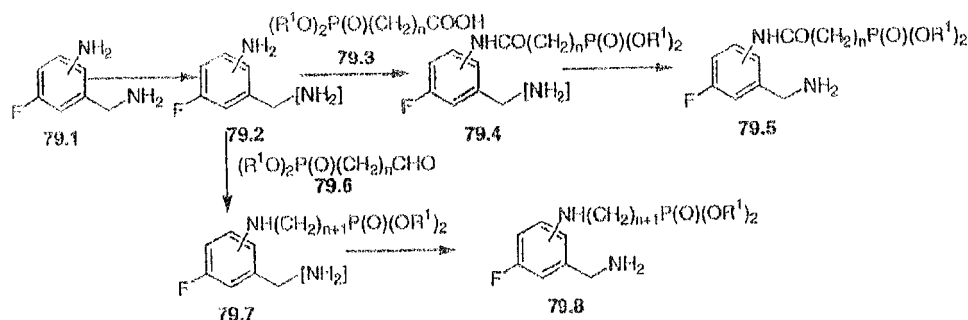
Por ejemplo, el 2-bromo-5-fluorobencilamina 80.10, (Esprich Fine Chemicals) se convierte, como se describe anteriormente, en el derivado N-acetilo 80.11. El producto se acopla en una solución de dimetilformamida con un dialquil vinilfosfonato 80.12, (Fluka) en presencia de acetato de paladio (II) y trietilamina, para dar el producto acoplado 80.13. La desprotección luego resulta en la amina 80.14 y hidrogenación del último compuesto para producir el análogo saturado 80.15.

Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar del compuesto bromo 80.10 diferentes compuestos bromo 80.1, y/o diferentes fosfonatos 80.3, se obtienen los productos correspondientes 80.5 y 80.9. Como un ejemplo adicional, la amina protegida 80.11 se acopla, en tolueno a 100°, con un dialquil fosfito 80.6, en presencia de tetraquis(trifenilfosfina)paladio y una base orgánica terciaria tal como trietilamina, para dar el fosfonato 80.16. La desprotección luego resulta en la amina 80.17.

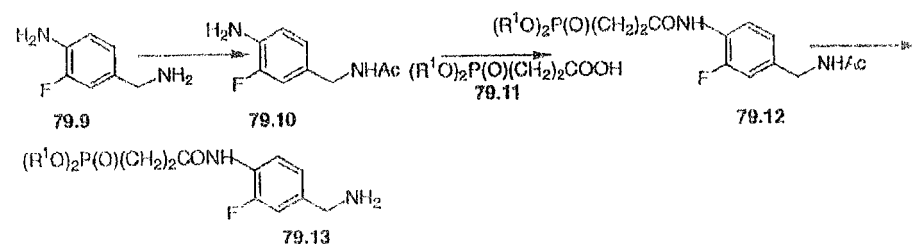
Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar del compuesto bromo 80.11 diferentes compuestos bromo 80.2, y/o diferentes fosfitos 80.6, se obtienen los productos correspondientes 80.8.

Esquema 79

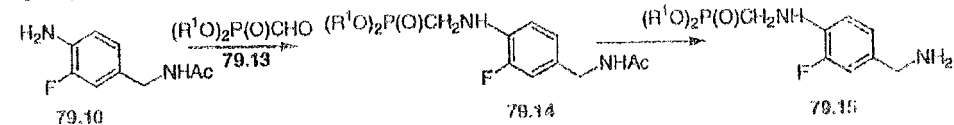
Procedimiento



Ejemplo 1

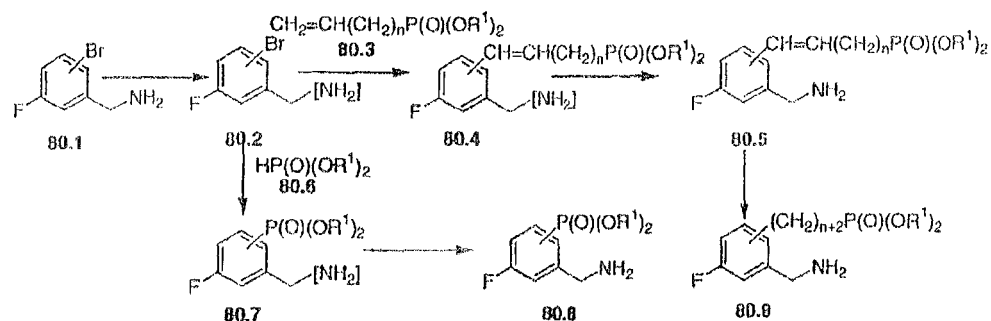


Ejemplo 2

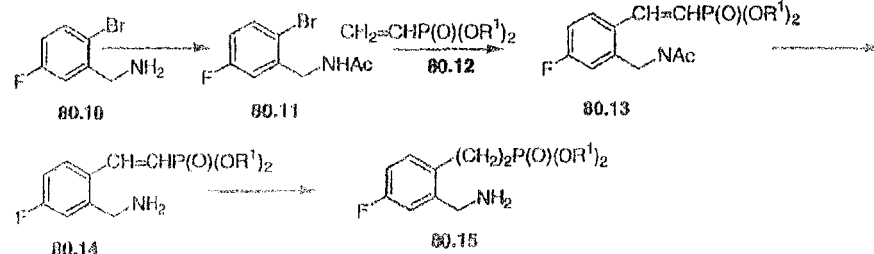


Esquema 80

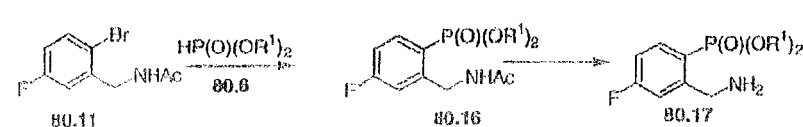
Procedimiento



Ejemplo 1



Ejemplo 2



Preparación de fluorobencilaminas sustituidas con fosfonato 39.4

Los Esquemas 81 y 82 ilustran la preparación de 3-fluorobencilaminas sustituidas con fosfonato 39.4 que se usan en la preparación de los ésteres de fosfonato 7.

El Esquema 81 representa la preparación de 3-fluorobencilaminas en donde el grupo fosfonato se coloca por medio de un enlace de amida. En este procedimiento, 3-fluorofenilalanina 81.1, (Alfa Aesar) se convierte en el derivado BOC 81.2. El producto luego se acopla con un dialquil aminoalquilfosfonato 81.3 para producir la amida 81.4, la cual luego de la desprotección produce la amina 81.5.

Por ejemplo, el aminoácido 81.2 protegido con BOC, se acopla en presencia de diclohexil carbodiimida, con un dialquil aminometilfosfonato 81.6 (Interchim), para preparar la amida 81.7. La desprotección luego resulta en la amina 81.8.

Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar de la amina 81.6 diferentes aminas 81.6, se obtienen los productos correspondientes 81.5.

El Esquema 82 ilustra la preparación de los derivados de fluorobencilamina en donde el grupo fosfonato se coloca por medio de una cadena alquilo o alcoxi. En este procedimiento, una 3-fluorobencilamina sustituida con hidroxialquilo 82.1 se convierte en el derivado BOC 82.2. Este compuesto luego reacciona con un dialquil bromoalquilfosfonato 82.3 para dar el éter 82.4. La reacción de alquilación se efectúa en un solvente orgánico polar tal como N-metilpirrolidinona en presencia de una base fuerte tal como bis(trimetilsilil)amida de sodio. La desprotección del producto luego resulta en la amina 82.5. Alternativamente, el carbinol N-prottegido 82.2 se convierte en el correspondiente bromuro 82.6, por ejemplo por reacción con N-bromoacetamida y trifenil fosfina. El compuesto bromo luego reacciona con a trialquil fosfito enana reacción Arbuzov, como se describe anteriormente, para dar el fosfonato 82.8, el cual con la desprotección resulta en la amina 82.9.

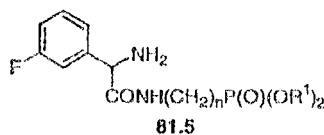
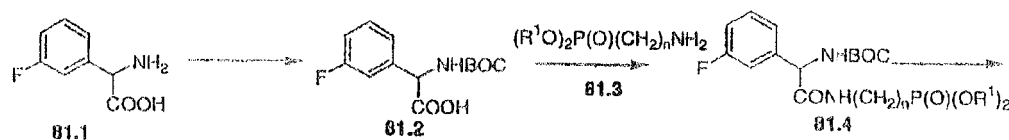
Por ejemplo, el 2-amino-2-(3-fluoro-fenil)-etanol 82.10, preparado como se describe en DE4443892, se convierte en el derivado BOC 82.11. El último compuesto luego reacciona en dimetilformamida a 100° con un dialquil bromoetilfosfonato 82.12 (Aldrich) e hidruro de sodio, para dar el producto de éter 82.13. La remoción del grupo BOC luego produce la amina 82.14.

Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar del carbinol 82.10 diferentes carbinoles 82.1, y/o diferentes fosfonatos 82.3 se obtienen los productos correspondientes 82.5. Como un ejemplo adicional, el carbinol protegido con BOC 2.11 reacciona con tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina para producir el compuesto bromo 82.15. Este material se calentó a 120° con un exceso de un trialquil fosfito 82.7 para dar el fosfonato 82.16. La desprotección luego produce la amina 82.17.

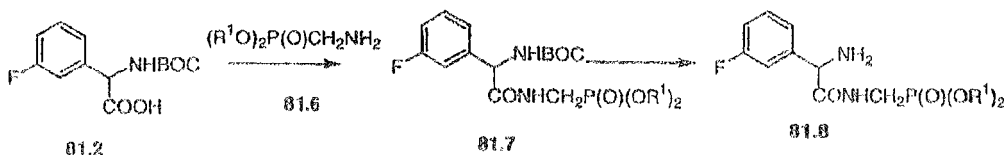
Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar del carbinol 82.11 diferentes carbinoles 82.2, y/o diferentes fosfonatos 82.7 se obtienen los productos correspondientes 82.9.

Esquema 81

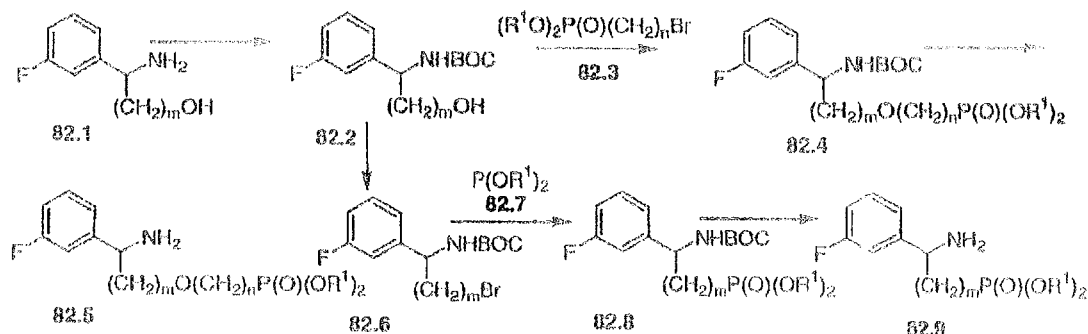
Procedimiento



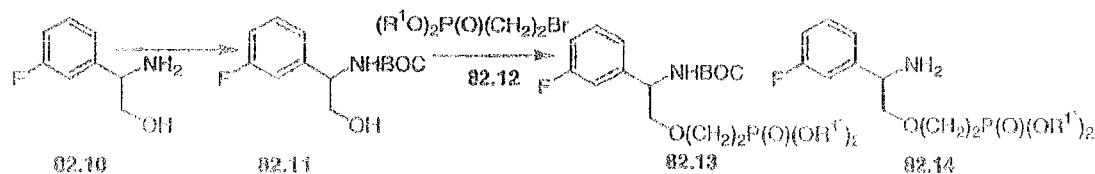
Ejemplo



Procedimiento



Ejemplo 1



Preparación de los derivados de Pert-butanol que contienen fosfonato 30.1

Los Esquemas 83-86 ilustran la preparación de los derivados de terc. butanol 30.1 que se emplean en la preparación de los ésteres de fosfonato 5.

El Esquema 83 representa la preparación de los derivados de terc. butanol en donde el fosfonato se coloca por medio de una cadena de alquileo. En este procedimiento, un bromoalquil carbinol 83.1 reacciona con un trialquil fosfito 83.2 en una reacción Arbuzov, para producir el fosfonato 83.3. Por ejemplo, 4-bromo-2-metil-butan-2-ol 83.4 preparado como se describe en Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001, 9, 525, y un trialquil fosfito 83.2 se calentó a ca. 120° para producir el fosfonato 83.5.

Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar del compuesto bromo 83.4 diferentes compuestos bromo 83.1, y/o diferentes fosfitos 83.2 se obtienen los productos correspondientes 83.3.

El Esquema 84 representa la preparación de los derivados de terc. butanol en donde el fosfonato se coloca por medio de un enlace amida. En este procedimiento, un ácido carboxílico 84.1 se acopla con un dialquil aminoalquilfosfonato 84.2 para producir la amida 84.3. La reacción se lleva a cabo bajo condiciones previamente descritas (Esquema 1) para la preparación de amidas.

Por ejemplo, las cantidades equimolares de ácido 3-hidroxi-3-metil-butírico 84.4, (-fluka) y un dialquil aminoetil-fosfonato 84.5, la preparación del cual se describe en J. Org. Chem., 2000, 65, 676 reaccionan en tetrahidrofurano en presencia de dicilohexilcarbodiimida para producir la amida 84.6.

Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar del ácido carboxílico 84.4 diferentes ácidos 84.1, y/o diferentes aminas 84.2 se obtienen los productos correspondientes 84.3.

El Esquema 85 representa la preparación de derivados de terc-butanol en donde el fosfonato se coloca por medio de un heteroátomo y una cadena de alquileo. En este procedimiento, un hidroxí, mercapto o carbinol sustituido con amino 85.1 reacciona con un dialquil bromoalquilfosfonato 85.2 para producir el éter, tioéter o productos de amina 85.3. La reacción se lleva a cabo en un solvente orgánico polar en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio o carbonato de cesio. Por ejemplo, el 4-mercapto-2-metil-butan-2-ol 85.4 preparado como se describe en Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, 9, 1715, reacciona en tetrahidrofurano que contiene carbonato de cesio con un dialquil bromobutilfosfonato 85.5, la preparación del cual se describe en Síntesis, 1994, 9, 909, para producir el tioéter 85.6.

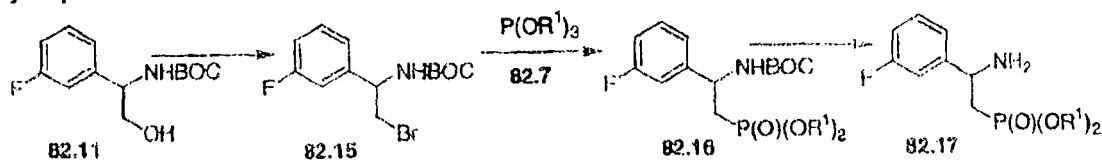
Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar del tiol 85.4 diferentes alcoholes, tiol o aminas 85.1, y/o diferentes bromuros 85.2 se obtienen los productos correspondientes 85.3.

El Esquema 86 representa la preparación de los derivados de terc-butanol en donde el fosfonato se coloca por medio de un nitrógeno y una cadena de alquilenos. En este procedimiento, un hidroxialdehído 86.1 reacciona con un dialquil aminoalquilfosfonato 86.2 bajo condiciones de aminación reductora, como se describe anteriormente, (Esquema 55) para producir la amina 86.3. Por ejemplo, el 3-hidroxi-3-metil-butiraldehído 86.4 y un dialquil aminoetilfosfonato 86.5 la preparación del cual se describe en J. Org. Chem., 2000,65, 676 reaccionan juntos en presencia de triacetoxi-borohidruto de sodio, para producir la amina 86.6.

Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar del aldehído 86.4 diferentes aldehídos 86.1, y/o diferentes aminas 86.2 se obtienen los productos correspondientes 86.3.

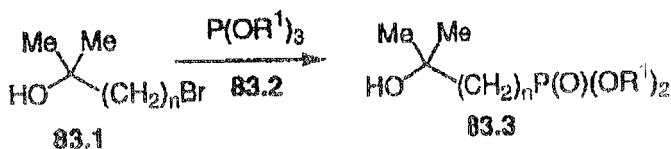
Esquema 82

Ejemplo 2

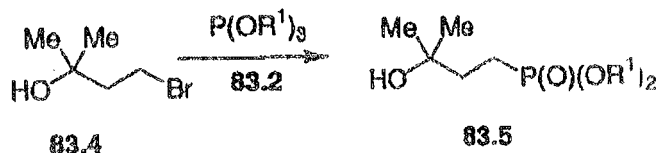


Esquema 83

Procedimiento

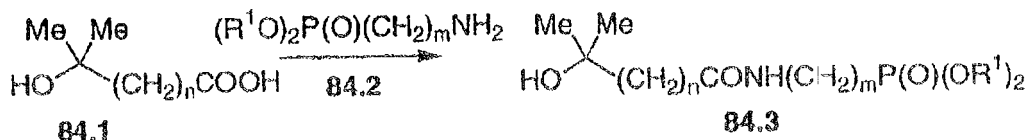


Ejemplo

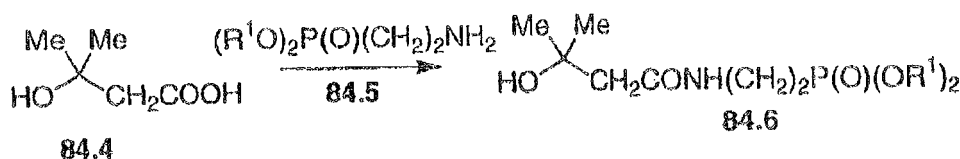


Esquema 84

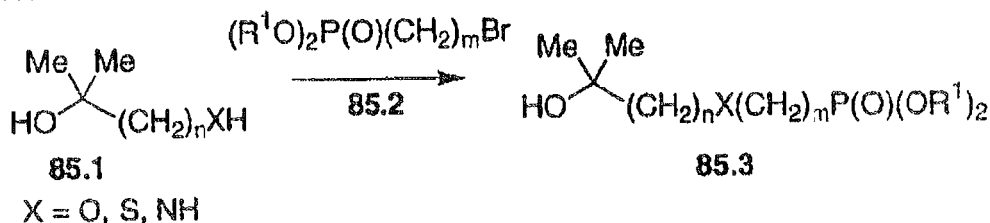
Procedimiento



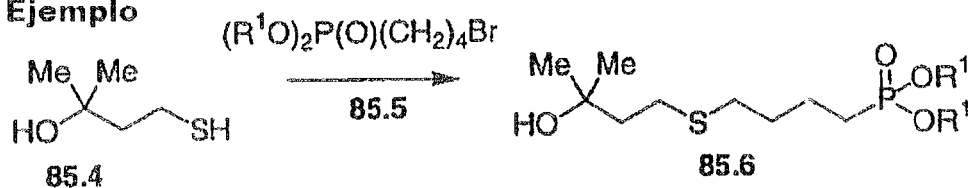
Ejemplo



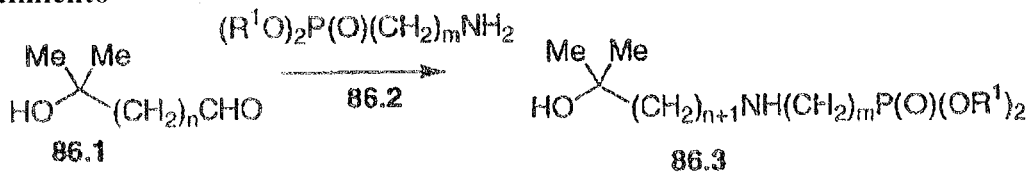
Procedimiento



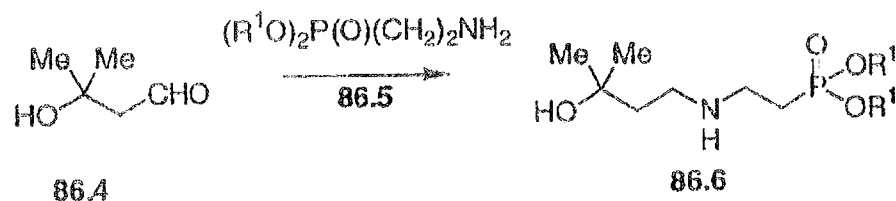
Ejemplo



Procedimiento



Ejemplo



Preparación de los carbamatos de bencilo que contienen fosfonato 43.4

Los Esquemas 87-91 ilustran los procedimientos para la preparación de los carbamatos de bencilo 43.4 que se emplean en la preparación de los ésteres de fosfonato 9. Los alcoholes de bencilo se obtienen por la reducción de los benzaldehídos correspondientes, la preparación de los cuales se describe en Esquemas 87-90.

El Esquema 87 ilustra la preparación de los benzaldehído fosfonatos 87.3 en donde el grupos fosfonato se coloca por medio de una cadena de una incorporación de una cadena alqueno a un átomo de nitrógeno. En este procedimiento, un dialdehído de benceno 87.1 reacciona con un equivalente molar de un dialquil aminoalquilfosfonato 87.2, bajo condiciones de afinación reductora, como se describe anteriormente en el Esquema 55, para producir el producto de fosfonato 87.3.

Por ejemplo, el benceno-1,3-dialdehído 87.4 reacciona con un dialquil aminopropilfosfonato 87.5, (Acros) y triacetoxiborohidruro de sodio, para producir el producto 87.6.

Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar de benceno-1,3-dicarboxaldehído 87.4, diferentes benceno dialdehídos 87.1, y/o diferentes fosfonatos 87.2, los productos correspondientes 87.3 se obtienen.

ES 2 290 485 T3

El esquema 88 ilustra la preparación de benzaldehído fosfonatos ya sea directamente colocado to el anillo de benceno o colocado por medio de una cadena de carbono saturada o no saturada. En este procedimiento, a bromo-benzaldehído 88.1 se acopla, como se describe anteriormente, con un dialquil alquenilfosfonato 88.2, para producir el alquenilfosfonato 88.3. Opcionalmente, el producto se reduce para producir el fosfonato saturado éster 88.4. Alternativamente, el bromobenzaldehído se acopla, como se describe anteriormente, con un dialquil fosfito 88.5 para producir el formilfenilfosfonato 88.6.

Por ejemplo, como se muestra en Ejemplo 1, 3-bromobenzaldehído 88.7 se acopla con un dialquil propenilfosfonato 88.8 (Aldrich) para producir el producto de propenilo 88.9. Opcionalmente, el producto se reduce, por ejemplo por el uso de dimiida, para producir el propilfosfonato 88.10.

Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar de 3-bromobenzaldehído 88.7, diferentes bromo-benzaldehídos 88.1, y/o diferentes alquenilfosfonatos 88.2, los productos correspondientes 88.3 y 88.4 se obtienen.

Alternativamente, como se demuestra en Ejemplo 2, 4-bromobenzaldehído se acopla, en presencia de un catalizador de paladio, con un dialquil fosfito 88.5 para producir producto 4-formilfenilfosfonato 88.12.

Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar de 4-bromobenzaldehído 88.11, diferentes bromo-benzaldehídos 88.1, los productos correspondientes 88.6 se obtienen.

El esquema 89 ilustra la preparación de formilfenilfosfonatos en donde la roción fosfonato se coloca por medio de cadenas de alquileo que incorpora 2 heteroátomos O, S o N. En este procedimiento, un formal fenoxi, feniltio o fenilamina alcanol, alcanotiol o alquilamina 89.1 reacciona con una cantidad equimolar de un dialquil haloalquilfosfonato 89.2, para producir el producto fenoxi, feniltio o fenilamina fosfonato 89.3. La reacción de alquilación se efectúa en un solvente orgánico polar tal como dimetilformamida o acetonitrilo, en presencia de una base. La base empleada depende de la naturaleza de nucleófilo 89.1. En casos en donde Y es O, una base fuerte tal como hidruro de sodio o hexametildisilazida de litio se emplearon. En casos en donde Y es S o N, una base tal como carbonato de cesio o dimetilaminopiridina se empleó.

Por ejemplo, 2-(4-formilfeniltio)etanol 89.4, preparado como se describe en Maromolecules, 1991, 24, 1710, reacciona en acetonitrilo a 60° con un equivalente molar de un dialquil yodometilfosfonato 89.5, (Lancaster) para dar el producto de éter 89.6.

Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar del carbinol 89.4, diferentes carbinoles, tioles o aminas 89.1, y/o diferentes haloalquilfosfonatos 89.2, los productos correspondientes 89.3 se obtienen.

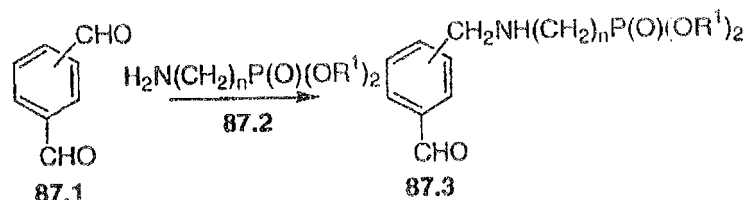
El Esquema 90 ilustra la preparación de formilfenilfosfonatos en donde el grupo fosfonato se enlaza al anillo de benceno por medio de un anillo aromático o heteroaromático. En este procedimiento, un ácido formilbencenbórico 90.1 se acopla, en presencia de un catalizador de paladio, con un equivalente molar de un dibromoareno, 90.2, en donde el grupo Ar es un grupo aromático o heteroaromático. El acoplamiento de aril boronatos con bromuros de arilo para producir el compuesto diaril se describe en Palladium Reagents and Catalysts, por J. Tsuji, Wiley 1995, p. 218. El componente reaccionan en un solvente polar tal como dimetilformamida en presencia de un catalizador de paladio (O) y bicarbonato de sodio. El producto 90.3 luego se acopla, como se describe anteriormente (esquema 50) con un dialquil fosfito 90.4 para producir el fosfonato 90.5. Por ejemplo, el ácido 4-formilbencenbórico 90.6 se acopla con 2,5-dibromotiofeno 90.7 para producir el producto feniltiofeno 90.8. Este compuesto luego se acopla con el dialquil fosfito 90.4 para producir el tienilfosfonato 90.9.

Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar de dibromotiofeno 90.7, diferentes dibromoarenos 90.2, y/o diferentes formilfenil boronatos 90.1, los productos correspondientes 90.5 se obtienen.

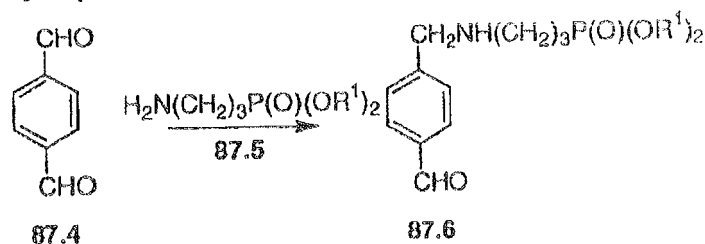
El esquema 91 ilustra la preparación de bencil carbamatos 43.4 que se emplean en la preparación de los ésteres de fosfonato 9. En este procedimiento, el benzaldehído 91.1 sustituido, preparado como se muestra en los esquemas 87-90, se convierten en el correspondiente alcohol de bencilo 91.2. La reducción de aldehídos para producir alcoholes se describe en Comprehensive Organic Transformations, por R. C. Larock, VCH, 1989, p. 527FF. La transformación se efectúa por el uso de agentes reductores tal como borohidruro de sodio, hidruro tributoxi terciario de litio aluminio, hidruro de diisobutil aluminio y similares. El alcohol resultante de bencilo luego reacciona con el aminoéster 91.3 para producir el carbamato 91.4. La reacción se efectúa bajo las condiciones descritas abajo, el esquema 98. Por ejemplo, el alcohol de bencilo reacciona con carbonildiimidazol para producir el intermediario benciloxicarbonil imidazol, y el intermedio reacciona con el aminoéster 91.3 para producir el carbamato 91.4. El éster de metilo se hidroliza entonces para producir el ácido carboxílico 43.4.

Esquema 87

Procedimiento

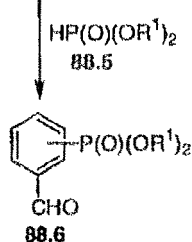
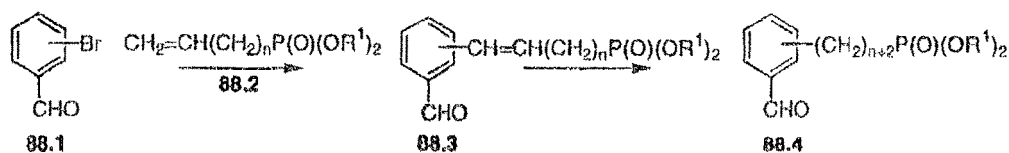


Ejemplo

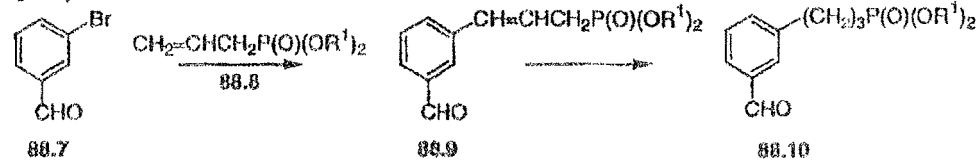


Esquema 88

Procedimiento



Ejemplo 1

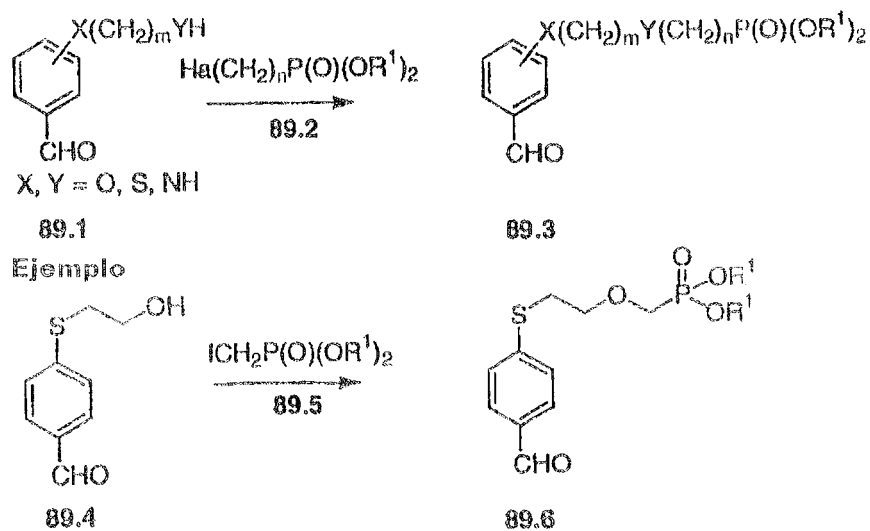


Ejemplo 2

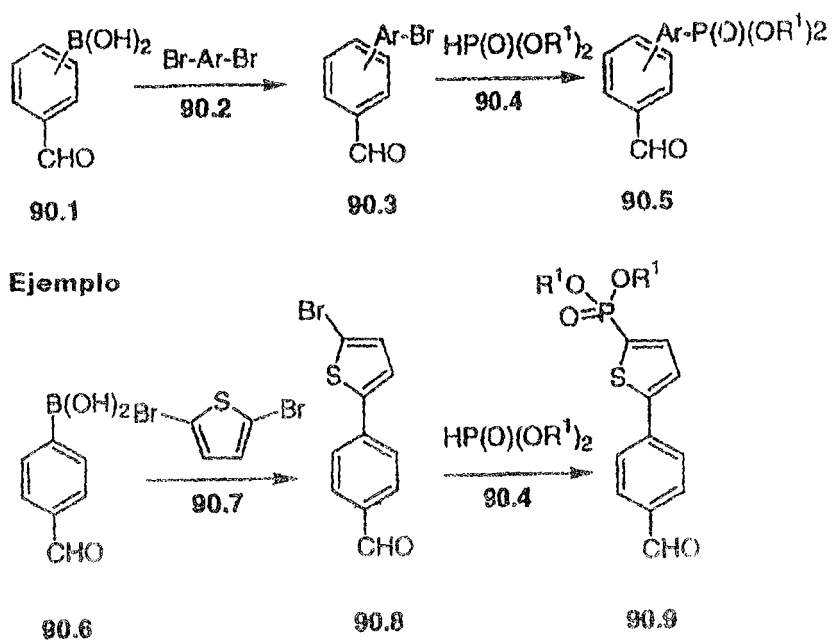


Esquema 89

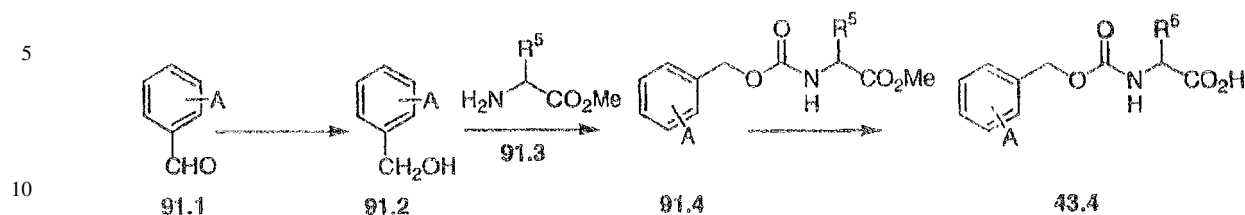
Procedimiento



Esquema 90



Esquema 91



Preparación de cloruros de bencensulfonilo que contienen fosfonato 20.2

Los esquemas 92-97 ilustran los procedimientos para la preparación del cloruro de sulfonilo 20.2 que se emplean en la preparación de los ésteres de fosfonato 4. Los ácidos sulfónicos y/o haluros de sulfonilo se obtienen por oxidación de los tioles correspondientes, como se describe en *Synthetic Organic Chemistry*, R. B. Wagner, H. D. SOC, Wiley, 1953, p. 813, y en *Tet.* 1965, 21, 2271. Por ejemplo, el fosfonato que contiene tioles los cuales se preparan de acuerdo con los esquemas 63-72 se transformaron en los ácidos sulfónicos correspondientes por oxidación con bromuro en una solución orgánica acuosa, como se describe en *J. Am. Chem. Soc.*, 59, 811, 1937, o por oxidación con peróxido de hidrógeno, como se describe en *Rec. Trav. Chim.*, 54, 205, 1935, o por reacción con una solución alcalina en oxígeno, como se describe en *Tet. Let.*, 1963, 1131, o por el uso de superóxido de potasio, como se describe en *Aust. J. Chem.*, 1984, 37, 2231. Los esquemas 92-96 describen la preparación de ácidos bencensulfónicos fosfonato sustituidos; el esquema 97 describe la conversión de los ácidos sulfónicos en el cloruro de sulfonilo correspondiente. Alternativamente, el intermedio tiles, cuando se produce, puede directamente convertirse al cloruro de sulfonilo como se describe en el esquema 97a.

El esquema 92 representa la preparación de diversos sustituyentes de ácidos bencensulfónicos en donde el grupo fosfonato se coloca directamente al anillo de benceno. En este procedimiento, un benconotiol 92.1 bromo sustituido se protege, como se describe previamente. El producto protector 92.2 luego reacciona, en presencia de un catalizador de paladio, con un dialquil fosfito 92.3, para dar el correspondiente fosfonato 92.4. El grupo tiol luego se desprotege para resultar el tiol 92.5, y este compuesto se oxida para producir el ácido sulfónico 92.6.

Por ejemplo, el 4-bromobenconotiol 92.7 se convierte en el derivado s-adamantilo 92.8, por reacción con 1-adamantanol en ácido trifluoroacético, como se describe en *Chem. Pharm. Bull.*, 26, 1576, 1978. El producto luego reacciona con un dialquil fosfito y un catalizador de paladio, como se describe previamente, para producir el fosfonato 92.9. El grupo adamantilo luego se elimina por reacción con acetato mercurico en ácido trifluoroacético, como se describe en *Chem. Pharm. Bull.*, 26, 1576, 1978, para dar el tiol 92.10. El producto luego reacciona con bromo en una solución acuosa para preparar el ácido sulfónico 92.11.

Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar del tiol 92.7, diferentes tioles 92.1, y/o diferentes dialquil fosfitos 92.3, los productos correspondientes 92.6 se obtienen.

El esquema 93 ilustra la preparación de ácidos bencensulfónicos amino sustituidos en donde el grupo fosfonato se coloca por medio de un grupo alcoxi. En este procedimiento, un ácido bencensulfónico hidroxi amino- sustituido 93.1 reacciona con un dialquil bromoalquilfosfonato 93.2 para producir el éter 93.3. La reacción se efectúa en un solvente polar tal como dimetilformamida en presencia de una base tal como carbonato de potasio. El rendimiento del producto 93.3 se incrementa por tratamiento del producto en bruto de reacción con una base acuosa diluida, de manera que hidroliza cualquiera de los ésteres sulfónicos que se producen.

Por ejemplo, el ácido 3-amino-4-hidroxibencensulfónico 93.4 (Fluka) reacciona con un dialquil bromopropilfosfonato 93.5 preparado como se describe en *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122, 1554, en dimetilformamida que contiene carbonato de potasio, seguido por la adición de agua, para producir el éter 93.6.

Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar del fenol 93.4, diferentes fenoles 93.1, y/o diferentes fosfonatos 93.2, los productos correspondientes 93.3 se obtienen.

El esquema 94 ilustra la preparación de ácidos bencensulfónicos metoxil sustituidos en donde el grupo fosfonato se coloca por medio de un grupo amida. En este procedimiento, un ácido bencensulfónico metoxi amino sustituido 94.1 reacciona, como se describe previamente para la preparación de amida, con un dialquil carboxialquilfosfonato 94.2 para producir la amida 94.3.

Por ejemplo, el ácido 3-amino-4-metoxibencensulfónico 94.4, (Acros) reacciona en una solución de dimetilformamida con un ácido dialquil fosfonoacético 94.2 (Aldrich) y dicitclohexil carbodiimida, para producir la amida 94.6.

Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar de la amina 94.4, diferentes aminas 94.1, y/o diferentes fosfonatos 94.2, los productos correspondientes 94.3 se obtienen.

El esquema 95 ilustra la preparación de ácidos bencensulfónicos en donde el grupo fosfonato se coloca por medio de un grupo alquileo saturado o insaturado. En este procedimiento, un ácido bencensulfónico halo sustituido 95.1 se acopla, en una reacción de Heck catalizada con paladio con un dialquil alquénilfosfonato 95.2 para producir el fosfonato 95.3.

Opcionalmente, el producto se reduce, por ejemplo por hidrogenación catalítica sobre un catalizador de paladio, para dar el análogo saturado 95.4.

Por ejemplo, el ácido 4-amino-3-clorobencensulfónico 95.5 (Acros) reacciona en una solución de N-metilpirrolidina a 80° con undialquil vinilfosfonato 95.6 (Aldrich), paladio (II) cloruro de bis (acetonitrilo), acetato de sodio y cloruro de tetrafenilfosfonio, como se describe en Ang. Chem. Int. Ed. Engl., 37,481,1998, para producir el producto olefínico 95.7. La hidrogenación catalítica usando paladio al 5% sobre un catalizador de carbono luego resulta en el análogo saturado 95.8.

Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar del compuesto cloro 95.5, diferentes cloruros 95.1, y/o diferentes fosfonatos 95.2, los productos correspondientes 95.3 y 95.4 se obtienen.

El esquema 96 representa la preparación de ácidos bencensulfónicos en donde el grupo fosfonato se coloca por medio de una amida enlazada. En este procedimiento, un amino carboxi sustituido benceno tiol 96.1 se acopla con un dialquil aminoalquilfosfonato 96.2 para producir la amida 96.3. El producto luego se oxida, como se describe anteriormente, para producir el ácido sulfónico 96.4 correspondiente.

Por ejemplo, el ácido 2-amino-5-mercaptobenzoico 96.5, preparado como se describe en Pharmazie, 1973,28,433, reacciona con un dialquil aminoetilfosfonato 96.6 y dicitclohexil carbodiimida, para preparar la amida 96.7. el producto luego se oxida con peróxido de hidrógeno acuoso para producir el ácido sulfónico 96.8.

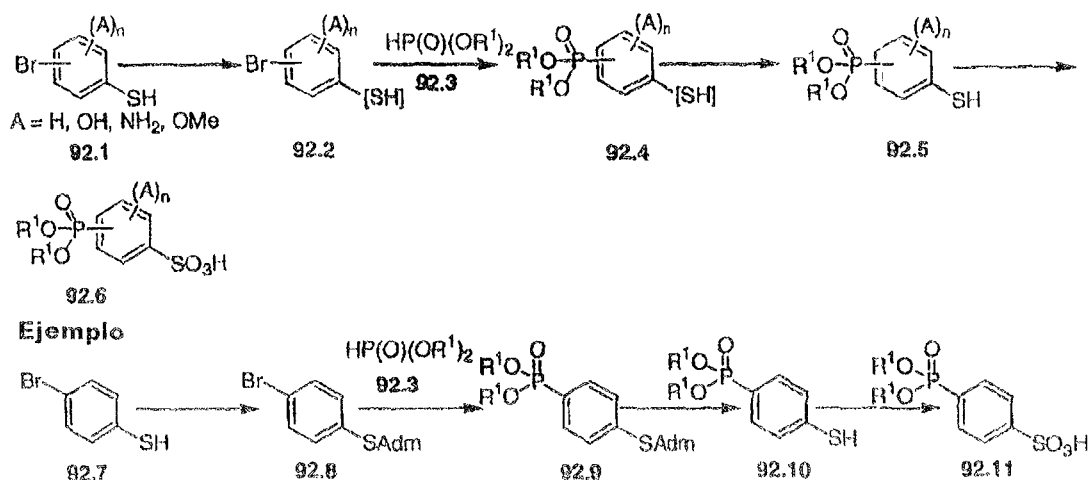
Al usar los procedimientos anteriores, pero al emplear, en lugar del ácido carboxílico 96.5, diferentes ácidos 96.1, y/o diferentes fosfonatos 96.2, los productos correspondientes 96.4 se obtienen.

El esquema 97 ilustra la conversión de ácidos bencensulfónicos en el cloruro de sulfonilo correspondiente. La conversión de ácido sulfónico en el cloruro de sulfonilo se describe en Synthetic Organic Chemistry, R. B. Wagner, H. D. ZOOK, Wiley, 1953, p. 821. La transformación se efectúa por el uso de reactivos tal como cloruro de tionilo opentacloruro de fósforo.

Por ejemplo, como se muestra en el esquema 97, los diversos sustituyentes fosfonato que contienen ácido bencensulfónico 97.1, preparado como se describe anteriormente, se trató con cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, pentacloruro de fósforo, oxiclورو de fósforo y similares para preparar el correspondiente cloruro de sulfonilos 97.2.

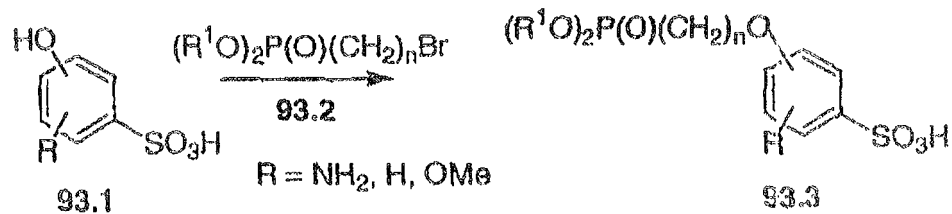
El esquema 97a ilustra la conversión de tioes en el correspondiente cloruro de sulfonilo el cual puede aplicarse a cualquiera del tiol intermedio en los esquemas 92-96. El tiol se oxida como se describe en Synthesis 1987, 4, 409 o J. Med. Chem. 1980, 12, 1376 para producir el cloruro de sulfonilo directamente. Por ejemplo, tratamiento de tiol 97a.1 protegido, preparado a partir de 96.7 usando grupo de protección estándar por aminas como se describe en Greene and Wuts, third edición, ch 7, con HCl y cloruro proporciona el cloruro de sulfonilo 97a.2. Alternativamente el tratamiento de 92.10 con las mismas condiciones da el cloruro de sulfonilo 97a.3.

Esquema 92

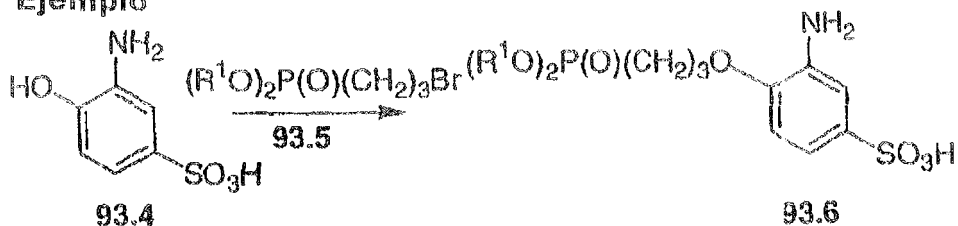


Esquema 93

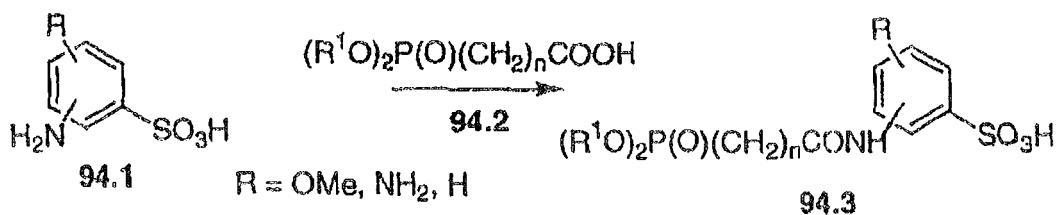
Procedimiento



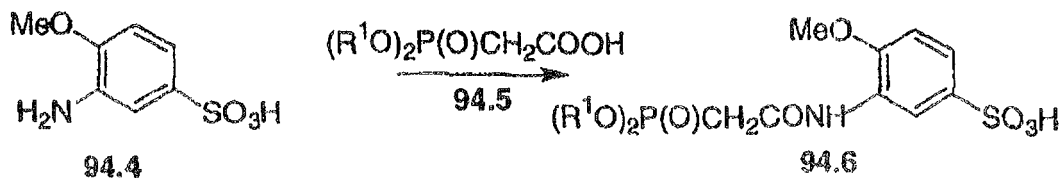
Ejemplo



Esquema 94

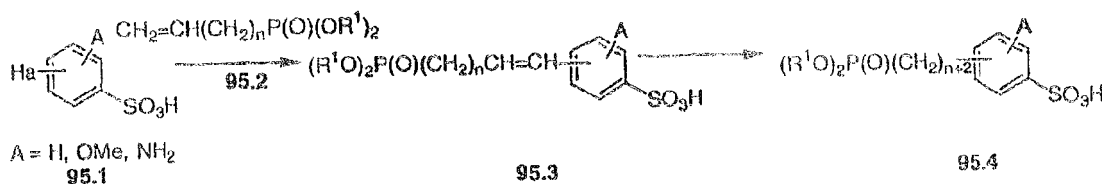


Ejemplo

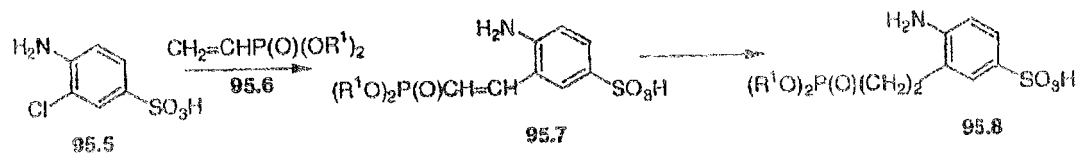


Esquema 95

Procedimiento

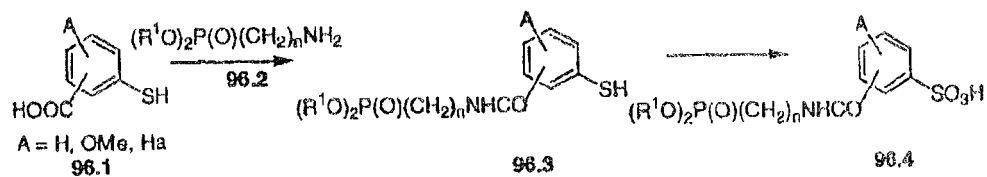


Ejemplo

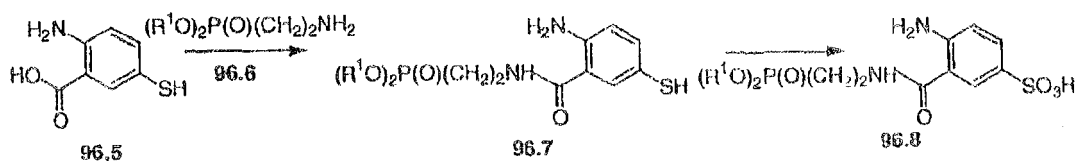


Esquema 96

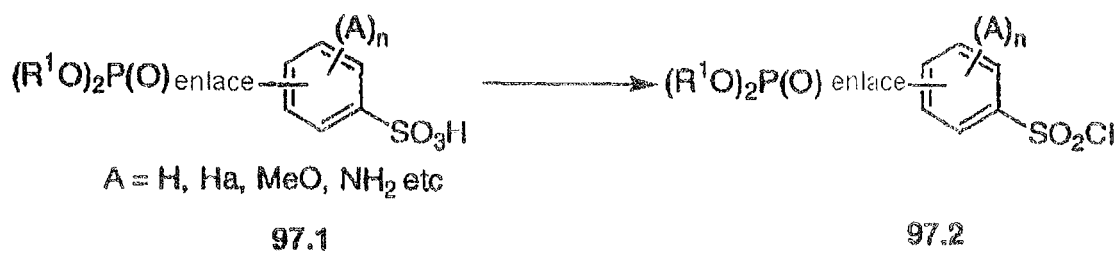
Procedimiento



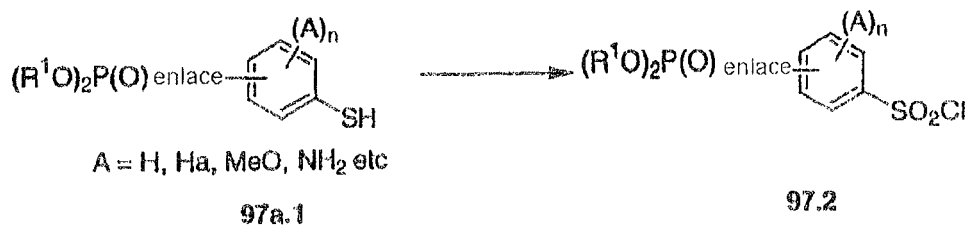
Ejemplo



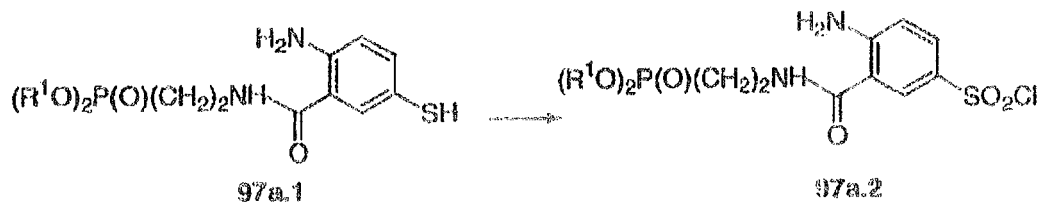
Esquema 97



Esquema 97a



Ejemplo



Preparación de carbamatos

Los ésteres de fosfonato 1-4 en donde R^4 es formalmente derivado del ácido carboxílico mostrado en el cuadro 5c, y los ésteres de fosfonato 5 y 9 contiene un ligadura de carbamato. La preparación de carbamatos se describe en Comprehensive Organic Funcional Group Transformations, A. R. Ketritzky, etc., Pergamon, 1995, Vol. 6, p. 416ff, y in Organic Functional Group Preparaciones, por S. R. Sandler y W. Karo, Academic Press, 1986, p. 260ff.

El esquema 98 ilustra varios procedimientos por lo cual la ligadura carbamato se sintetiza. Como se muestra en el esquema 98, en la reacción general que genera carbamatos, un carbinol 98.1, se convierte en el derivado activado 98.2 en donde L_v es un grupo de partida tal como halo, imidazolilo, benzotriazolilo y similares, como se describe a continuación. El derivado activado 98.2 luego reacciona con una amina 98.3, para producir el producto de carbamato 98.4. Los ejemplos 1-7 en el esquema 98 describen los procedimientos por lo cual la reacción general se efectúa. Los ejemplos 8-10 ilustran alternativamente los procedimientos para la preparación de carbamatos.

El esquema 98, ejemplo 1 ilustra la preparación de carbamatos al emplear un cloroformilo derivado del carbinol 98.1. En este procedimiento, el carbinol reacciona con fosfeno, en un solvente inerte tal como tolueno, a alrededor de 0° , como se describe en Org. Syn. Coll. Vol. 3, 167, 1695, o con un reactivo equivalente tal como triclorometoxi cloroformiato, como se describe en Org. Syn. Coll. Vol. 6, 715, 1988, para producir el cloroformiato 98.6. El último compuesto luego reacciona con el componente de amina 98.3, en presencia de una base orgánica o inorgánica, para producir el carbamato 98.7. Por ejemplo, el compuesto de cloroformilo 98.6 reacciona con la amina 98.3 en un solvente de agua-miscible tal como tetrahidrofurano, en presencia de hidróxido de sodio acuoso, como se describe en Org. Syn. Coll. Vol. 3, 167, 1965, para producir el carbamato 98.7.

Alternativamente, la reacción se efectúa en diclorometano en presencia de una base orgánica tal como diisopropil-etilamina o dimetilaminopiridina.

El esquema 98, ejemplo 2 representa la reacción del compuesto cloroformiato 98.6 con imidazol para producir el imidazoluro 98.8. El producto imidazoluro luego reacciona con la amina 98.3 para producir el carbamato 98.7. La preparación del imidazoluro se efectúa en un solvente aprótico tal como diclorometano a 0° , y la preparación del carbamato se efectúa en un solvente similar a temperatura ambiente, opcionalmente en presencia de una base tal como dimetilaminopiridina, como se describe en J. Med. Chem., 1989, 32, 357.

El esquema 98 ejemplo 3, representa la reacción del cloroformiato 98.6 con un compuesto activado de hidroxilo $R''OH$, para producir la mezcla de carbonato de éster 98.10. La reacción se lleva a cabo en un solvente orgánico inerte tal como éter o diclorometano, en presencia de una base tal como dicitlohexilamina o trietilamina. El componente de hidroxilo $R''OH$ se selecciona del grupo de compuestos 98.19-98.24 que se muestra en el esquema 98, y compuestos similares. Por ejemplo, si el componente $R''OH$ es hidroxibenzotriazol 98.19, N-hidroxisuccinimida 98.20, o pentaclo-rofenol, 98.21, el carbonato mezclado 98.10 se obtiene por la reacción de cloroformiajto con el compuesto hidroxilo en una solvente etéreo en presencia de dicitlohexilamina, como se describe en Can. J. Chem., 1982, 60, 976. Una reacción similar en donde el componente $R''OH$ se pentafluorofenol 98.22 ó 2-hidroxipiridina 98.23 se efectúa en un solvente etéreo en presencia de trietilamina, como se describe en Syn., 1986, 303, y Chem Ver. 118, 468, 1985.

El esquema 98 ejemplo 4 ilustra la preparación de carbamatos en donde un alquilocarbonilimidazol 98.8 se empleó. En este procedimiento, un carbinol 98.5 reacciona con una cantidad equimolar de carbonil diimidazol 98.11 para preparar el intermedio 98.8. La reacción se lleva a cabo en un solvente orgánico aprótico tal como diclorometano o tetrahidrofurano. El aciloxiimidazol 98.8 luego reacciona con una cantidad equimolar de la amina $R'NH_2$ para producir el carbamato 98.7. La reacción se efectúa en un solvente orgánico aprótico tal como diclorometano, como se describe en Tet. Lett., 42, 2001, 5227, para producir el carbamato 98.7.

El esquema 98, ejemplo 5 ilustra la preparación de carbamatos por medio del intermedio alcoxicarbonilbenzotriazol 98.13. En este procedimiento, a carbinol ROH reacciona a temperatura ambiente con una cantidad equimolar de cloruro de carbonilbenzotriazol 98.12, para producir el producto alcoxicarbonil 98.13. La reacción se efectúa en un solvente orgánico tal como benceno o tolueno, en presencia de una amina orgánica terciaria tal como trietilamina, como se describe en Syn., 1977, 704. el producto luego reacciona con la amina $R'NH_2$ para producir el carbamato 98.7. La reacción se lleva a cabo en tolueno o etanol, desde la temperatura ambiente hasta alrededor de 80° como se describe en Syn., 1977, 704.

El esquema 98, ejemplo 6 ilustra la preparación de carbamatos en donde un carbonato $(R''O)_2CO$, 98.14, reacciona con un carbinol 98.5 para producir el intermedio alquilocarbonil 98.15. El último reactivo luego reacciona con la amina $R'NH_2$ para producir el carbamato 98.7. El procedimiento en el cual el reactivo 98.15 se derivó de hidroxibenzotriazol 98.19 se describe en Synthesis, 1993, 908; el procedimiento en el cual el reactivo 98.15 se derivó de N-hidroxisuccinimida 98.10 se describe en Tet., Lett., 1992, 2781; el procedimiento en el cual el reactivo 98.15 se derivó de 2-hidroxipiridina 98.23 se describe en Tet. Lett., 1991, 4251; el procedimiento en el cual el reactivo 98.15 se derivó de 4-nitrofenol 98.24 se describe en Syn. 1993, 199. La reacción entre cantidades equimolares del carbinol ROH y el carbonato 98.14 se efectúa en un solvente orgánico inerte a temperatura ambiente.

El esquema 98, ejemplo 7 ilustra la preparación de carbamatos a partir de alcoxicarbonil ácidas 98.16. En este procedimiento, un alquil cloroformiato 98.6 reacciona con una ácida, por ejemplo la ácida de sodio, para producir la alcoxicarbonil ácida 98.16. El último compuesto luego reacciona con una cantidad equimolar de la amina $R'NH_2$ para

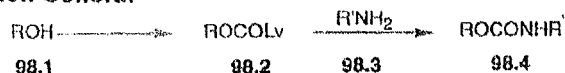
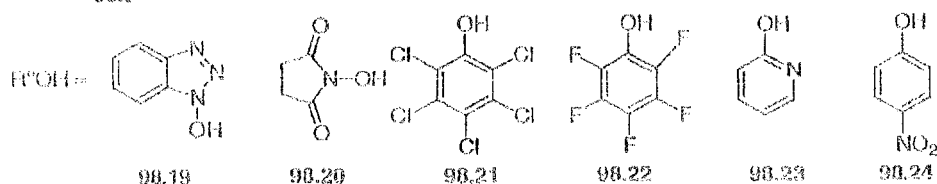
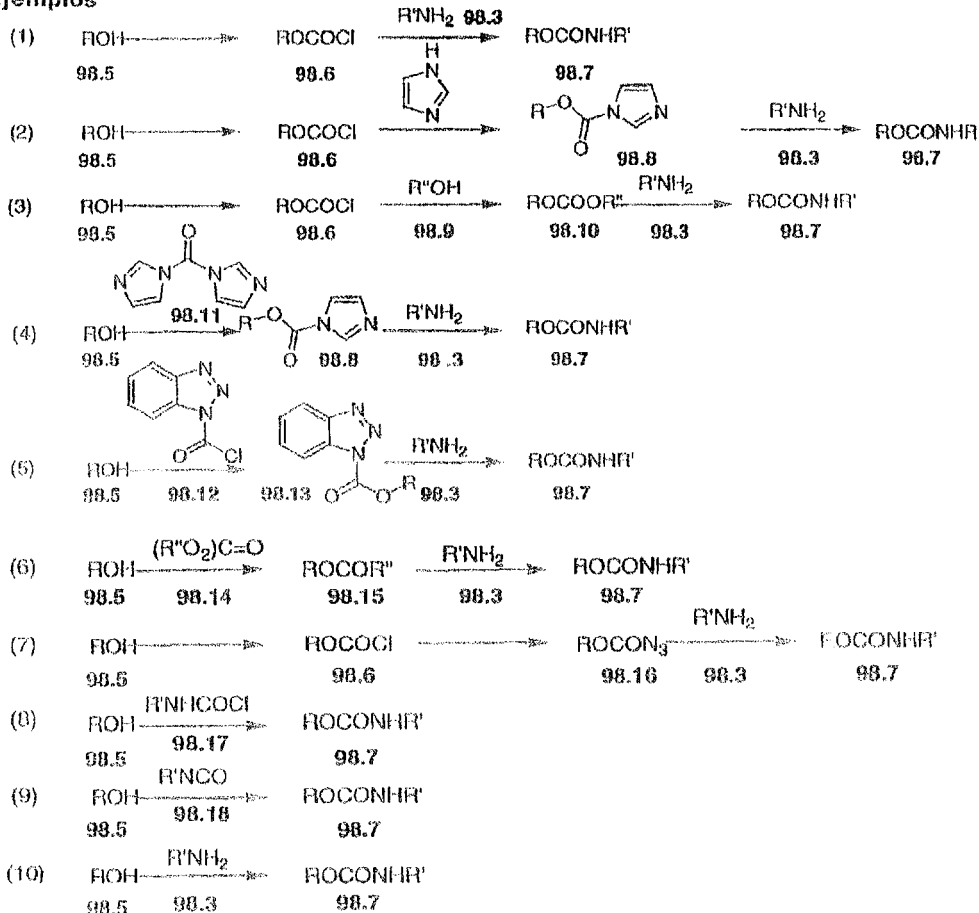
producir el carbamato 98.7. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente en un solvente aprótico polar tal como dimetilsulfóxido, por ejemplo como se describe en Syn., 1982, 404.

El esquema 98, ejemplo 8 ilustra la preparación de carbamatos por medio de la reacción entre un carbinol ROH y el derivad de cloroformilo de una amina 98.17. En este procedimiento, lo cual se describe en Synthetic Organic Chemistry, R. B. Wagner, H. D. SOC, Wiley, 1953, p. 647, los reactivos se combinan a temperatura ambiente en un solvente aprótico tal como acetonitrilo, en presencia de una base tal como trietilamina, para producir el carbamato 98.7.

El esquema 98, ejemplo 9 ilustra la preparación de carbamatos por medio de la reacción entre un carbinol ROH y un isocianato 98.18. En este procedimiento, lo cual se describe en Synthetic Organic Chemistry, R. B. Wagner, H.d. ZOOK, Wiley, 1953, p. 645, los reactivos se combinan a temperatura ambiente en un solvente aprótico tal como éter o diclorometano y similares, para producir el carbamato 98.7.

El esquema 98, ejemplo 10 ilustra la preparación de carbamatos por medio de la reacción entre un carbinol ROH y una amina $R'NH_2$. En este procedimiento, el cual se describe en Chem. Lett. 1972,373, los reactivos se combinan a temperatura ambiente en un solvente orgánico aprótico tal como tetrahidrofurano, en presencia de una base terciaria tal como trietilamina, y selenio. El monóxido de carbono se paso a través de la solución y el proceso de reacción para producir el carbamato 98.7.

Esquema 98

Reacción General**Ejemplos**

Intervenciones de fosfonatos R-enlace-P(O) (OR¹)₂, R-enlace-P(O) (OR¹) (OH) y R-enlace-P(O) (OR¹)₂

Los esquemas 1-97 describen las preparaciones de ésteres de fosfonato de la estructura general R-enlace-P(O) (OR¹)₂, en donde el grupo R¹, las estructuras de lo cual se definen en los cuadros 1 y 2, pueden ser iguales o diferentes.

5 Los grupos R¹ colocados a los ésteres de fosfonato 1-13, o a los precursores de éste, pueden cambiarse usando transformaciones químicas establecidas. Las reacciones de interconversiones de fosfonatos son ilustrados en el esquema 99. El grupo R en el esquema 99 representa la subestructura a la cual el sustituyente R-enlace-P(O) (OR¹)₂ se coloca, ya sea en los compuestos 1-13 o en precursores de este. El grupo R¹ puede cambiarse, usando los procedimientos descritos a continuación, ya sea en los compuestos precursores, o en los ésteres 1-13. Los procedimientos empleados para dar una transformación de fosfonato dependen de la naturaleza del sustituyente R¹. La preparación e hidrólisis de ésteres de fosfonato se describe en Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, eds. Wiley, 1976, p. 9ff.

15 La conversión de un diéster de fosfonato 99.1 en el monoéster de fosfonato 99.2 correspondiente (esquema 99, reacción 1) se ejecuta por diversas de los procedimientos. Por ejemplo, el éster 99.1 en donde R¹ es un grupo araquilo tal como bencil, se convierte en el compuesto monoéster 99.2 por reacción con una base orgánica terciaria tal como diazabicyclooctano (DABCO) o quinuclidina, como se describe en J. Org. Chem., 1995, 60, 2946. La reacción se efectúa en un solvente inerte de hidrocarburo tal como tolueno oxileno, a alrededor de 110°. La conversión del diéster 99.1 R¹ es un grupo arilo tal como fenil, o un grupo alqueno tal como alilo, en el monoéster 99.2 se efectúa por tratamiento del éster 99.1 con una base tal como hidróxido de sodio acuoso en acetonitrilo o hidróxido de litio en tetrahidrofurano acuoso. Los diésteres de fosfonato 99.1 en donde uno del grupo R¹ es araquilo, tal como bencilo, y el otro es alquilo, se convierten en los monoésteres 99.2 en donde R¹ es alquilo por hidrogenación, por ejemplo usando un catalizador de paladio sobre carbono. Los diésteres de fosfonato en donde ambos del grupo R¹ son alqueno, tal como alilo, se convierten en el monoéster 99.2 en donde R¹ es alqueno, por tratamiento con clorotris (trifenilfosfina)rodio (catalizador Wilkinson's) en etanol acuoso a reflujo, opcionalmente en presencia de diazabicyclooctano, por ejemplo al usar el procedimiento descrito en J. Org. Chem., 38, 3224, 1973 para la escisión de alilo carboxilatos.

30 La conversión de un diéster de fosfonato 99.1 o un monoéster de fosfonato 99.2 en el ácido fosfórico correspondiente 99.3 (esquema 99, reacciones 2 y 3) se efectúa por la reacción del diéster o el monoéster con bromuro de trimetilsililo, como se describe en J. Chem. Soc., Chem. Comm., 739, 1979. La reacción se lleva a cabo en un solvente inerte tal como, por ejemplo, diclorometano, opcionalmente en presencia de un agente de sililación tal como bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida, a temperatura ambiente. Un monoéster de fosfonato 99.2 en donde R¹ es araquilo tal como bencil, se convierte en el ácido fosfórico correspondiente 99.3 por hidrogenación sobre un catalizador de paladio, o por tratamiento con cloruro de hidrógeno en un solvente etéreo tal como dioxano. Un monoéster de fosfonato 99.2 en donde R¹ es alqueno tal como, por ejemplo, alilo, se convierte en el ácido fosfónico 99.3 por reacción con catalizador Wilkinson's en un solvente orgánico acuoso, por ejemplo en 15% de acetonitrilo acuoso, o en etanol acuoso, por ejemplo usando el procedimiento descrito en Helv. Chim. Acta., 68,618,1985. La hidrogenólisis catalizada por paladio de ésteres de fosfonato 99.1 en donde R¹ es bencilo se describe en J. Org. Chem., 24, 434, 1959. La hidrogenólisis catalizada por platino de ésteres de fosfonato 99.1 en donde R¹ es fenilo se describe en J. Am. Chem. Soc., 78, 2336, 1956.

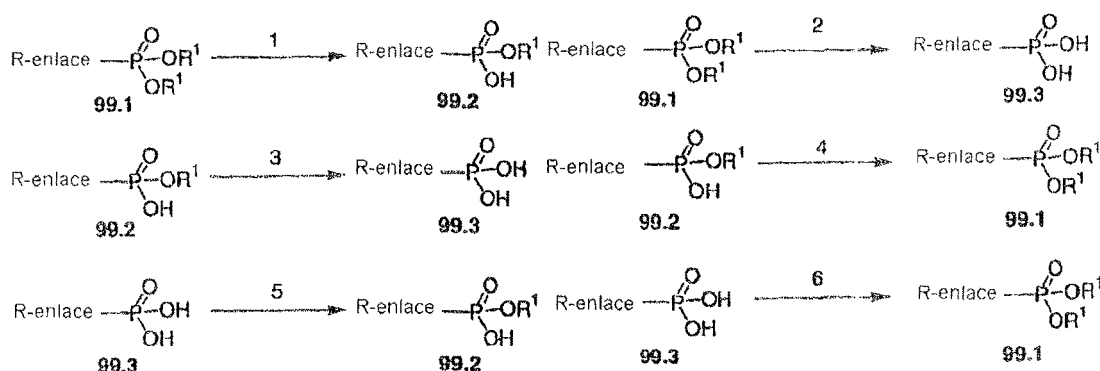
45 La conversión de un monoéster de fosfonato 99.2 en un diéster de fosfonato 99.1 (esquema 99, reacción 4) en donde nuevamente se introdujo el grupo R¹ es alquilo, araquilo, haloalquilo tal como cloroetilo, o araquilo se efectúa por diversas de reacciones en donde el sustrato 99.2 reacciona con un compuesto hidroxilo R¹OH, en presencia de un agente de acoplamiento. Los agentes de acoplamiento adecuados son aquellos empleados para la preparación de ésteres de carboxilato, e incluyen una carbodiimida tal como dicitclohexilcarbodiimida, en cuyo caso la reacción se efectúa preferiblemente en un solvente orgánico básico tal como piridina, o (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (PYBOP, Sigma), en cuyo caso la reacción se efectúa en un solvente polar tal como dimetilformamida, en presencia de una base orgánica terciaria tal como diisopropiletilamina, o Aldritol-2 (Aldrich) en cuyo caso la reacción se lleva a cabo en un solvente básico tal como piridina, en presencia de una triarilfosfina tal como trifenilfosfina. Alternativamente, la conversión del monoéster de fosfonato 99.2 o el diéster 99.1 se efectúa por el uso de la reacción de Mitsunobu, como se describe anteriormente, en el esquema 49. El sustrato reacciona con el compuesto hidroxilo R¹OH, en presencia de dietil azodicarboxilato y una triarilfosfina tal como trifenil fosfina. Alternativamente, el monoéster de fosfonato 99.2 se transforma en el diéster de fosfonato 99.1, en donde el se introdujo el grupo R¹ es alqueno o araquilo, por la reacción del monoéster con el haluro R¹Br, en donde R¹ es como alqueno a alquilo. La reacción de alquilación se efectúa en un solvente orgánico polar tal como dimetilformamida o acetonitrilo, en presencia de una base tal como carbonato de cesio. Alternativamente, el monoéster de fosfonato se transforma en el diéster de fosfonato en un procedimiento de dos etapas. En la primera etapa, el monoéster de fosfonato 99.2 se transforma en el cloro análogo RP(O) (OR¹) Cl por reacción con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo y similares, como se describe en Organic Phosphorus Compuestos, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976, p. 17, y el producto así obtenido RP(O) (OR¹) Cl luego reacciona con el compuesto hidroxilo R¹OH, en presencia de una base tal como trietilamina, para producir el diéster de fosfonato 99.1.

65 Un ácido fosfónico R-enlace-P(O) (OH)₂ se transforma en un monoéster de fosfonato RP(O) (OR¹) (OH) (esquema 99, reacción 5) por medio de los procedimientos arriba descritas de para la preparación del diéster de fosfonato R-enlace-P(O) (OR¹)₂ 99. 1, excepto que solamente un resto molar del componente R¹OH o R¹Br se empleó.

Un ácido fosfónico R-enlace-P(O) (OH)₂ 99.3 se transforma en un diéster de fosfonato R-enlace-P(O) (OR¹)₂ 99.1 (esquema 99, reacción 6) por una reacción de acoplamiento con el compuesto hidroxilo R¹OH, en presencia de un agente de acoplamiento tal como Aldritiol-2 (Aldrich) y trifenilfosfina. La reacción se lleva a cabo en un solvente básico tal como piridina.

Alternativamente, los ácidos fosfónicos 99.3 se transformaron en ésteres fosfónicos 99.1 en donde R¹ es arilo, por medio de una reacción de acoplamiento al emplear, por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida en piridina a casi 70°. Alternativamente, los ácidos fosfónicos 99.3 se transformaron en ésteres fosfónicos 99.1 en donde R¹ es alquénilo, por medio de una reacción de alquilación. El ácido fosfónico reacciona con el bromuro de alquénilo R¹Br en un solvente orgánico polar tal como solución de acetonitrilo a temperatura de reflujo, la presencia de una base tal como carbonato de cesio, para producir el éster fosfónico 99.1.

Esquema 99



Aplicabilidad general de los procedimientos para la introducción de sustituyentes fosfonato. Los procedimientos descritos para la introducción de restos fosfonato (esquemas 47-97) son, con modificaciones apropiadas conocidas para alguien experto en la técnica, transferibles a diferentes sustratos químicos. De esta manera, los procedimientos arriba descritos para la introducción de grupos fosfonato en los ácidos hidroximetil benzoicos, (esquemas 47-51) se aplican a la introducción de restos fosfonato en quinolinas, tiofenoles, isobutilaminas, ciclopentilaminas, terc-butanoles, alcohol de bencilo, fenilalaninas, bencilaminas y ácidos bencensulfónicos, y los procedimientos descritos para la introducción de restos fosfonatos en los sustratos nombrados arriba (esquemas 52-97) se aplican a la introducción de restos de fosfonato en sustratos de ácido hidroximetil benzoico.

Preparación de intermedios de fosfonato 11-13 con restos de fosfonato incorporadas en los grupos R², R³ o R⁴

Las transformaciones químicas como se describe en los esquemas 1-99 ilustran la preparación de compuestos 1-10 en donde el resto de éster de fosfonato se coloca a las subestructuras listadas arriba. Los diversos procedimientos químicos empleados para la introducción de grupos de fosfonato éster en los restos arriba mencionadas pueden, con modificaciones apropiadas conocidas por aquellos expertos en la técnica, aplicarse a la introducción de un grupo éster de fosfonato en los compuestos R⁴COOH, R³Cl, R²NH₂. Los análogos resultantes que contienen fosfonato, designado como R^{4a}COOH, R^{3a}Cl y NH₂R^{2a} luego usan los procedimientos antes descritos, empleados en la preparación de los compuestos 11, 12 y 13. Los procedimientos requeridos para la utilización de los análogos que contienen fosfonato son iguales a aquellas descritas para la utilización de los compuestos R²NH₂, R³Cl y R⁴COOH.

Sección general de esquemas

Los aspectos generales de estos procedimientos ejemplares están descritos a continuación y en el ejemplo. Cada uno de los productos de los siguientes procesos es separado opcionalmente, aislado, y/o purificado antes de su uso en procesos subsiguientes.

Los términos “tratado”, “que se trata”, “tratamiento”, y similar, significan contacto, mezcla, reacción, dejar reaccionar, llevar en contacto, y otros términos comunes en la técnica para indicar que una o más entidades químicas son tratadas de tal manera como para convertir esta a una o más de otras entidades químicas. Esto significa que “tratar el compuesto uno con el compuesto dos” es sinónimo con “permitir que el compuesto uno reaccione con el compuesto dos”, “hacer contacto el compuesto uno con el compuesto dos”, “hacer reaccionar el compuesto uno con el compuesto dos”, y otras expresiones comunes en la técnica de síntesis orgánica para indicar razonablemente que un compuesto fue “tratado”, “reaccionado”, “se dejó reaccionar”, etc., con el compuesto dos.

“Tratamiento” indica la forma razonable y usual en la cual los químicos orgánicos se dejan reaccionar. Se proyectan concentraciones normales (0,01M a 10M, comúnmente 0,1M a 1M), temperaturas (-100°C a 250°C, comúnmente -78°C a 150°C, más comúnmente -78° a -100°C, todavía más comúnmente 0°C a 100°C), los recipientes de reacción (comúnmente de cristal, plástico, metal), solventes, presiones, atmósferas (comúnmente de aire para reacciones insensibles al oxígeno y agua o nitrógeno o argón para sensibles al oxígeno o agua), etc., a menos que se indique de otra manera. El conocimiento de reacciones similares conocidas en la técnica de síntesis orgánica es usado en la selección de las condiciones y aparatos para “tratamiento” en un proceso dado. En particular, un experto ordinario en la técnica de síntesis orgánica selecciona las condiciones y aparatos razonablemente esperados para llevar a cabo exitosamente las reacciones químicas de los procesos basados en el conocimiento en la técnica.

Las modificaciones de cada uno de los esquemas ejemplares de arriba y en los ejemplos (de aquí en adelante “esquemas ejemplares”) llevan a varios análogos de los productos materiales ejemplares específicos. Las citas mencionadas arriba que describen los procedimientos apropiados de síntesis orgánica son aplicables a las modificaciones.

En cada uno de los esquemas ejemplares puede ser ventajoso separar los productos de reacción uno del otro y/o a partir de materiales de inicio. Los productos deseados de cada paso o serie de pasos son separados y/o purificados (de aquí en adelante separados) al grado deseado de homogeneidad por técnicas comunes en la técnica. Comúnmente las separaciones involucran, extracción de fase múltiple, cristalización de un solvente o mezcla de solventes, destilación, sublimación, o cromatografía. La cromatografía puede involucrar cualquier número de procedimientos que incluyen, por ejemplo, exclusión de tamaño o cromatografía de intercambio de ión, cromatografía de líquido de alta, media o baja presión, cromatografía de cada delgada o gruesa preparativa y de escala pequeña, así como técnicas de cromatografía instantánea y de capa delgada de escala pequeña.

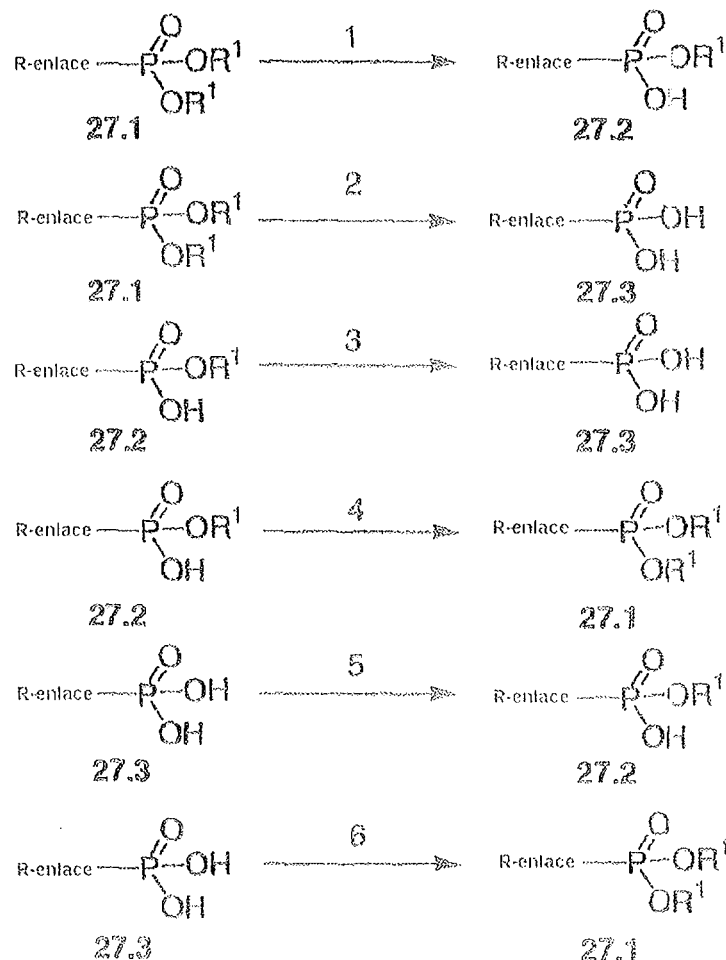
Otra clase de procedimientos de separación involucran tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para enlazar o para volver a hacer de otra manera separable un producto deseado, un material de inicio no reaccionado, subproducto de reacción, o lo similar. Los reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes tales como carbón activado, mallas moleculares, medio de intercambio de ión, o lo similar. Alternativamente, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos enlazantes tales como anticuerpos, proteínas de enlazamiento, quemadores selectivos tales como éteres de corona, reactivos de extracción de ión líquido/líquido (LIX), o los similares.

La selección de procedimientos apropiados de separación depende de la naturaleza de los materiales involucrados. Por ejemplo, del punto de ebullición, y peso molecular en destilación y sublimación, presencia o ausencia de grupos funcionales polares en cromatografía, estabilidad de los materiales en medio ácido o básico en extracción de fase múltiple, y lo similar. Un experto en la técnica aplicará técnicas más probables para lograr la separación deseada.

Toda la literatura y citas de patentes de arriba están expresamente incorporada aquí por referencia en los lugares de su cita. Las secciones o páginas citadas específicamente de los trabajos citados arriba están incorporadas por referencia con especificidad. La invención ha sido descrita con el detalle suficiente para permitir a un experto ordinario en la técnica hacer y usar la materia objeto de las Realizaciones que siguen. Es evidente que ciertas modificaciones de los procedimientos y composiciones de las Realizaciones que siguen pueden ser hechas dentro del alcance y espíritu de la invención.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 1001



El esquema 1001 muestra las interconversiones de ciertos compuestos de fosfonato: ácidos- $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$; monoésteres- $\text{P}(\text{O})(\text{OR}_1)(\text{OH})$; y diésteres- $\text{P}(\text{O})(\text{OR}_1)_2$ en el cual los grupos R^1 se seleccionan independientemente, y se definen hasta aquí anteriormente, y el fósforo se coloca a través de un resto de carbono (enlace, es decir enlazador), el cual se coloca al resto de la molécula, por ejemplo, fármaco o intermedio de fármaco (R). Los grupos R^1 colocados a los ésteres de fosfonato en el Esquema 1001 se pueden cambiar al usar transformaciones químicas establecidas. Las interconversiones se pueden efectuar en los compuestos precursores o los productos finales al usar los procedimientos descritos a continuación. Los procedimientos empleados para una transformación dada de fosfonato, dependen de la naturaleza del sustituyente R^1 . La preparación e hidrólisis de ésteres de fosfonato se describe en Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976, p. 9ff.

La conversión de un diéster de fosfonato 27.1 hacia el correspondiente monoéster de fosfonato 27.2 (Esquema 1001, Reacción 1) se puede lograr por varios procedimientos.

Por ejemplo, el éster 27.1 en el cual R^1 es un grupo arilalquilo tal como bencilo, puede convertirse en el compuesto de monoéster 27.2 mediante reacción con una base orgánica terciaria tal como diazabicyclooctano (DABCO) o quinuclidina, como se describe en J. Org. Chem., 1995, 60:2946. La reacción se lleva a cabo en un solvente inerte de hidrocarburos tal como tolueno o xileno, a alrededor de 110°C . La conversión del diéster 27.1 en el cual R^1 es un grupo arilo tal como fenilo, o un grupo alquenilo tal como alilo, en el monoéster 27.2 se puede efectuar por el tratamiento del éster 27.1 con una base tal como hidróxido de sodio acuoso en acetonitrilo o hidróxido de litio en tetrahydrofurano acuoso. Los fosfonatos diésteres 27.2 en los cuales uno de los grupos R^1 es arilalquilo, tal como bencil, y el otro es alquilo, puede convertirse en los monoésteres 27.2 en el cual R^1 es alquilo, por hidrogenación, por ejemplo al usar un catalizador de paladio sobre carbono. Los fosfonatos diésteres en los cuales ambos grupos R^1 son alquenilo, tal como alilo, pueden convertirse en el monoéster 27.2 en el cual R^1 es alquenilo, mediante tratamiento con clorotris (trifenilfosfina) rodio (catalizador de Wilkinson) en etanol acuoso a reflujo, opcionalmente en presencia de diazabicyclooctano, por ejemplo al usar el procedimiento descrito en J. Org. Chem., 38: 3224 1973 para el desdoblamiento de los alilcarboxilatos.

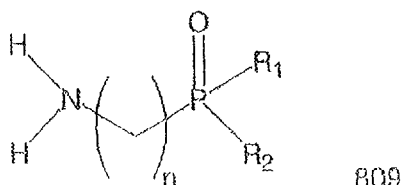
La conversión de un diéster de fosfonato 27.1 o un monoéster de fosfonato 27.2 en el ácido fosfónico correspondiente 27.3 (Esquema 1001, Reacciones 2 y 3) se puede efectuar por reacción del diéster o el monoéster con bromuro de trimetilsililo, como se describe en J. Chem. Soc., Chem. Comm., 739, 1979. La reacción se efectúa en un solvente inerte tal como, por ejemplo, diclorometano, opcionalmente en presencia de un agente de sililación tal como bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida, a temperatura ambiente. Un monoéster de fosfonato 27.2 en el cual R¹ es arilalquilo tal como bencil, puede convertirse en el ácido fosfónico correspondiente 27.3 por hidrogenación sobre un catalizador de paladio, o mediante tratamiento con cloruro de hidrógeno en un solvente etéreo tal como dioxano. Un monoéster de fosfonato 27.2 en el cual R¹ es alqueno tal como, por ejemplo, alilo, puede convertirse en el ácido fosfónico 27.3 mediante reacción con catalizador de Wilkinson en un solvente orgánico acuoso, por ejemplo en acetonitrilo acuoso al 15%, o en etanol acuoso, por ejemplo al usar el procedimiento descrito en Helv. Chim. Acta., 68: 618, 1985. La hidrogenólisis catalizada por paladio de los ésteres de fosfonato 27.1 en los cuales R¹ es bencilo, se describe en J. Org. Chem., 24: 434, 1959. La hidrogenólisis catalizada por platino de ésteres de fosfonato 27.1 en los cuales R¹ es fenilo, se describe en J. AMER. Chem. Soc., 78: 2336, 1956.

La conversión de un monoéster de fosfonato 27.2 en un diéster de fosfonato 27.1 (Esquema 1001, Reacción 4) en el grupo R¹ recientemente introducido es alquilo, arilalquilo, o haloalquilo tal como cloroetilo, se puede efectuar por varias reacciones en las cuales el sustrato 27.2 reacciona con un compuesto R¹OH, en presencia de un agente de acoplamiento. Los agentes de acoplamiento adecuados, son aquellos empleados para la preparación de carboxilato ésteres, e incluyen una carbodiimida tal como dicitclohexilcarbodiimida, en cuyo caso la reacción se efectúa preferiblemente en un solvente orgánico básico tal como piridina, o (benzotriazol-1-iloxi) tripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (PY-BOP, Sigma), en cuyo caso la reacción se lleva a cabo en un solvente polar tal como dimetilformamida, en presencia de una base orgánica terciaria tal como diisopropiletilamina, o Aldritol-2 (Aldrich) en cuyo caso la reacción se efectúa en un solvente básico tal como piridina, en presencia de una tiarilfosfina tal como trifenilfosfina. Alternativamente, la conversión del monoéster de fosfonato 27.1 al diéster 27.1 se puede efectuar por el uso de la reacción de Mitsunobu. El sustrato reacciona con el compuesto hidroxilo R¹OH, en presencia de dietil azodicarboxilato y una triarilfosfina tal como trifenil fosfina. Alternativamente, el monoéster de fosfonato 27.2 se puede transformar en el diéster de fosfonato 27.1, en el cual el grupo R¹ introducido es alqueno o arilalquil, por reacción del monoéster con el haluro R¹Br, en el cual R¹ es como alqueno o arilalquil. La reacción de alquilación se efectúa en un solvente orgánico polar tal como dimetilformamida o cetonitrilo, en presencia de una base tal como carbonato de cesio. Alternativamente, el monoéster de fosfonato se puede transformar en el diéster de fosfonato en un procedimientos de dos etapas. En la primera etapa, el monoéster de fosfonato 27.2 se transforma en el análogo cloro -P(O)(OR¹)Cl mediante reacción con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo y los similares, como se describe en Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976, p. 17, y el producto así obtenido -P(O)(OR¹)Cl luego reacciona con el compuesto hidroxilo R¹OH, en presencia de una base tal como trietilamina, para resultar el diéster de fosfonato 27.1.

Un ácido fosfónico -P(O)(OH)₂ se puede transformar en un monoéster de fosfonato -P(O)(OR¹)(OH) (Esquema 1001, Reacción 5) por medio de los procedimientos antes descritos para la preparación del diéster de fosfonato -P(O)(OR¹)₂ 27.1, excepto que sólo una proporción molar del componente R¹OH o R¹Br se emplea.

Un ácido fosfónico -P(O)(OH)₂ 27.3 se puede transformar en un diéster de fosfonato -P(O)(OR¹)₂ 27.1 (Esquema 1, Reacción 6) por una reacción de acoplamiento con el compuesto hidroxilo R¹OH, en presencia de un agente de acoplamiento tal como Aldritol-2 (Aldrich) y trifenilfosfina. La reacción se efectúa en un solvente básico tal como piridina. Alternativamente, los ácidos fosfónicos 27.3 se puede transformar en ésteres fosfónicos 27.1 en el cual R¹ es aril, tal como fenil, por medio de una reacción de acoplamiento empleando, por ejemplo, fenol y dicitclohexilcarbodiimida en piridina a alrededor de 70°C. Alternativamente, los ácidos fosfónicos 27.3 se pueden transformar en ésteres fosfónicos 27.1 en el cual R¹ es alqueno, por medio de una reacción de alquilación. El ácido fosfónico reacciona con el bromuro de alqueno R¹Br en un solvente orgánico polar tal como solución de acetonitrilo a temperatura de reflujo, en presencia de una base tal como carbonato de cesio, para resultar el éster fosfónico 27.1.

Los compuestos de amino alquilfosfonato 809:



son un representante genérico de los compuestos 811, 813, 814, 816 y 818. Algunos procedimientos para preparar realizaciones de 809 se muestran en el Esquema 1002. El ácido amino fosfónico comercial 810 se protegió como carbamato 811. El ácido fosfónico 811 se convirtió al fosfonato 812 al tratar con ROH en presencia de DCC u otros reactivos de acoplamiento convencionales. El acoplamiento del ácido fosfónico 811 con ésteres del aminoácido 820 proporciona el bisamidato 817. La conversión del ácido 811 al bisfenilfosfonato seguido por hidrólisis dio el ácido mono-fosfónico 814 (Cbz = C₆H₅CH₂C(O)-), el cual luego se transformó al amidato mono-fosfónico 815. Los

carbamatos 813, 816 y 818 se convirtieron a sus aminas correspondientes por hidrogenación. Los compuestos 811, 813, 814, 816 y 818 son intermedios útiles para formar los compuestos de fosfonato de la invención.

Preparación de bisamidatos, monoamidatos, diésteres y monoésteres de fosfonato sustituidos con carboalcoxi

Varios procedimientos están disponibles para la conversión de los ácidos fosfónicos en amidatos y ésteres. En un grupo de procedimientos, el ácido fosfónico es ya sea convertido en un intermedio activado aislado tal como un cloruro de fosforilo, o el ácido fosfónico se activa *in situ* para reacción con un compuesto de amina o hidroxilo.

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

Los ácidos fosfónicos se convierten en derivados activados de imidazolilo mediante reacción con carbonil diimidazol, como se describe en J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1991, 312, o Nucleosides Nucleotides 2000, 19, 1995. Los derivados activados de sulfonilo se obtienen por la reacción de los ácidos fosfónicos con cloruro de triclorometil-sulfonilo, como se describe en J. Med. Chem. 1885, 38, 4958, o con cloruro de triisopropilbencenosulfonilo, como se describe en Tet. Lett., 1996, 7857, o Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 663. Los derivados activados de sulfonilo luego reaccionan con aminas o hidroxilo compuestos para resultar amidatos o ésteres. Alternativamente, el ácido fosfónico y el reactivo de la amina o hidroxilo se combinan en presencia de un agente de acoplamiento de dimida. La preparación de amidatos fosfónicos y ésteres por medio de reacciones de acoplamiento en presencia de dicitlohexil carbodiimida se describe, por ejemplo, en J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1991, 312, o J. Med. Chem., 1980, 23, 1299 o Coll. Czech. Chem. Comm. 1987, 52, 2792. el uso de etil dimetilaminopropil carbodiimida para activación y acoplamiento de los ácidos fosfónicos se describe en Tet. Lett., 2001, 42, 8841, o Nucleosides Nucleotides, 2000, 19, 1885.

Se han descrito diversos reactivos de acoplamiento adicionales para la preparación de amidatos y ésteres a partir de ácidos fosfónicos. Los agentes incluyen Aldritiol-2, y PYBOP y BOP, como se describe en J. Org. Chem., 1995, 60, 5214, y J. Med. Chem., 1997, 40, 3842, mesitileno-2-sulfonilo-3-nitro-1,2,4-triazol (MSNT), como se describe en J. Med. Chem., 1996, 39, 4958, difenilfosforil azida, como se describe en J. Org. Chem., 1984, 49, 1158, 1-(2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo-3-nitro-1,2,4-triazol (TPSNT) como se describe en Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 1013, bromotris(dimetilamino) fosfonio hexafluorofosfato (BROS), como se describe en Tet. Lett., 1996, 37, 3997, 2-cloro-5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxo-1,3,3-dioxafosfinano, como se describe en Nucleosides Nucleotides 1995, 14, 871, y difenil clorofosfato, como se describe en J. Med. Chem., 1988, 31, 1305.

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

Los ésteres fosfónicos también se obtienen por la reacción entre los ácidos fosfónicos y halo compuestos, en presencia de una base adecuada. El procedimiento se describe, por ejemplo, en Anal. Chem., 1987, 59, 1056, o J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1, 1993, 19, 2303, o J. Med. Chem., 1995, 38, 1372, o Tet. Lett., 2002, 43, 1161.

Los esquemas 1-4 ilustran la conversión de ésteres de fosfonato y los ácidos fosfónicos en fosforobisamidatos sustituidos con carboalcoxi (Esquema 1), fosforoamidatos (Esquema 2), monoésteres de fosfonato (Esquema 3) y fosfonato diésteres, (Esquema 4).

El esquema 1 ilustra varios procedimientos para la conversión de fosfonato diésteres 1.1 en fosforobisamidatos 1.5. El diéster 1.1, preparado como se describió previamente, se hidroliza, ya sea al monoéster 1.5 o al ácido fosfónico 1.6. Los procedimientos empleados para estas transformaciones se describen anteriormente. El monoéster 1.2 se convierten al monoamidato 1.3 mediante reacción con un aminoéster 1.9, en el cual el grupo R^2 es H o alquil, el grupo R^4 es un resto alquileo tal como, por ejemplo, $CHCH_3$, $CHPr^1$, $CH(CH_2Ph)$, $CH_2CH(CH_3)$ y los similares, o un grupo presente en aminoácidos naturales o modificados, y el grupo R^5 es alquilo. Los reactivos se combinan en presencia de un agente de acoplamiento tal como una carbodiimida, por ejemplo dicitlohexil carbodiimida, como se describe en J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 3575, opcionalmente en presencia de un agente activador tal como hidroxibenzotriazol, para producir el producto de amidato 1.3. La reacción de formación de amidato también se efectúa en presencia de agentes de acoplamiento tal como BOP, como se describe en J. Org. Chem., 1995, 60, 5214, aldritol, PYBOP y similares agentes de acoplamiento usados para la preparación de amidas y ésteres. Alternativamente, los reactivos 1.2 y 1.9 se transforman hacia el monoamidato 1.3 por medio de una reacción de Mitsunobu. La preparación de amidatos por medio de la reacción de Mitsunobu se describe en J. Med. Chem., 1995, 38, 2742. Cantidades equimolares de los reactivos se combinan en un solvente inerte tal como tetrahidrofurano en presencia de una triaril fosfina y un dialquil azodicarboxilato. El monoamidato éster así obtenido 1.3 luego se transforma hacia el ácido amidato fosfónico 1.4. Las condiciones usadas para la reacción de hidrólisis dependen de la naturaleza del grupo R^1 , como se describió previamente. El ácido fosfónico amidato 1.4 luego reacciona con un aminoéster 1.9, como se describe arriba, para producir el producto de bisamidato 1.5, en el cual los amino sustituyentes son iguales o diferentes.

ES 2 290 485 T3

Un ejemplo de este procedimiento se muestra en el Esquema 1, Ejemplo 1. En este procedimiento, un dibencilfosfonato 1.14 reacciona con diazabicyclooctano (DABCO) en tolueno a reflujo, como se describe en J. Org. Chem., 1995, 60, 2946, para resultar el monobencilfosfonato 1.15. El producto luego reacciona con cantidades equimolares de etil alaninato 1.16 y dicitclohexil carbodiimida en piridina, para producir el producto de amidato 1.17. El grupo bencilo se elimina, por ejemplo por hidrogenólisis sobre un catalizador de paladio, para dar el producto de monoácido 1.18. Este compuesto luego reacciona en una reacción de Mitsunobu con etil leucinato 1.19, trifenil fosfina y dietilazodicarboxilato, como se describe en J. Med. Chem., 1995, 38, 2742, para producir el producto de bisamidato 1.20.

Usando los procedimientos anteriores, pero empleando, en lugar de etil leucinato 1.19 o etil alaninato 1.16, diferentes aminoésteres 1.9, los productos correspondientes 1.5 se obtienen.

Alternativamente, el ácido fosfónico 1.6 se convierte al bisamidato 1.5 por uso de las reacciones de acoplamiento antes descritas. La reacción se lleva a cabo en una etapa, en cuyo caso los sustituyentes relacionados con nitrógeno presentes en el producto 1.5 son iguales, o en dos etapas, en cuyo caso los sustituyentes relacionados con nitrógeno pueden ser diferentes.

Un ejemplo del procedimiento se muestra en el esquema 1, Ejemplo 2. En este procedimiento, un ácido fosfónico 1.6 reacciona en solución de piridina con etil fenilalaninato en exceso 1.21 y dicitclohexilcarbodiimida, por ejemplo como se describen J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1991, 1063, para dar el producto de bisamidato 1.22.

Usando los procedimientos anteriores, pero empleando, en lugar de etil fenilalaninato, diferentes aminoésteres 1.9, los productos correspondientes 1.5 se obtienen.

Como una alternativa adicional, el ácido fosfónico 1.6 se convierte al mono o bis-derivado activado 1.7, en el cual Lv es un grupo de partida tal como cloro, imidazolilo, triisopropilbencenosulfonilo etc. La conversión de los ácidos fosfónicos hacia cloruros 1.7 (Lv=Cl) se efectúa mediante reacción con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo y los similares, como se describe en Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976, p. 17. La conversión de los ácidos fosfónicos en monomidazoluros 1.7 (Lv=imidazolil) se describe en J. Med. Chem., 2002, 45, 1284 y en J. Chem. Comm., 1991, 312. Alternativamente, el ácido fosfónico se activa mediante reacción con cloruro de triisopropilbencenosulfonilo, como se describe en Nucleosides and Nucleotides, 2000, 10, 1885. El producto activado luego reacciona con el aminoéster 1.9, en presencia de una base, para dar el bisamidato 1.5. La reacción se lleva a cabo en una etapa, en cuyo caso los sustituyentes de nitrógeno presentes en el producto 1.5 son iguales, o en dos etapas, vía el intermedio 1.11, en cuyo caso los sustituyentes de nitrógeno pueden ser diferentes.

Ejemplos de estos procedimientos se muestran en Esquema 1, Ejemplos 3 y 5. En el procedimiento ilustrado en el Esquema 1, Ejemplo 3, un ácido fosfónico 1.6 reacciona con diez equivalentes molares de cloruro de tionilo, como se describe en Zh. Obshchei Khim., 1958, 28, 1063, para dar el compuesto de dicloro 1.23. El producto luego reacciona a temperatura de reflujo en un solvente aprótico polar tal como acetonitrilo, y en presencia de una base tal como trietilamina, con butil serinato 1.24 para resultar el producto de bisamidato 1.25.

Usando los procedimientos anteriores, pero empleando, en lugar de butil serinato 1.24, diferentes aminoésteres 21.9, los productos correspondientes 1.5 se obtienen.

En el procedimiento ilustrado en el Esquema 1, Ejemplo 5, el ácido fosfónico 1.6 reacciona, como se describe en J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1991, 312, con carbonil diimidazol para dar el imidazoluro 1.32. El producto luego reacciona en solución de acetonitrilo a temperatura ambiente, con un equivalente molar de etil alaninato 1.33 para producir el producto de monodesplazamiento 1.34. El último compuesto luego reacciona con carbonil diimidazol para producir el intermedio activado 1.35, y el producto luego reacciona, bajo las mismas condiciones, con etil N-metilalaninato 1.33a para dar el producto de bisamidato 1.36.

Usando los procedimientos anteriores, pero empleando, en lugar de etil alaninato 1.33 o etil N-metilalaninato 1.33a, diferentes aminoésteres 1.9, los productos correspondientes 1.5 se obtienen.

El intermedio monoamidato 1.3 también se prepara a partir del monoéster 1.2 al convertir primero el monoéster hacia el derivado activado 1.8 en el cual Lv es un grupo de partida tal como halo, mimidazolilo, etc, al usar los procedimientos antes descritos. El producto 1.8 luego reacciona con un aminoéster 1.9 en presencia de una base tal como piridina, para dar un producto intermedio de monoamidato 1.3. El último compuesto luego se convierte, por eliminación del grupo R1 y acoplamiento del producto con el aminoéster 1.9, como se describe arriba, en el bisamidato 1.5.

Un ejemplo de este procedimiento, en el cual el ácido fosfónico se activa por conversión al derivado cloro 1.26, se muestra en el esquema 1, Ejemplo 4. En este procedimiento, el monobencil éster fosfónico 1.15 reacciona, en diclorometano con cloruro de tionilo, como se describe en Tet. Let., 1994, 35, 4097, para resultar el cloruro de fosforilo 1.26. El producto luego reacciona en solución de acetonitrilo a temperatura ambiente con un equivalente molar de etil 3-amino-2-metilpropionato 1.27 para producir el producto de monoamidato 1.28. El último compuesto se hidrogena en acetato de etilo sobre un catalizador al 5% de paladio sobre carbono para producir el producto monoácido 1.29.

ES 2 290 485 T3

El producto se somete a un procedimiento de acoplamiento Mitsunobu, con cantidades equimolares de butil alaninato 1.30, trifenil fosfina, dietilazodicarboxilato y trietilamina en tetrahidrofurano, para dar el producto de bisamidato 1.31.

5 Usando los procedimientos anteriores, pero empleando, en lugar de etil 3-amino-2-metilpropionato 1.27 o butil alaninato 1.30, diferentes aminoésteres 1.9, los productos correspondientes 1.5 se obtienen.

10 El derivado activado de ácido fosfónico 1.7 también se convierte hacia el bisamidato 1.5 por medio del compuesto diamino 1.10. La conversión de derivados activados de ácido fosfónico tal como cloruros de fosforilo hacia los correspondientes análogos de amino 1.10, mediante reacción con amoníaco, se describe en Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976. El compuesto diamino 1.10 luego reacciona a temperatura elevada con un haloéster 1.12, en un solvente orgánico polar tal como dimetilformamida, en presencia de una base tal como dimetilaminopiridina o carbonato de potasio, para producir el bisamidato 1.5.

15 Un ejemplo de este procedimiento se muestra en el Esquema 1, Ejemplo 6. En este procedimiento, un diclorofosfonato 1.23 reacciona con amoníaco para resultar la diamida 1.37. La reacción se lleva a cabo en solución acuosa, alcohólica acuosa o alcohólica, a temperatura de reflujo. El compuesto diamino resultante luego reacciona con dos equivalentes molares de etil 2-bromo-3-metilbutirato 1.38, en un solvente orgánico polar tal como N-metilpirrolidina a ca. 150°C, en presencia de una base tal como carbonato de potasio, y opcionalmente en presencia de una cantidad catalítica de yoduro de potasio, para resultar el producto de bisamidato 1.39.

20 Usando los procedimientos anteriores, pero empleando, en lugar de etil 2-bromo-3-metilbutirato 1.38, diferentes haloésteres 1.12 los productos correspondientes 1.5 se obtienen.

25 Los procedimientos mostrados en el Esquema 1 también aplican para la preparación de bisamidatos en el cual el resto aminoéster incorpora diferentes grupos funcionales. El esquema 1, Ejemplo 7 ilustra la preparación de bisamidatos derivados de tirosina. En este procedimiento, la monoimidazoluro 1.32 reacciona con propil tirosinato 1.40, como se describe en Ejemplo 5, para producir el monoamidato 1.41. El producto reacciona con carbonil diimidazol para dar el imidazoluro 1.42, y este material reacciona con un equivalente molar adicional de propil tirosinato para producir el producto de bisamidato 1.43.

30 Usando los procedimientos anteriores, pero empleando, en lugar de propil tirosinato 1.40, diferentes aminoésteres 1.9, los productos correspondientes 1.5 se obtienen. Los aminoésteres empleados en las dos etapas del procedimiento anterior pueden ser iguales o diferentes, de manera que se preparan los bisamidatos con iguales o diferentes amino sustituyentes.

35 El esquema 2 ilustra procedimientos para la preparación de fosfonato monoamidatos. En un procedimiento, un monoéster de fosfonato 1.1 se convierte, como se describe en Esquema 1, al derivado activado 1.8. Este compuesto luego reacciona, como se describe arriba, con un aminoéster 1.9, en presencia de una base, para resultar el producto de monoamidato 2.1. El procedimiento se ilustra en Esquema 2, Ejemplo 1. En este procedimiento, un menofenilfosfonato 40 2.7 reacciona con, por ejemplo, cloruro de tionilo, como se describe en J. Gen. Chem. USSR., 1983, 32, 367, para dar el producto cloro 2.8. El producto luego reacciona, como se describe en Esquema 1, con etil alaninato 2.9, para producir el amidato 2.10.

45 Usando los procedimientos anteriores, pero empleando, en lugar de etil alaninato 2.9, diferentes aminoésteres 1.9, los productos correspondientes 2.1 se obtienen.

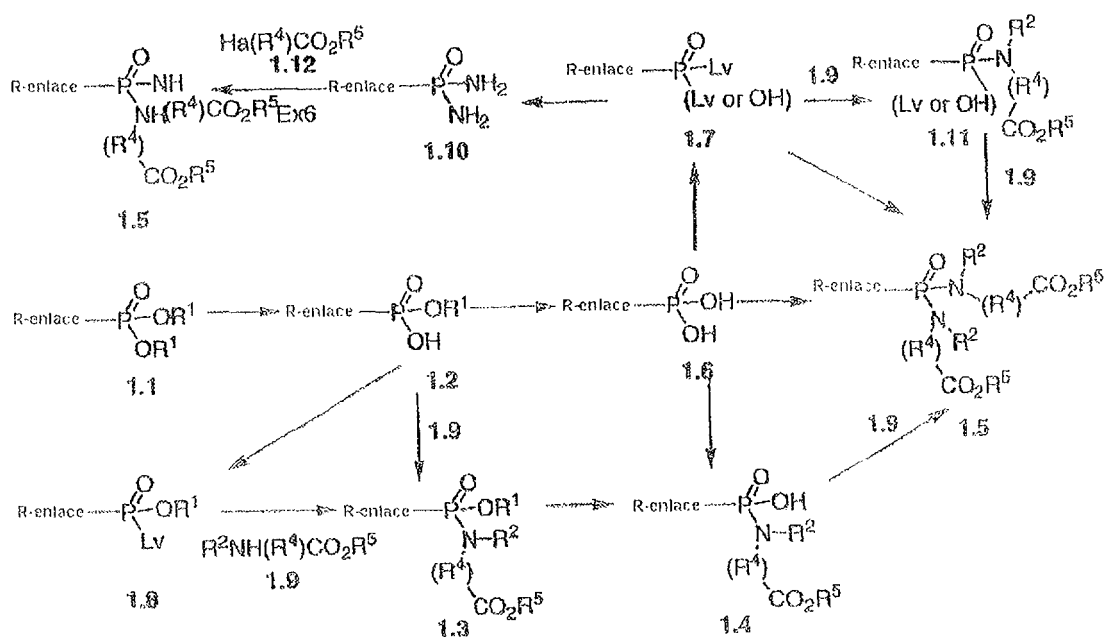
50 Alternativamente, el monoéster de fosfonato 1.1 se acopla, como se describe en Esquema 1, con un aminoéster 1.9 para producir el amidato 2.1. Si es necesario, el sustituyente R^1 luego se libera, por división inicial para resultar el ácido fosfónico 2.2. Los procedimientos para esta transformación, dependen de la naturaleza del grupo R^1 , y se describen arriba. El ácido fosfónico luego se transforma al producto de éster amidato 2.3, mediante reacción con el compuesto hidroxilo R^3OH , en el cual el grupo R^3 es arilo, heteroarilo, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo etc, al usar los mismos procedimientos de acoplamiento (carbodiimida, Aldritiol-2, PYBOP, Reacción de Mitsunobu etc) descritos en el Esquema 1 para el acoplamiento de aminas y los ácidos fosfónicos.

55

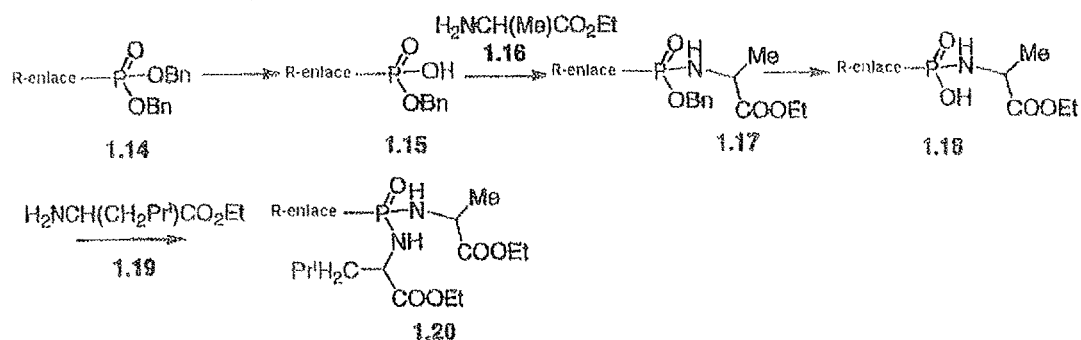
60

65

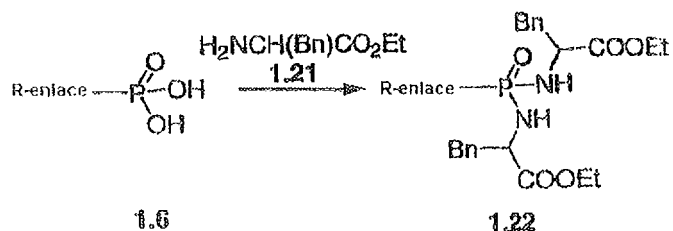
Esquema 1



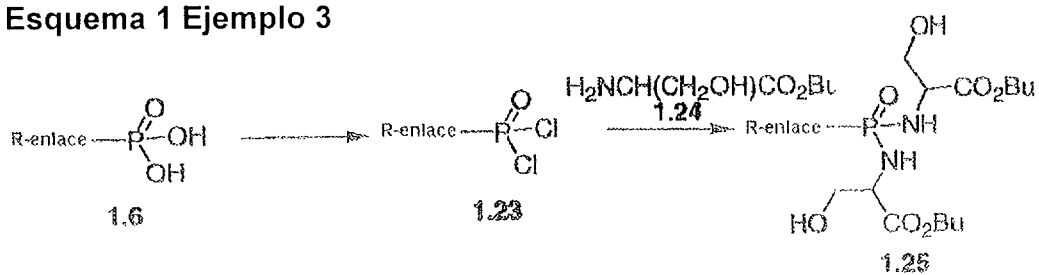
Esquema 1 Ejemplo 1



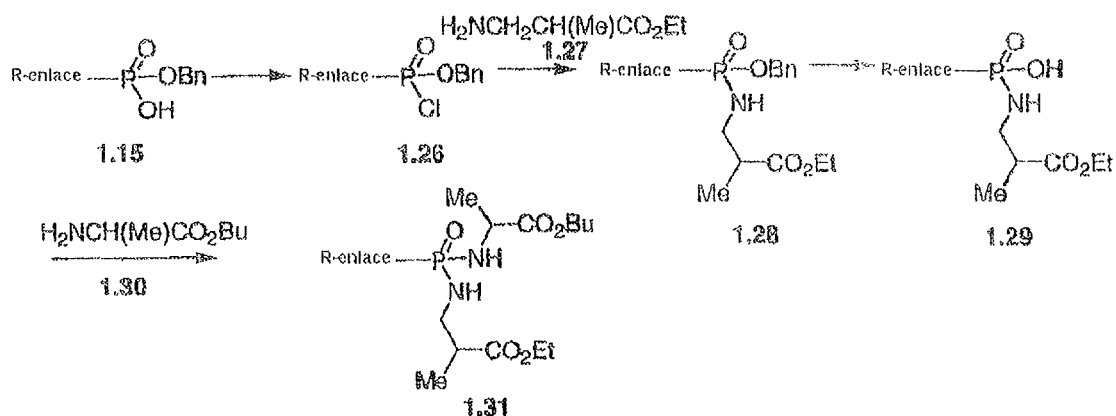
Esquema 1 Ejemplo 2



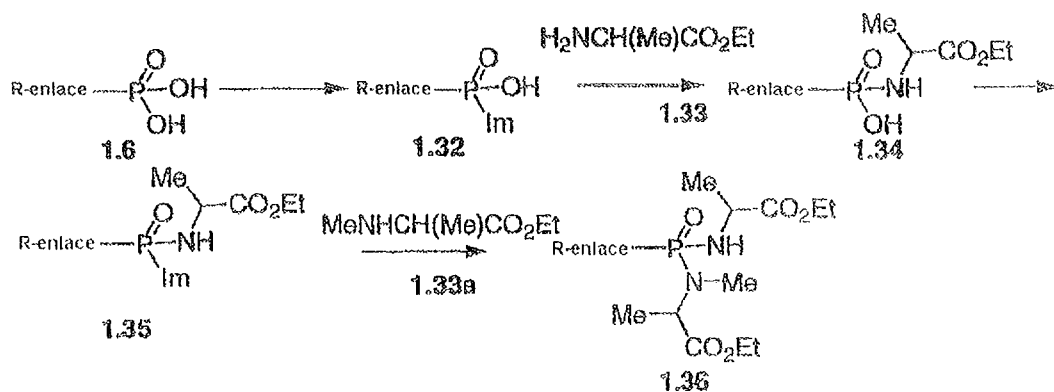
Esquema 1 Ejemplo 3



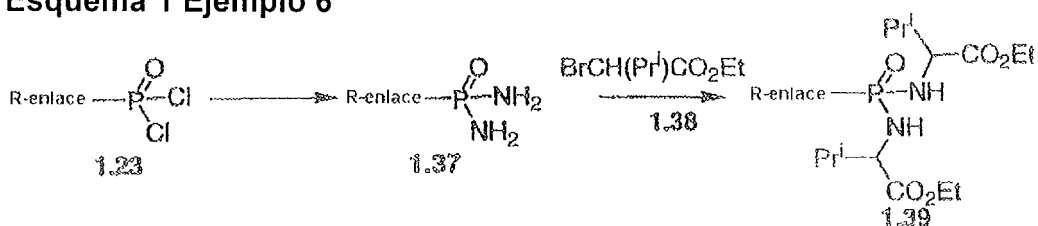
Esquema 1 Ejemplo 4



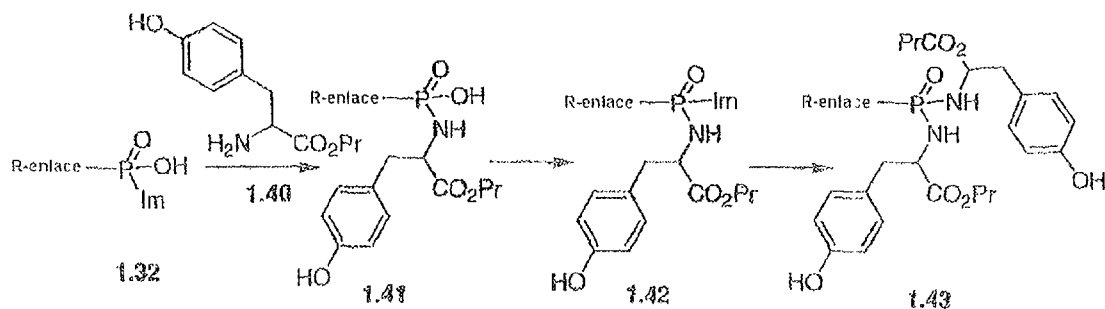
Esquema 1 Ejemplo 5



Esquema 1 Ejemplo 6



Esquema 1 Ejemplo 7



Ejemplos de este procedimiento se muestran en el Esquema 2, Ejemplos 2 y 3. En la secuencia que se muestra en el Ejemplo 2, un monobencilfosfonato 2.11 se transforma mediante reacción con etil alaninato, al usar uno de los procedimientos antes descritos, en el monoamidato 2.12. El grupo bencilo luego se elimina por hidrogenación catalítica en una solución de acetato de etilo sobre un catalizador al 5% de paladio sobre carbono, para resultar el ácido fosfónico amidato 2.13. El producto luego reacciona en solución de diclorometano a temperatura ambiente con cantidades equimolares de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y trifluoroetanol 2.14, por ejemplo como se describe en Tet. Lett., 2001, 42, 8841, para producir el éster amidato 2.15.

En la secuencia que se muestra en el Esquema 2, Ejemplo 3, el monoamidato 2.13 se acopla, en resolución de tetrahidrofurano a temperatura ambiente, con cantidades equimolares de dicitlohexil carbodiimida y 4-hidroxi-N-metilpiperidina 2.16, para producir el producto de amidato 2.17.

Usando los procedimientos anteriores, pero empleando, en lugar del producto de etil alaninato 2.12 diferentes monoácidos 2.2 y en lugar detrifluoroetanol 2.14 o 4-hidroxi-N-metilpiperidina 2.16, diferentes hidroxi compuestos R³OH, se obtienen los productos correspondientes 2.3.

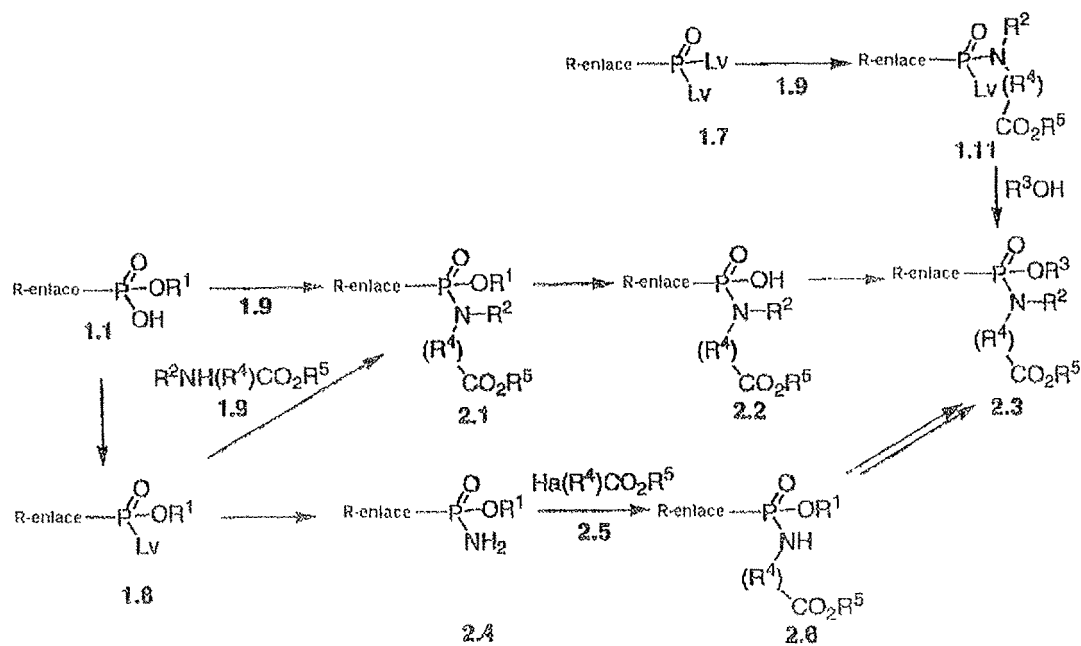
Alternativamente, el fosfonato éster activado 1.8 reacciona con amoniaco para producir el amidato 2.4. El producto luego reacciona, como se describe en Esquema 1, con un haloéster 2.5, en presencia de una base, para producir el producto de amidato 2.6. Si es adecuado, se cambia la naturaleza del grupo R¹, al usar los procedimientos antes descritos, para dar el producto 2.3. El procedimiento se ilustra en el Esquema 2, Ejemplo 4. En esta secuencia, el monofenil cloruro de fosforilo 2.18 reacciona, como se describe en Esquema 1, con amoniaco, para producir el producto amino 2.19. Este material luego reacciona en solución de N-metilpirrolidinona a 170°C con butil 2-bromo-3-fenilpropionato 2.20 y carbonato de potasio, para resultar el producto de amidato 2.21. Al usar estos procedimientos, pero empleando, en lugar de butil 2-bromo-3-fenilpropionato 2.20, diferentes haloésteres 2.5, los 4 productos correspondientes 2.6 se obtienen.

Los productos de monoamidato 2.3 también se preparan a partir de los derivados doblemente activados de fosfonato 1.7. En este procedimiento, ejemplos de los cuales se describen en Synlett., 1998, 1, 73, el intermedio 1.7 reacciona con una cantidad limitada del aminoéster 1.9 para dar el producto de mono-desplazamiento 1.11. El último compuesto luego reacciona con el compuesto hidroxi R³OH en un solvente orgánico polar tal como dimetilformamida, en presencia de una base tal como diisopropiletilamina, para producir el monoamidato éster 2.3.

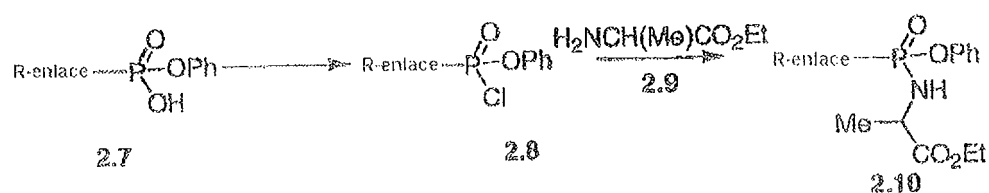
El procedimiento se ilustra en el Esquema 2, Ejemplo 5. En este procedimiento, el dicloruro de fosforilo 2.22 reacciona en solución de diclorometano con un equivalente molar de etil N-metil tirosinato 2.23 y dimetilaminopiridina, para general el monoamidato 2.24. El producto luego reacciona con fenol 2.25 en dimetilformamida que contiene carbonato de potasio, para producir el producto de éster amidato 2.26.

Al usar estos procedimientos, pero empleando, en lugar de etil N-metil tirosinato 2.23 o fenol 2.25, los aminoésteres 1.9 y/o los compuestos hidroxi R³OH, los productos correspondientes 2.3 se obtienen.

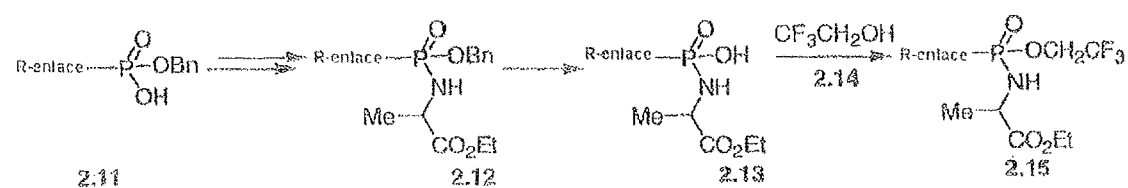
Esquema 2



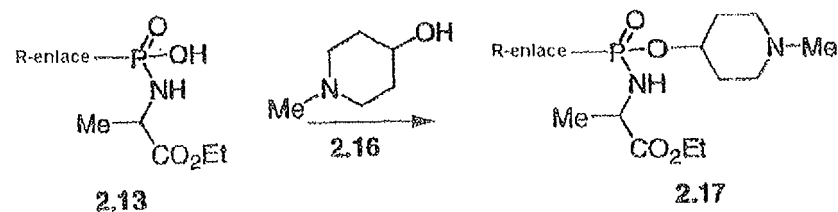
Esquema 2 Ejemplo 1



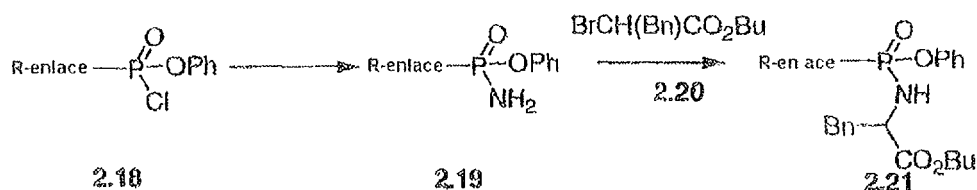
Esquema 2 Ejemplo 2



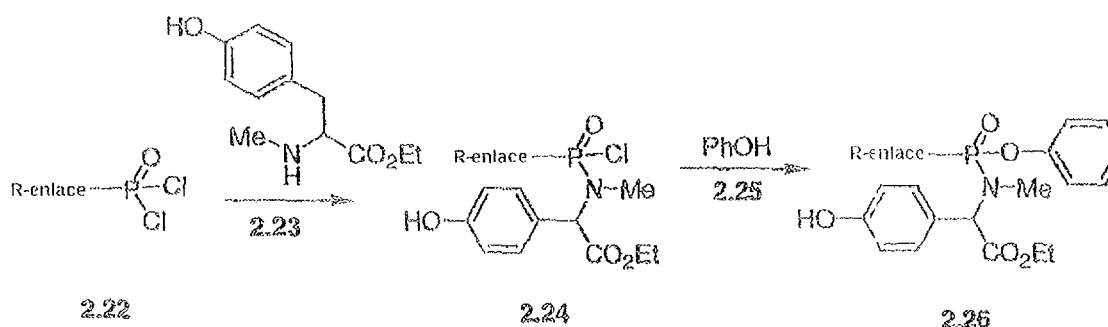
Esquema 2 Ejemplo 3



Esquema 2 Ejemplo 4



Esquema 2 Ejemplo 5



El esquema 3 ilustra procedimientos para la preparación de fosfonato diésteres sustituidos con carboalcoxi en el cual uno de los grupos éster incorpora un sustituyente carboalcoxi.

En un procedimiento, un monoéster de fosfonato 1.1, preparado como se describe arriba, se acopla, al usar uno de los procedimientos antes descritos, con un hidroxiéster 3.1, en el cual los grupos R^4 y R^5 son como se describe en Esquema 1. Por ejemplo, cantidades equimolares de los reactivos se acoplan en presencia de una carbodiimida tal como dicilohexil carbodiimida, como se describe en Aust. J. Chem., 1963, 609, opcionalmente en presencia de dimetilaminopiridina, como se describe en Tet., 1999, 55, 12997. La reacción se efectúa en un solvente inerte a temperatura ambiente.

El procedimiento se ilustra en Esquema 3, Ejemplo 1. En este procedimiento, un monofenilfosfonato 3.9 se acopla, en solución de diclorometano en presencia de dicilohexil carbodiimida, con etil 3-hidroxi-2-metilpropionato 3.10 para producir el diéster mezclado con fosfonato 3.11.

Al usar este procedimiento, pero empleando, en lugar de etil-3-hidroxi-2-metilpropionato 3.10, diferentes hidroxiésteres 3.1, los productos correspondientes 3.2 se obtienen.

La conversión de un monoéster de fosfonato 1.1 en un diéster mixto 3.2 también se efectúa por medio de una reacción de acoplamiento de Mitsunobu con el hidroxiéster 3.1, como se describe en Org. Lett., 2001, 643. En este procedimiento, los reactivos 1.1 y 3.1 se combinan en un solvente polar tal como tetrahidrofurano, en presencia de una triarilfosfina y un dialquil azodicarboxilato, para dar el diéster mezclado 3.2. El sustituyente R^1 se varía por escisión, usando los procedimientos previamente descritos, para resultar el producto de monoácido 3.3. El producto luego se acopla, por ejemplo al usar procedimientos antes descritos, con el compuesto hidroxi $R^3\text{OH}$, para dar el producto de diéster 3.4.

El procedimiento se ilustra en el Esquema 3, Ejemplo 2. En este procedimiento, un monoalilfosfonato 3.12 se acopla en solución de tetrahidrofurano, en presencia de trifenilfosfina y dietilazodicarboxilato, con etil lactato 3.13 para dar el diéster mezclado 3.14. El producto reacciona con cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (catalizador Wilkinson) en acetonitrilo, como se describió previamente, para eliminar el grupo alilo y produce el producto de monoácido 3.15. El último compuesto luego se acopla, en solución de piridina a temperatura ambiente, en presencia de dicilohexil carbodiimida, con un equivalente molar de 3-hidroxipiridina 3.16 para producir el diéster mezclado 3.17.

Usando los procedimientos anteriores, pero empleando, en lugar del etil lactato 3.13 o 3-hidroxipiridina, un diferente hidroxiéster 3.1 y/o un diferente compuesto hidroxi $R^3\text{OH}$, los productos correspondientes 3.4 se obtienen.

Los diésteres mezclados 3.2 también se obtienen a partir de los monoésteres 1.1 por medio de la intermediación de los monoésteres activados 3.5. En este procedimiento, el monoéster 1.1 se convierte al compuesto activado 3.5 mediante reacción con, por ejemplo, pentacloruro de fósforo, como se describe en J. Org. Chem., 2001, 66, 329, o con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo ($\text{Lv}=\text{Cl}$), o con cloruro de triisopropilbencenosulfonilo en piridina, como

se describe en Nucleosides and Nucleotides, 2000, 19, 1885, o con carbonil diimidazol, como se describe en J. Med. Chem., 2002, 45, 1284. El monoéster activado resultante luego reacciona con el hidroxiéster 3.1, como se describe arriba, para producir el diéster mezclado 3.2.

5 El procedimiento se ilustra en el Esquema 3, Ejemplo 3. En esta secuencia, un monofenilfosfonato 3.9 reacciona, en solución de acetonitrilo a 70°C, con diez equivalentes de cloruro de tionilo, de manera de producir el cloruro de fosforilo 3.19. El producto luego reacciona con etil 4-carbamoil-2-hidroxibutirato 3.20 en diclorometano que contiene trietilamina, para dar el diéster mezclado 3.21.

10 Usando los procedimientos anteriores, pero empleando, en lugar de etil 4-carbamoil-2-hidroxibutirato 3.20, diferentes hidroxiésteres 3.1, los productos correspondientes 3.2 se obtienen.

Los fosfonato diésteres mezclados también se obtienen por una vía alterna por incorporación del grupo R^3O en los intermediarios 3.3 en el cual el resto hidroxiéster ya se incorpora. En este procedimiento, el intermedio de monácido 3.3 se convierte al derivado activado 3.6 en el cual Lv es un grupo de partida tal como cloro, imidazol, y los similares, como se describió previamente. El intermedio activado luego reacciona con el compuesto hidroxi R^3OH , en presencia de una base, para producir el producto mezclado de diéster 3.4.

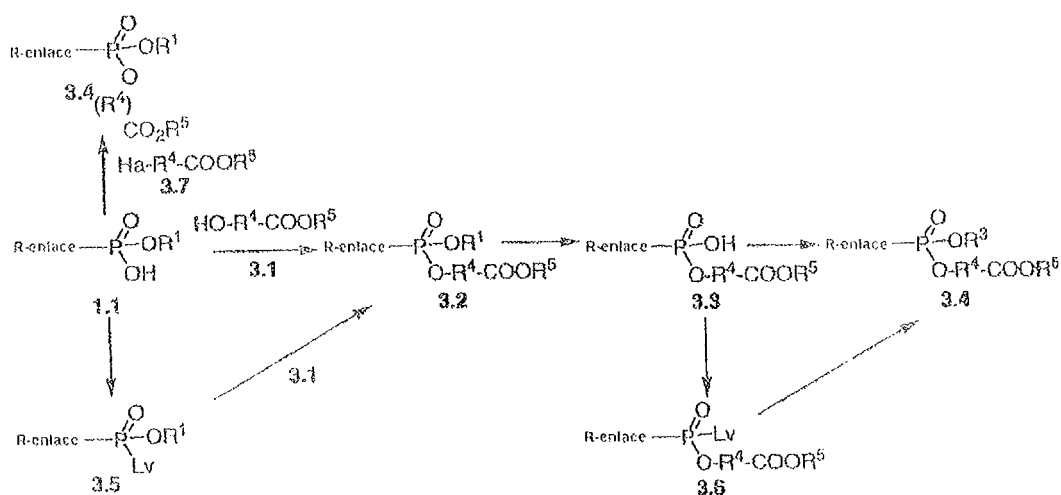
El procedimiento se ilustra en el Esquema 3, Ejemplo 4. En esta secuencia, el fosfonato monoácido 3.22 reacciona con cloruro de triclorometanosulfonilo en tetrahidrofurano que contiene colidina, como se describe en J. Med. Chem., 1995, 38, 4648, para producir el producto de triclorometanosulfonilo 3.23. Este compuesto reacciona con 3-(morfolinometil) fenol 3.24 en diclorometano que contiene trietilamina, para producir el producto mezclado de diéster 3.25.

25 Usando los procedimientos anteriores, pero empleando, en lugar de 3-(morfolinometil)fenol 3.24, diferentes carbinos R^3OH , los productos correspondientes 3.4 se obtienen.

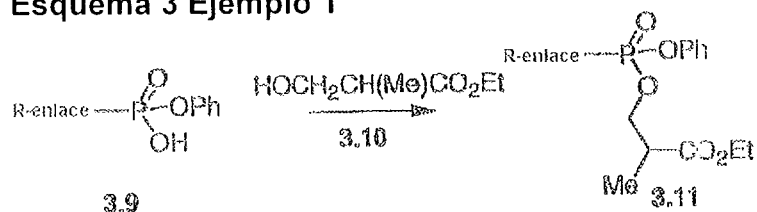
Los ésteres de fosfonato 3.4 también se obtienen por medio de reacciones de alquilación efectuadas sobre los monoésteres 1.1. La reacción entre el monoácido 1.1 y el haloéster 3.7 se lleva a cabo en un solvente polar en presencia de una base tal como diisopropiletilamina, como se describe en Anal. Chem., 1987, 59, 1056, o trietilamina, como se describe en J. Med. Chem., 1995, 38, 1372, o en un solvente no polar tal como benceno, en presencia de 18-corona-6, como se describe en Syn. Comm., 1995, 25, 3565. El procedimiento se ilustra en el Esquema 3, Ejemplo 5. En este procedimiento, el monoácido 3.26 reacciona con etil 2-bromo-3-fenilpropionato 3.27 y diisopropiletilamina en dimetilformamida a 80°C para resultar el producto mezcla de diéster 3.28.

Al usar el procedimiento anterior, pero empleando, en lugar de etil 2-bromo-3-fenilpropionato 3.27, diferentes haloésteres 3.7, los productos correspondientes 3.4 se obtienen.

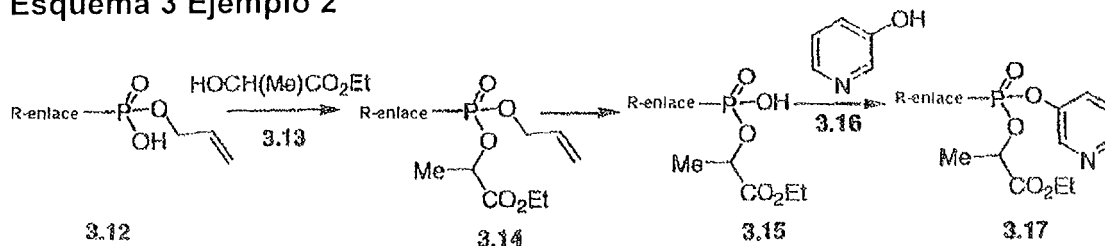
Esquema 3



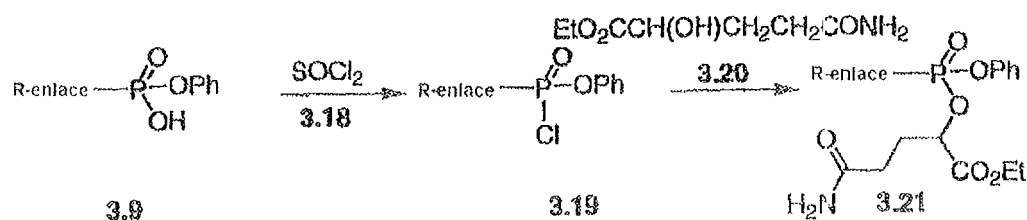
Esquema 3 Ejemplo 1



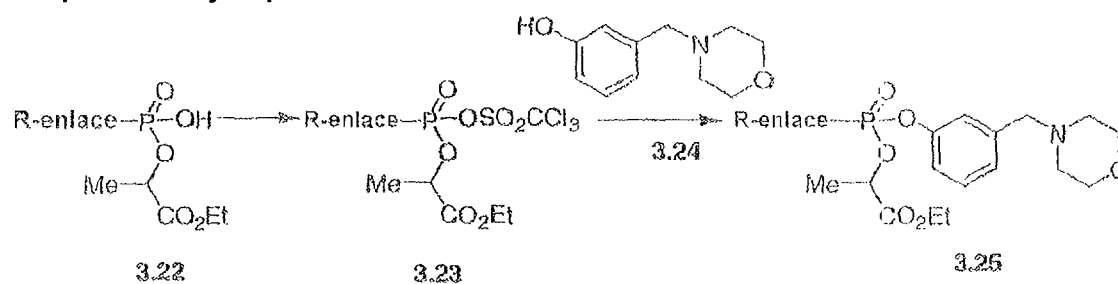
Esquema 3 Ejemplo 2



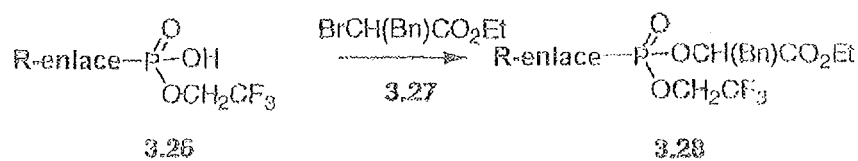
Esquema 3 Ejemplo 3



Esquema 3 Ejemplo 4



Esquema 3 Ejemplo 5



El esquema 4 ilustra procedimientos para la preparación de fosfonato diésteres en los cuales ambos sustituyentes de éster incorporan grupos carboalcoxi.

Los compuestos se preparan directamente o indirectamente a partir de los ácidos fosfónicos 1.6. En una alternativa, el ácido fosfónico se acopla en el hidroxiéster 4.2, al usar las condiciones descritas previamente en los Esquemas 1-3, tal como reacciones de acoplamiento al usar dicitclohexil carbodiimida o reactivos similares, o bajo las condiciones de la reacción de Mitsunobu, para resultar el producto de diéster 4.3 en el cual los sustituyentes éster son idénticos.

Este procedimiento se ilustra en el Esquema 4, Ejemplo 1. En este procedimiento, el ácido fosfónico 1.6 reacciona contra equivalentes molares de butil lactato 4.5 en presencia de Aldritol-2 y trifenilo fosfina en piridina a ca. 70°C, para resultar el diéster 4.6. al usar el procedimiento anterior, pero empleando, el lugar de butil lactato 4.5, diferentes hidroxiésteres 4.2, los productos correspondientes 4.3 se obtienen.

Alternativamente, los diésteres 4.3 se obtienen por alquilación del ácido fosfónico 1.6 con un haloéster 4.1. La reacción de alquilación se lleva a cabo como se describe en el Esquema 3 para la preparación de los ésteres 3.4.

Este procedimiento se ilustra en el Esquema 4, Ejemplo 2. En este procedimiento, el ácido fosfónico 1.6 reacciona con etil 3-bromo-2-metilpropionato 4.7 en exceso y diisopropiletilamina en dimetilformamida a casi 80°C, como se describe en Anal. Chem., 1987, 59, 1056, para producir el diéster 4.8.

Al usar el procedimiento anterior, pero empleando, en lugar de etil 3-bromo-2-metilpropionato 4.7, diferentes haloésteres 4.1, los productos correspondientes 4.3 se obtienen.

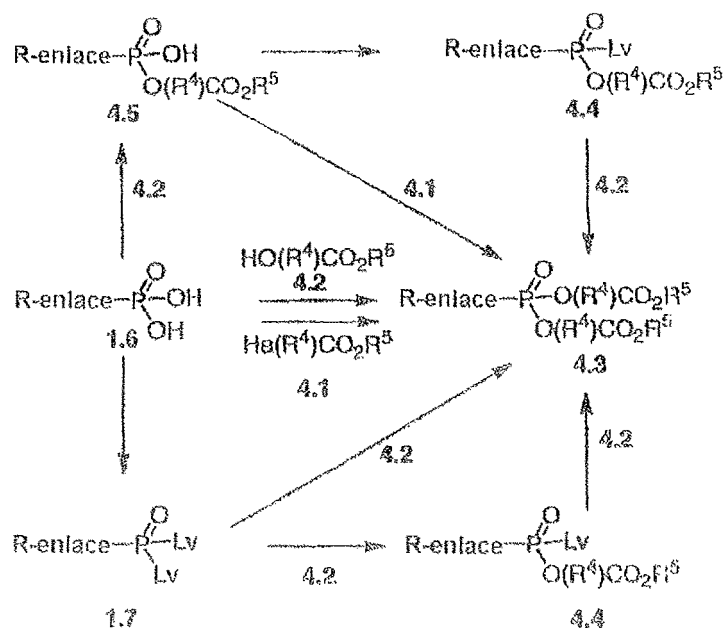
Los diésteres 4.3 también se obtienen por reacciones de desplazamiento de derivados activados 1.7 del ácido fosfónico con los hidroxiésteres 4.2. La reacción de desplazamiento se lleva a cabo en un solvente polar en presencia de una base adecuada, como se describe en Esquema 3. La reacción de desplazamiento se lleva a cabo en presencia de un exceso de hidroxiéster, para resultar el producto de diéster 4.3 en el cual los éster sustituyentes son idénticos, o secuencialmente con cantidades limitadas de diferentes hidroxiésteres, para preparar diésteres 4.3. en los cuales los éster sustituyentes son diferentes. Los procedimientos se ilustran en el Esquema 4, Ejemplo 3 y 4. Como se muestra en el Ejemplo 3, el dicloruro de fosforilo 2.22 reacciona con tres equivalentes molares de etil 3-hidroxi-2-(hidroximetil) propionato 4.9, para obtener el producto de diéster 4.10.

Al usar el procedimiento anterior, pero empleando, en lugar de etil 3-hidroxi-2-(hidroximetil) propionato 4.9, diferentes hidroxiésteres 4.2, los productos correspondientes 4.3 se obtienen.

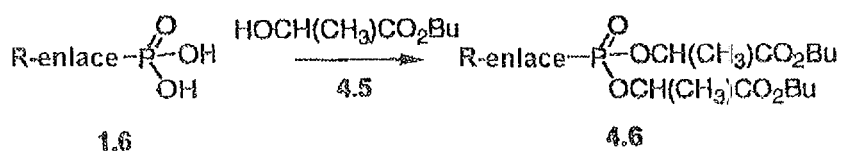
El esquema 4, ejemplo 4 representa la reacción de desplazamiento entre cantidades equimolares del dicloruro de fosforilo 2.22 y etil 2-metil-3-hidroxipropionato 4.11, para producir el producto de monoéster 4.12. La reacción se efectúa en acetonitrilo a 70°C en presencia de diisopropiletilamina. El producto 4.12 luego reacciona, bajo las mismas condiciones, con un equivalente molar de etil lactato 4.13, para dar el producto de diéster 4.14.

Usando los procedimientos anteriores, pero empleando, en lugar de etil 2-metil-3-hidroxipropionato 4.11 y etil lactato 4.13, reacciones secuenciales con diferentes hidroxiésteres 4.2, los productos correspondientes 4.3 se obtienen.

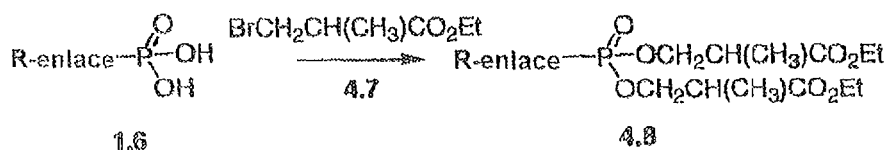
Esquema 4



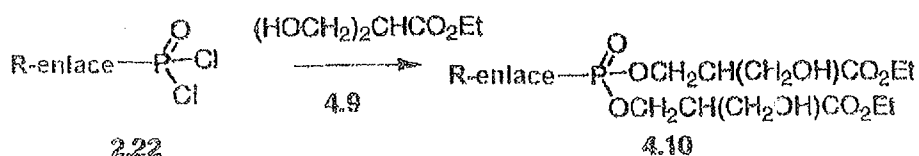
Esquema 4 Ejemplo 1



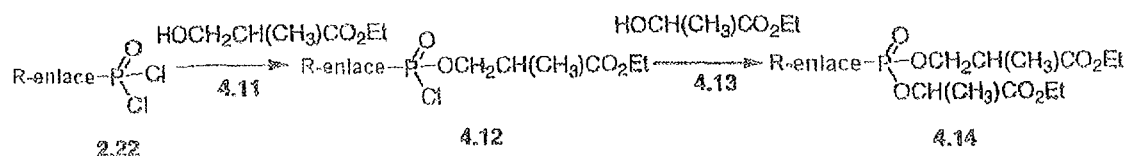
Esquema 4 Ejemplo 2



Esquema 4 Ejemplo 3

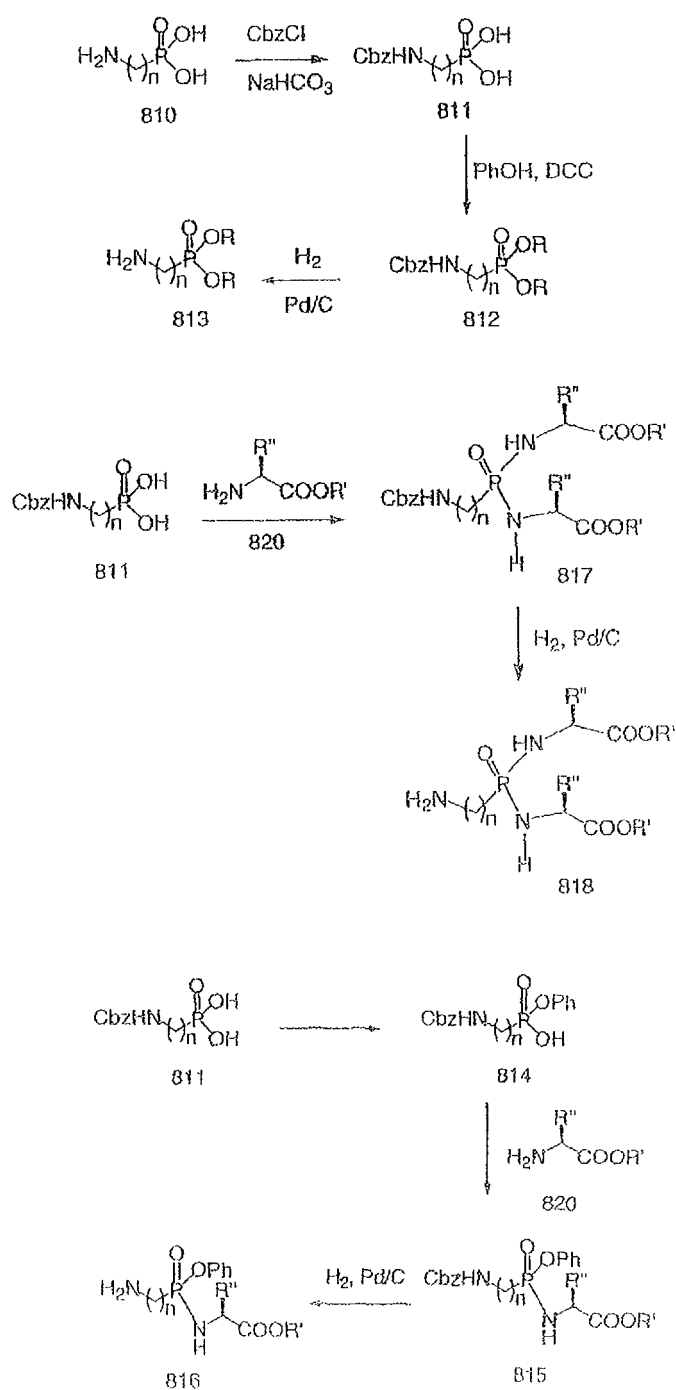


Esquema 4 Ejemplo 4



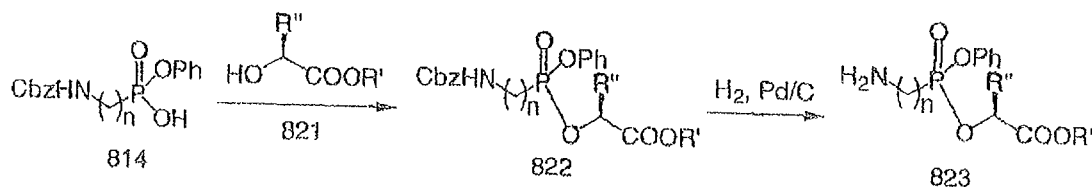
ES 2 290 485 T3

Esquema 1002

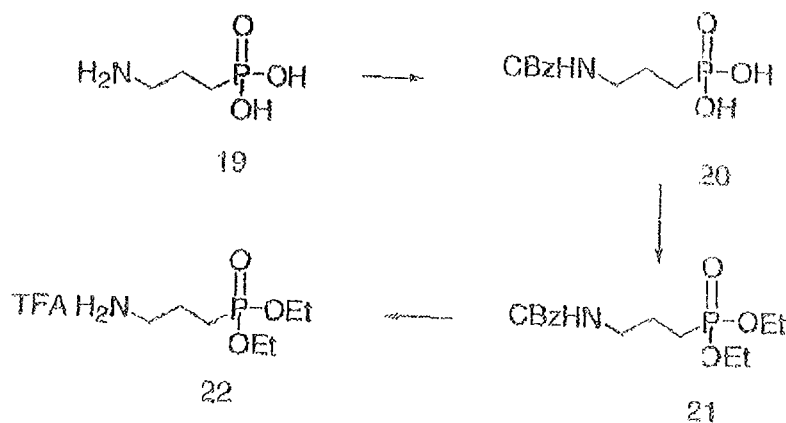


60 Siguiendo los procedimientos similares, el reemplazo de los ésteres de aminoácidos 820 con lactatos 821 (Esquema 1003) proporciona lactatos mono-fosfónicos 823. Los lactatos 823 son intermedios útiles para formar los compuestos de fosfonato de la invención.

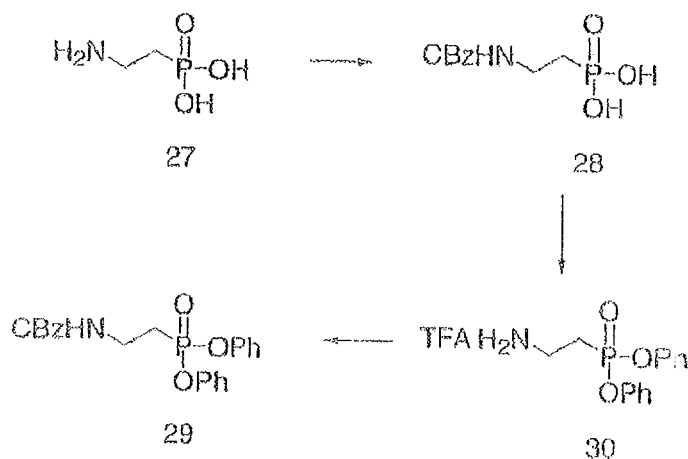
Esquema 1003



Esquema 1004



Esquema 1005



Ejemplo 1

A una solución de ácido 2-aminoetilfosfónico (1,26 g, 10,1 mmol) en NaOH 2N (10,1 mL, 20,2 mmol) se agregó cloroformiato bencilo (1,7 mL, 12,1 mmol). Después de que la mezcla de reacción se agitó para 2 d a temperatura ambiente, la mezcla se dividió entre Et₂O y agua. Se acidificó la fase acuosa con HCl 6N hasta un pH = 2. El sólido incoloro resultante se disolvió en MeOH (75 mL) y se trató con Dowex 50WX8-200 (7 g). Después de que la mezcla se agitó por 30 minutos, se filtró y evaporó bajo presión reducida para dar carbamato 28 (2,37 g, 91%) como un sólido incoloro (Esquema 1005).

A una solución de carbamato 28 (2,35 g, 9,1 mmol) en piridina (40 mL) se agregó fenol (8,53 g, 90,6 mmol) y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (7,47 g, 36,2 mmol). Después de que la mezcla de reacción se calentó hasta 70°C y agitó por 5 h, la mezcla se diluyó con CH₃CN y filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NH₄Cl sat., NaHCO₃ sat., y salmuera, luego se secó sobre Na₂SO₄, filtró y evaporó bajo

ES 2 290 485 T3

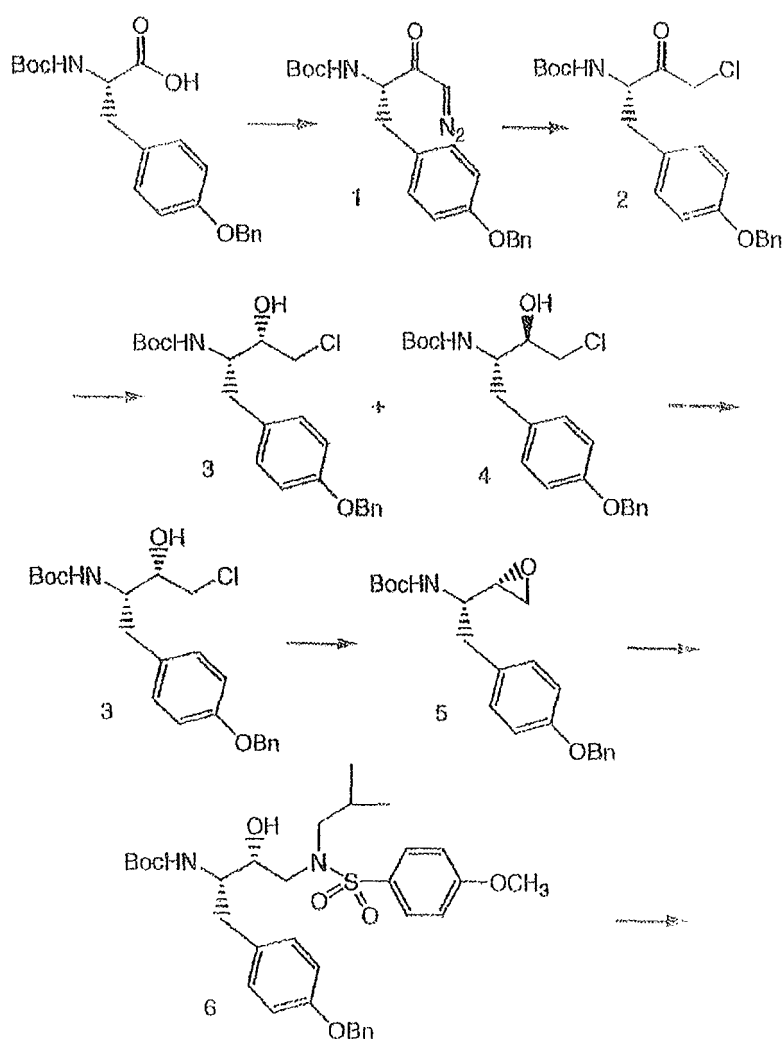
presión reducida. El producto en bruto se cromatografió sobre gel de sílice dos veces (elución 40-60% EtOAc/hexano) para dar fosfonato 29 (2,13 g, 57%) como un sólido incoloro.

A una solución de fosfonato 29 (262 mg, 0,637 mmol) en iPrOH (5 ML) se agregó TFA (0,05 mL, 0,637 mmol) y 10% pD/C (26 mg). Después de que la mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (globo) por 1 h, la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se evaporó bajo presión reducida para dar amina 30 (249 mg, 100%) como un aceite incoloro (Esquema 1005).

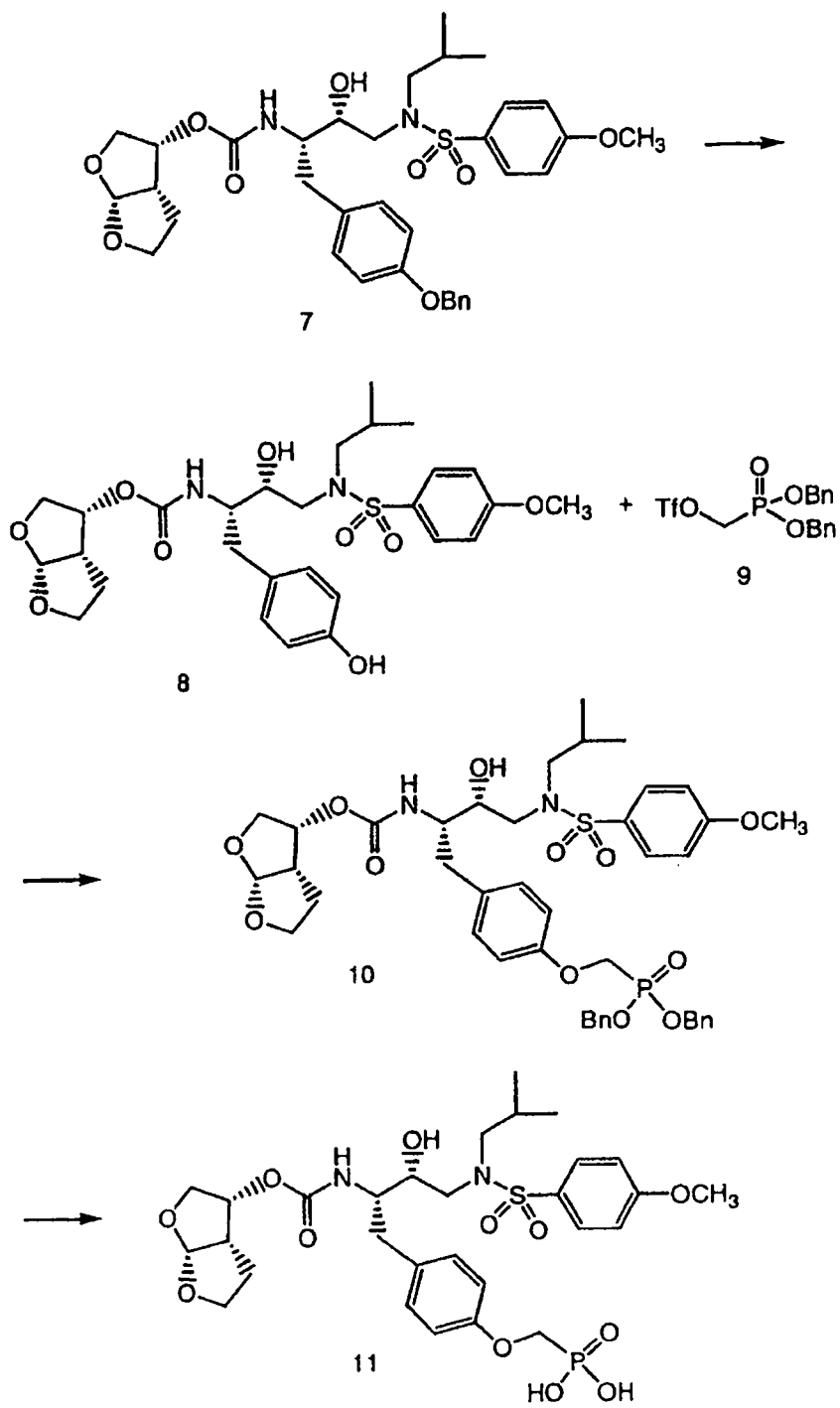
Esquema Sección A

Los procedimientos ejemplares de preparación de los compuestos de la invención se muestran en Esquemas 1-7 a continuación. Una descripción detallada de los procedimientos se encuentra en la sección Experimental a continuación.

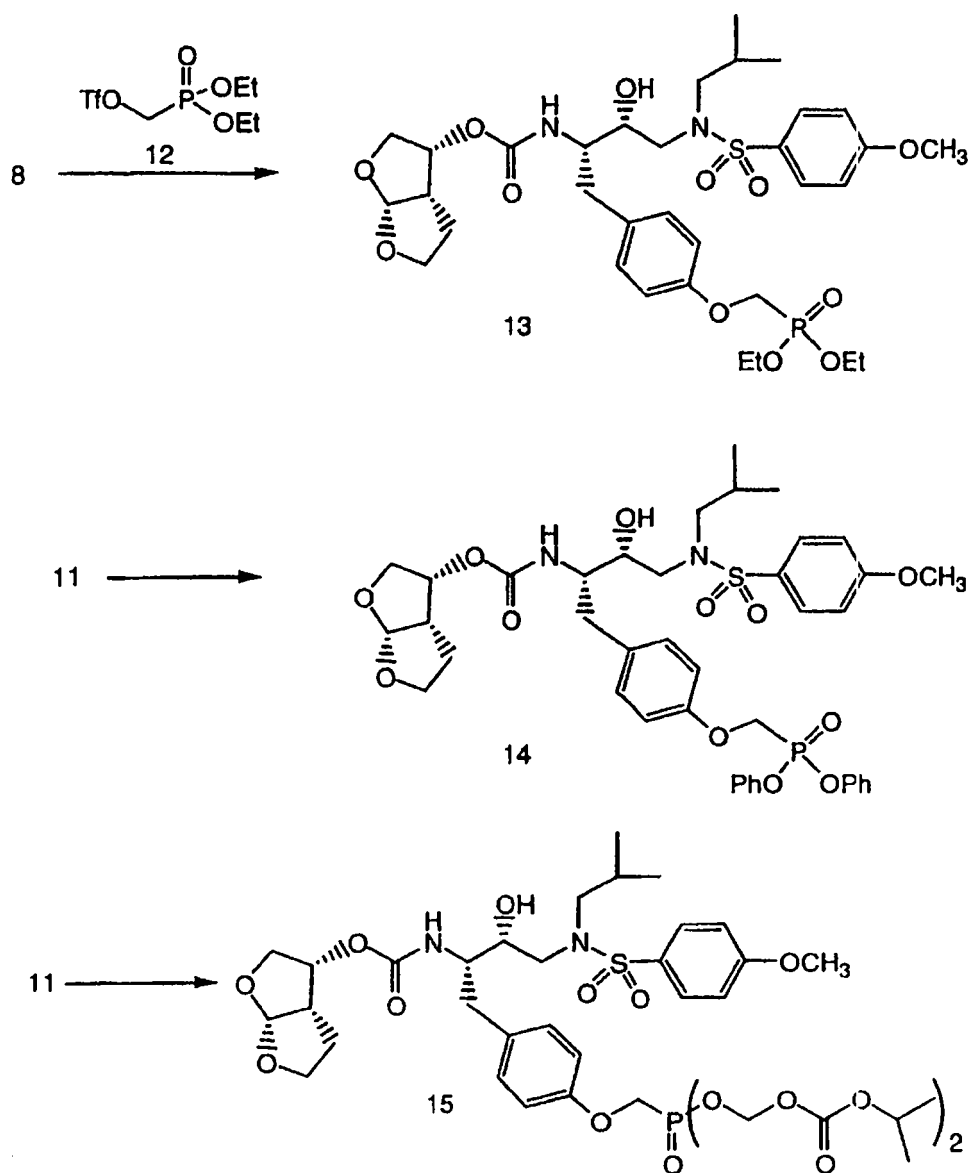
Esquema 1



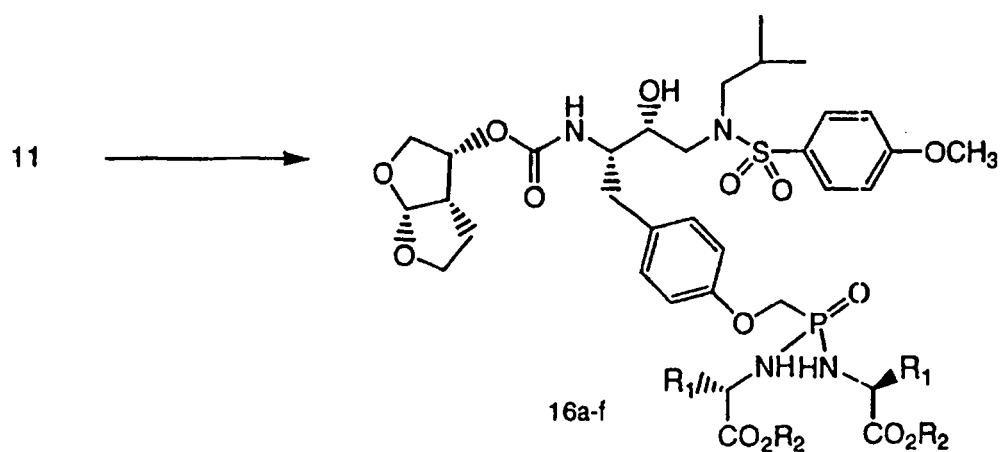
Esquema 2



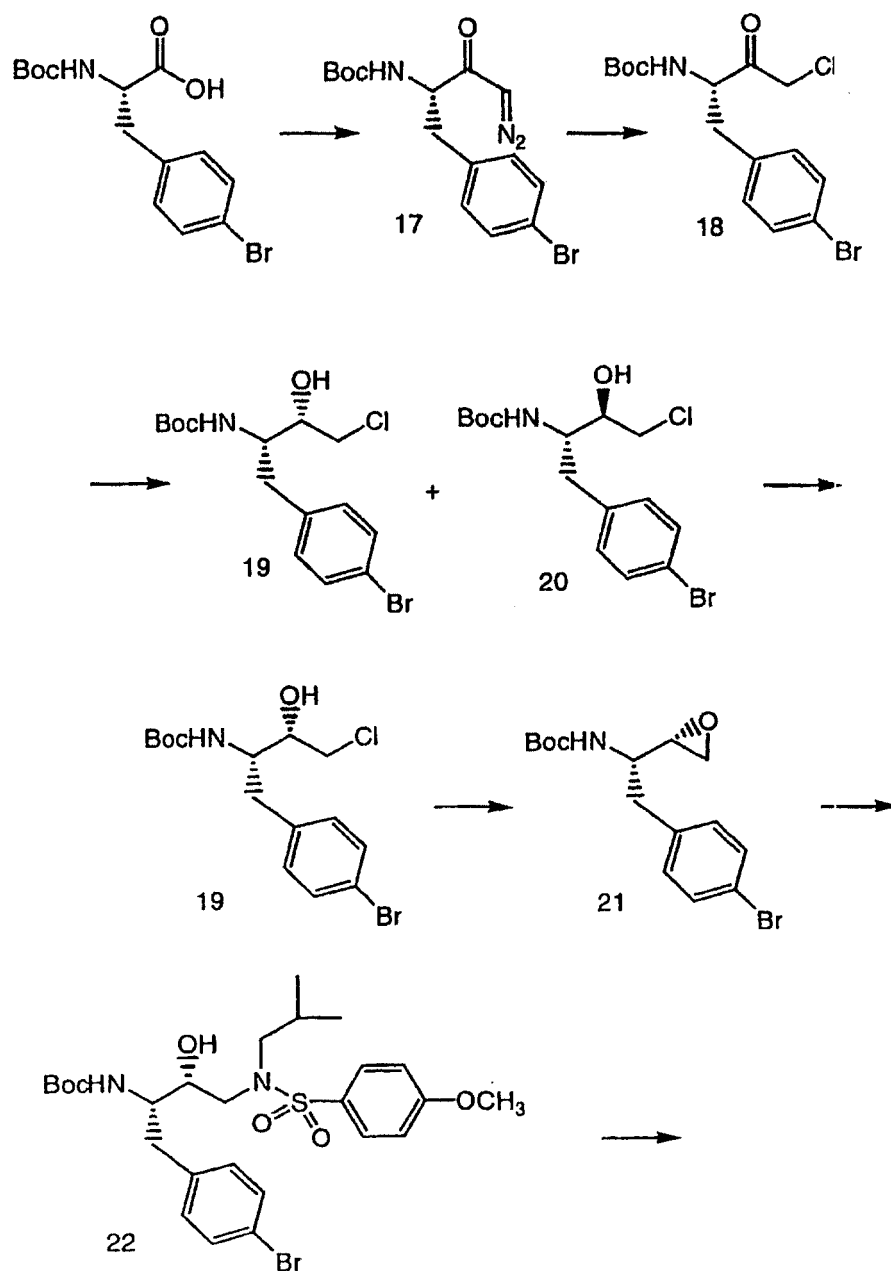
Esquema 3



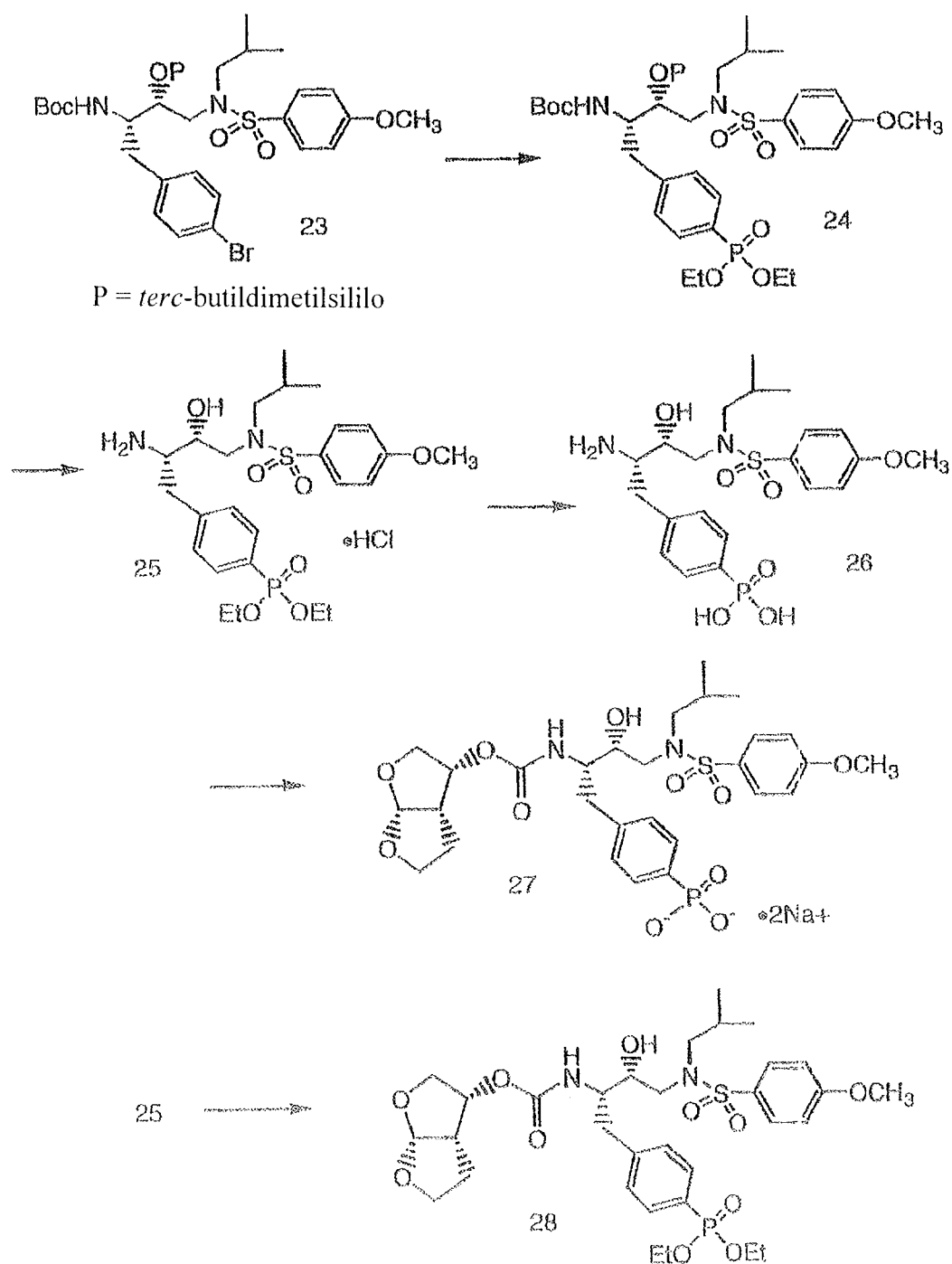
Esquema 4

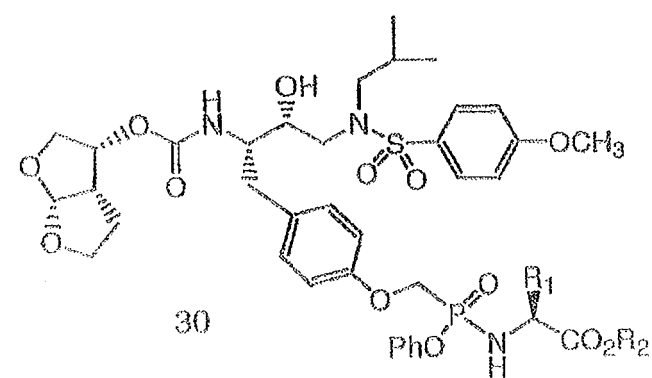
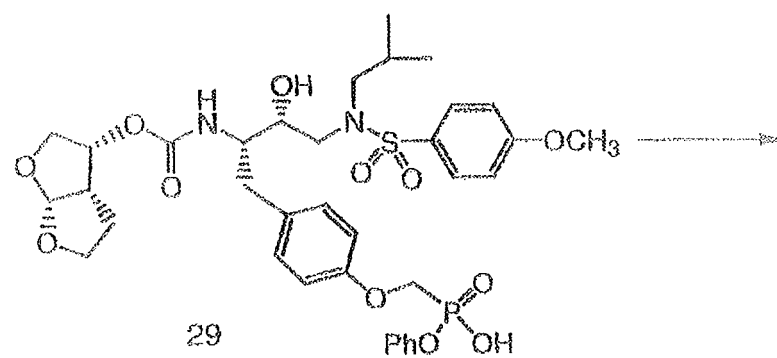
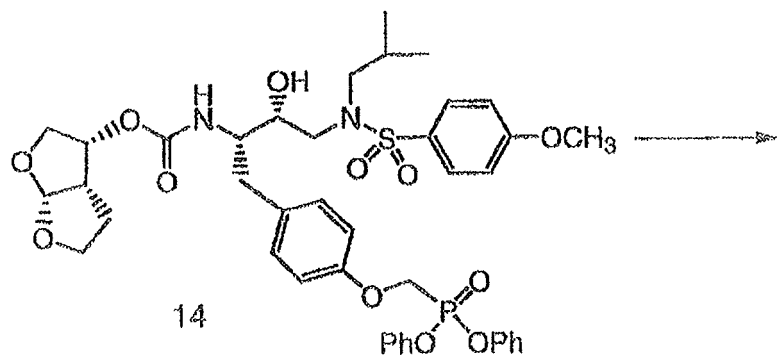


Esquema 5



Esquema 6

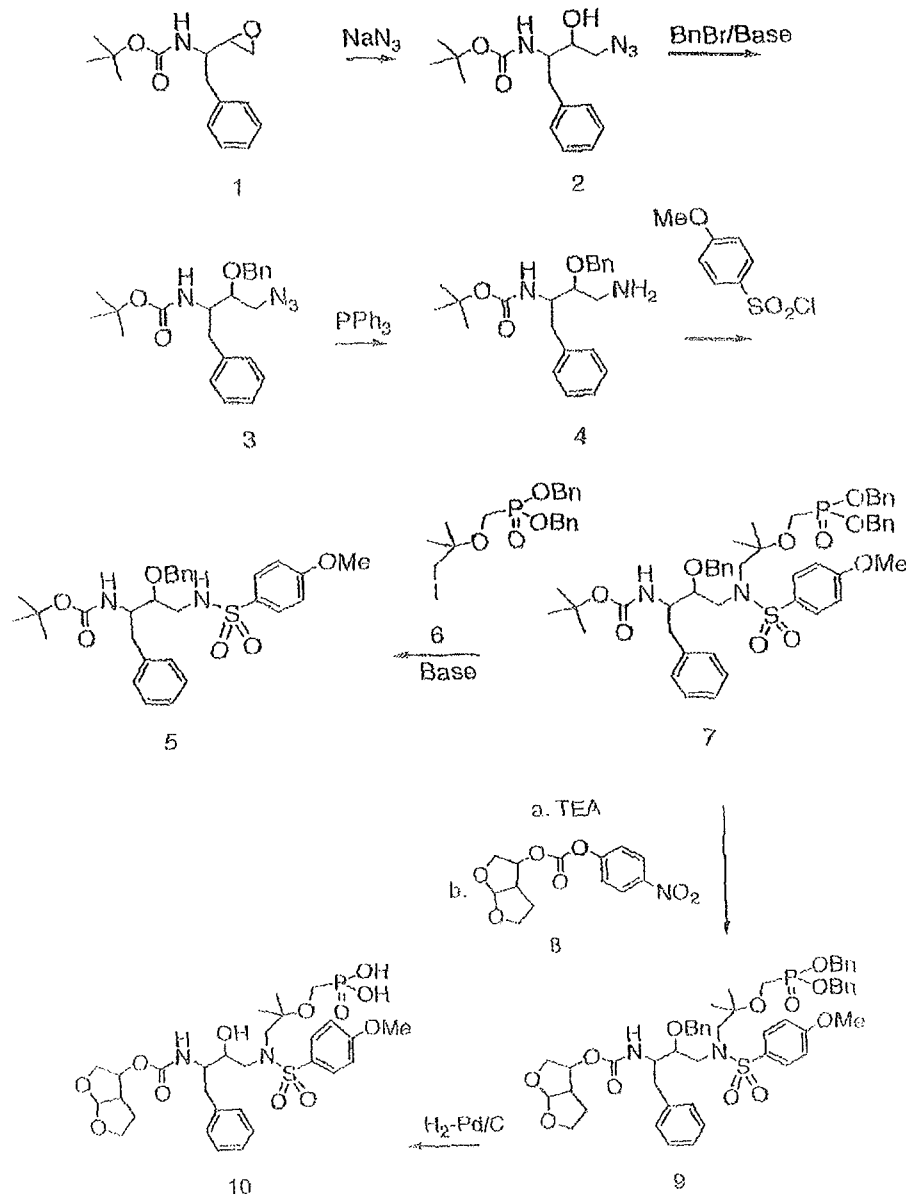




Esquema Sección B

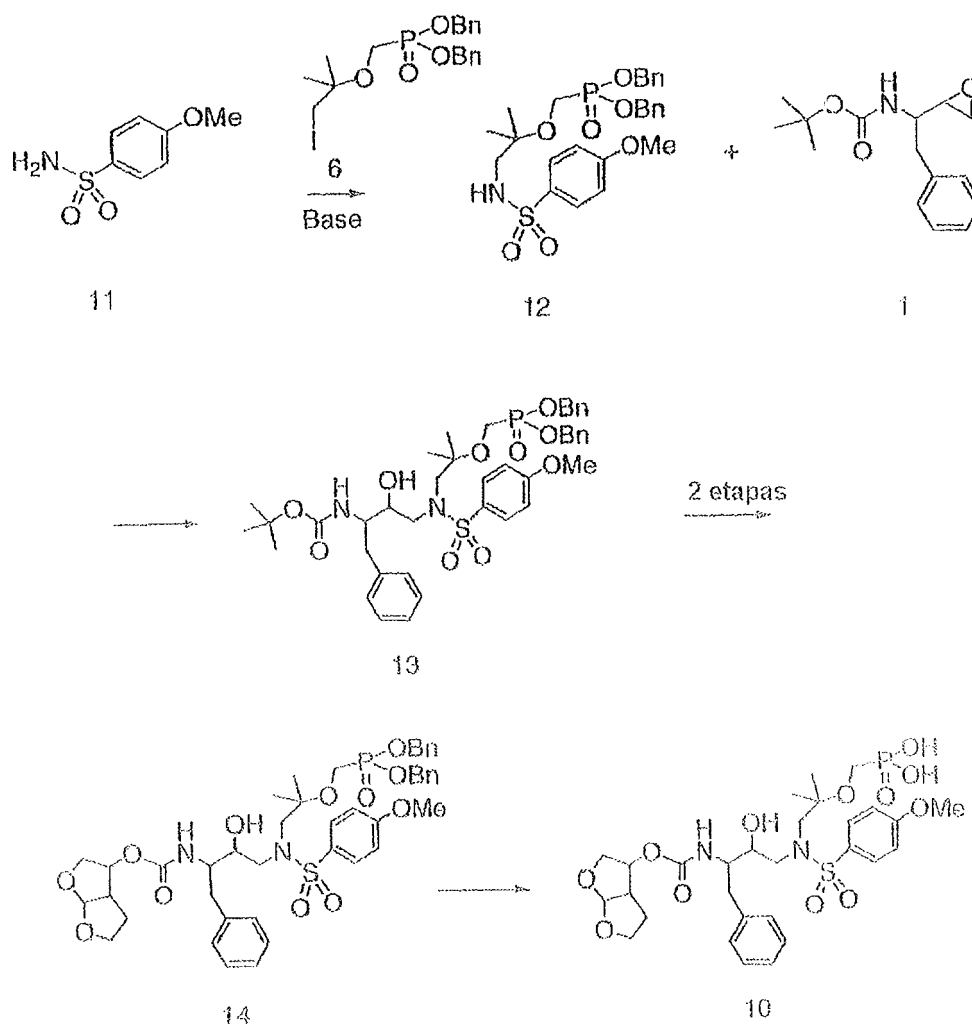
Los procedimientos alternativos ejemplares de preparación de los compuestos de la invención se muestran en Esquemas 101-113 a continuación.

Esquema 101



El tratamiento del epóxido 1 comercialmente disponible con azida de sodio (Bioorg. & Med. Chem. Lett., 5, 459, 1995) prepara el intermedio de azida 2. El hidroxilo libre se convierte a éter de bencilo 3 por tratamiento con bromuro de bencilo en presencia de base tal como carbonato de potasio. El compuesto 4 se logra por la reducción del grupo azida con trifetil fosfina, como se describe en la publicación Bioorg. & Med., Chem. Lett., 7, 1847, 1997. La conversión del grupo amino a su derivado de sulfonamida 5 se logra por tratamiento de la amina con cantidades estequiométricas de cloruro de sulfonilo. La alquilación regioselectiva se lleva a cabo (como se muestra en el artículo J. Med. Chem., 40, 2525, 1997) sobre el nitrógeno de sulfonamida al usar el yoduro 6 (J. Med. Chem., 35, 2958, 1992) para obtener el compuesto 7. Con la desprotección catalizada con TFA del grupo BOC seguido por la reacción con carbonato de bisfuranilo 8 (para un acoplamiento similar ver, J. Med. Chem., 39, 3278, 1996) prepara el compuesto 9. La desprotección final de los grupos protectores por hidrogenólisis catalítica da como resultado el compuesto 10.

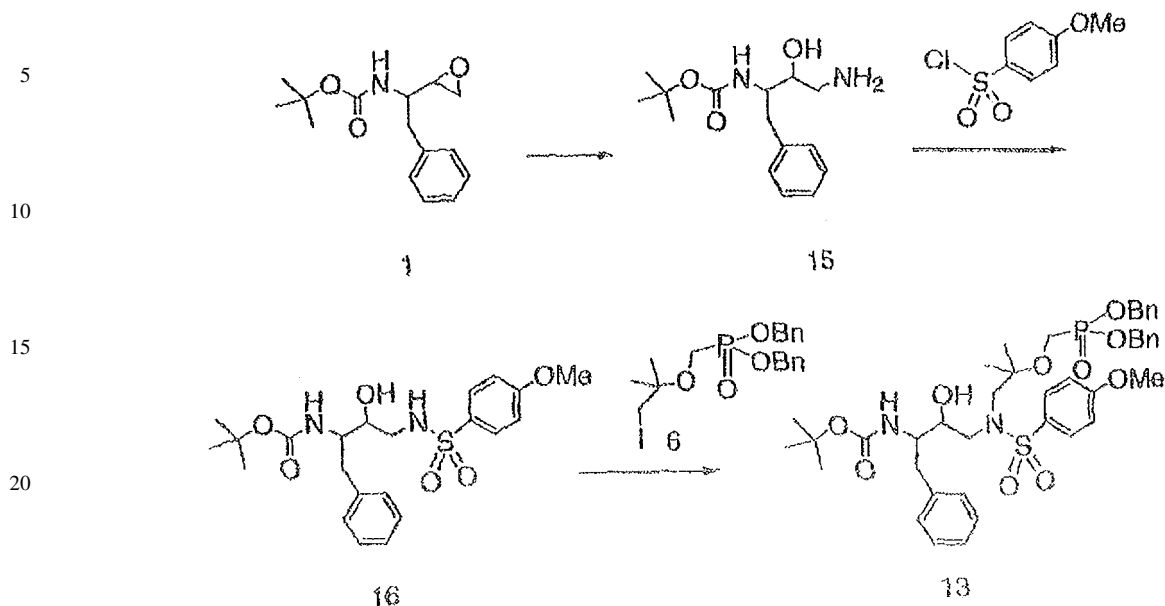
Esquema 102



La sulfonamida 11 se alquila fácilmente con el yoduro 6 (J. Med. Chem., 35, 2958, 1992) para obtener el intermedio 12. La apertura regioselectiva de epóxido (JP-9124630) del epóxido 1 con 12 prepara el intermedio 13. La desprotección del grupo BOC seguida por el tratamiento de carbonato de bisfuranilo 8, produce el intermedio 14 el cual se somete a hidrogenación para preparar el compuesto 10.

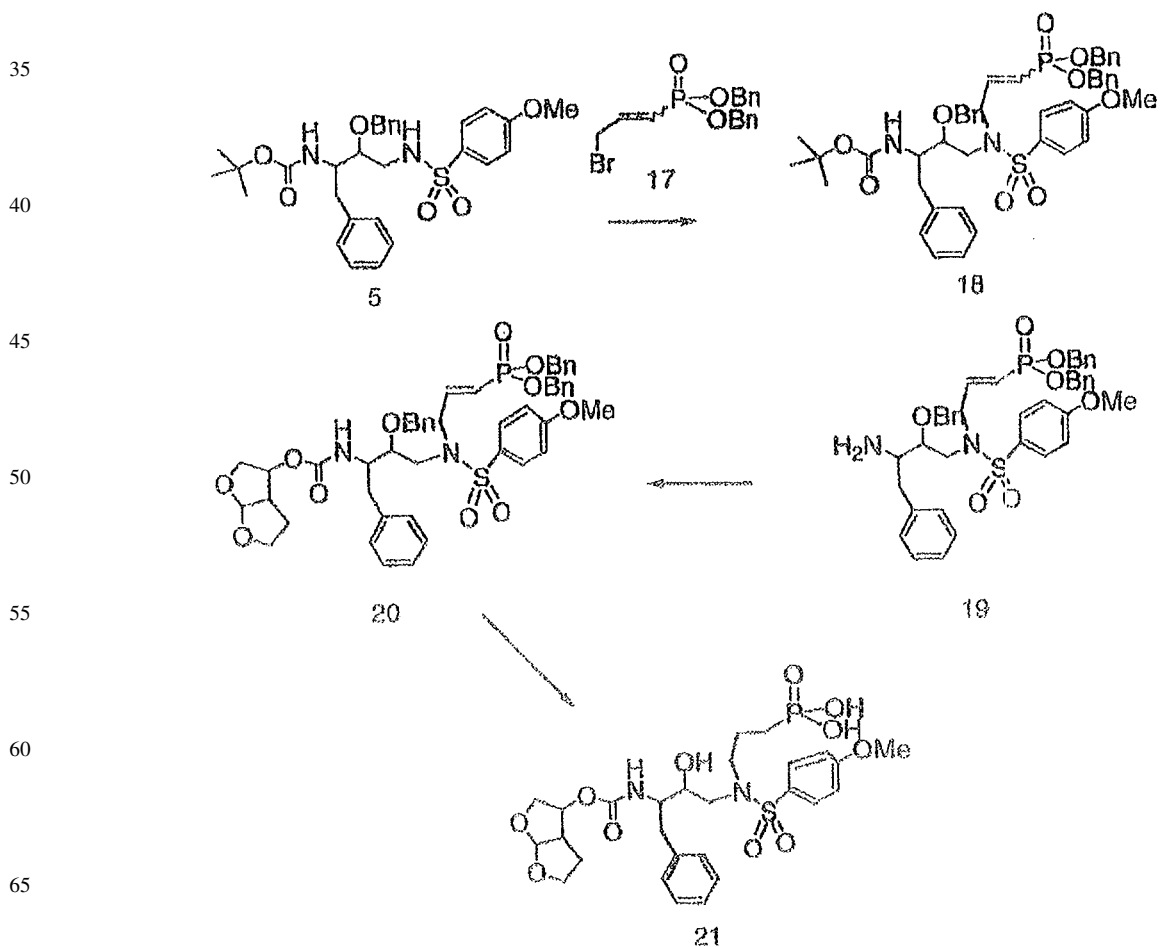
ES 2 290 485 T3

Esquema 103



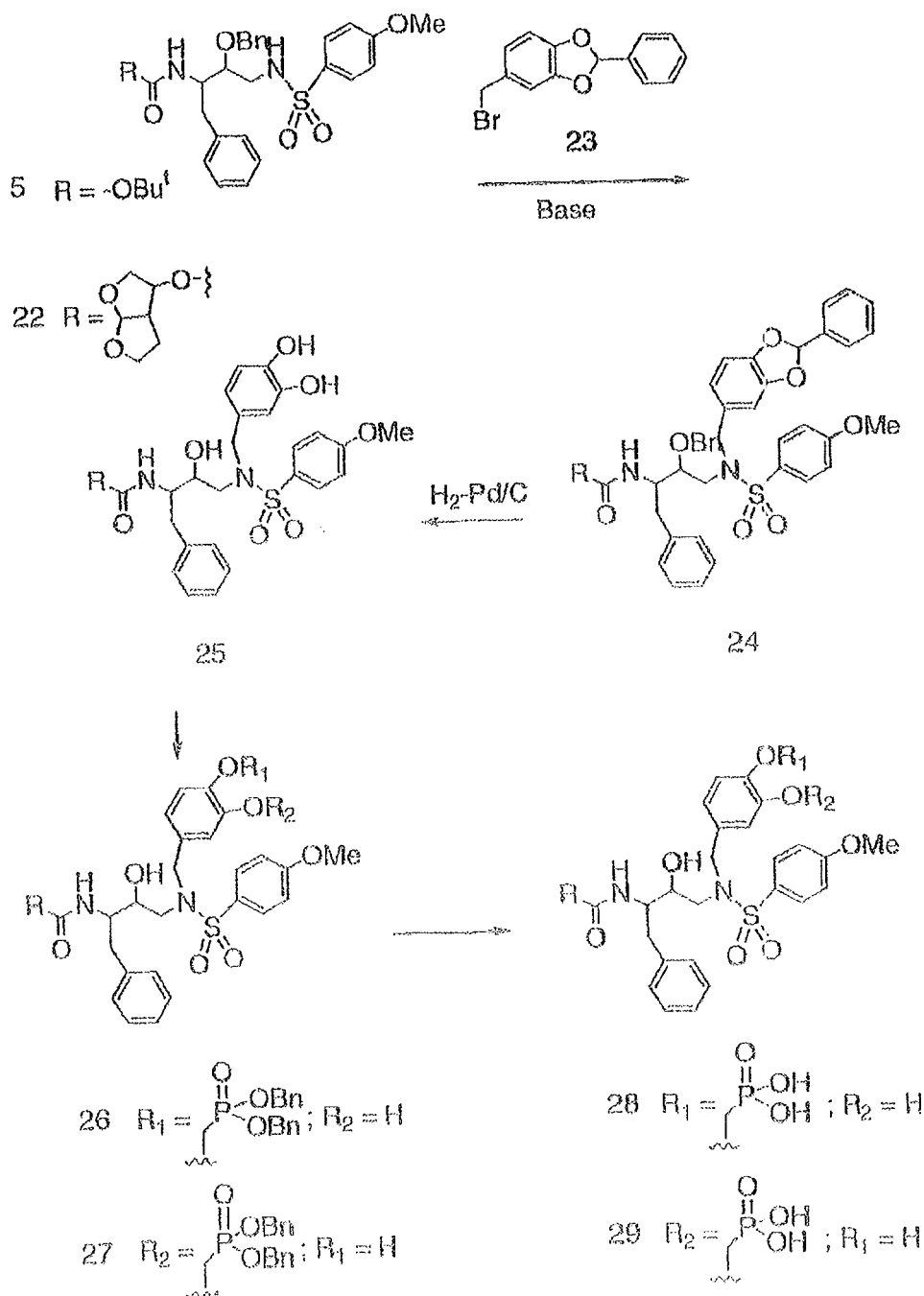
El epóxido 1 se convierte al derivado de aminohidroxilo 15 al usar el procedimiento conocido (J. Med. Chem., 37, 1758, 1994). La sulfonilación de 15 al usar cloruro de benceno sulfonilo, resulta el compuesto 16. La instalación de la cadena lateral para obtener el intermedio 13 se logra por alquilación de nitrógeno de sulfonamida con yoduro 6. el intermedio 13 se convierte al compuesto 10 al usar la misma secuencia como se muestra en el esquema 102.

Esquema 104



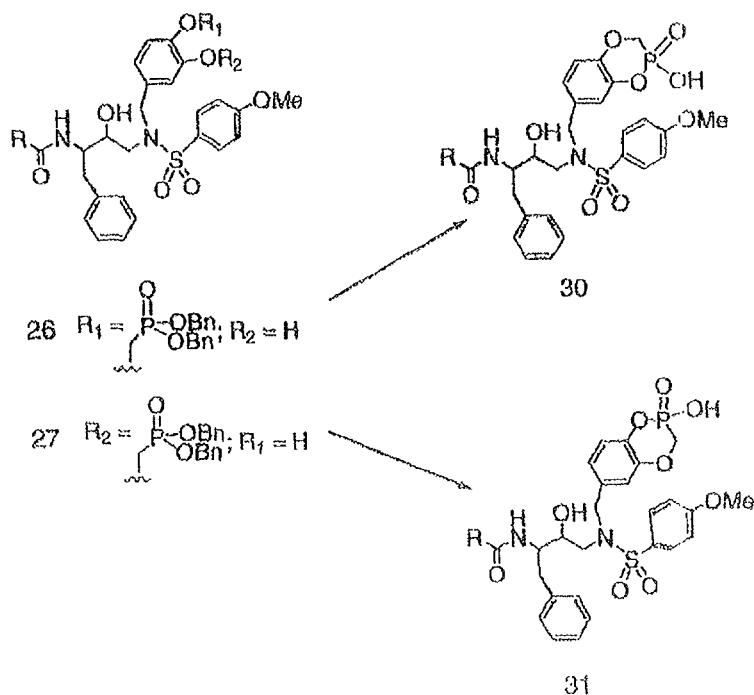
La sulfonamida 5 se alquila bajo condiciones básicas al usar el bromuro de alilo 17 (Chem. Pharm. Bull., 30, 111, 1982) para obtener el intermedio 18. Una transformación similar se reporta en la literatura (J. Med. Chem., 40, 2525, 1997). La hidrólisis del grupo BOC con TFA y acilación de la amina resultante 19 con carbonato de bisfuranilo 8 produce el compuesto 20. La hidrogenación al usar catálisis con Pd/C bajo atmósfera de hidrógeno, resulta el ácido fosfónico 21.

Esquema 105



ES 2 290 485 T3

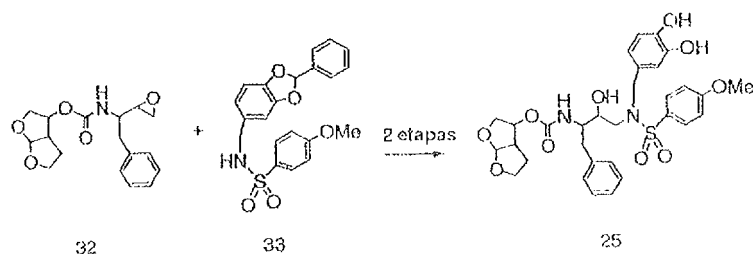
Esquema 105 (continuación)



La sulfamida 5 se convierte a 22 por medio de hidrólisis del grupo BOC con TFA y acilación con carbonato de bis-furanilo 8. La sulfonamida 22 se alquila con el bromuro 23 (J. Med. Chem., 40, 2525, 1997) para obtener el compuesto 24, el cual con la hidrogenólisis da el catecol 25. La alquilación de los grupos fenólicos al usar dibencilhidroximetil-fosfonato (J. Org. Chem., 53, 3457, 1988) produce compuestos regioisoméricos 26 y 27. Estos compuestos 26 y 27 se hidrogenan para obtener los ácidos fosfónicos 28 y 29, respectivamente. Los ácidos fosfónicos cíclicos individuales 30 y 31 se obtienen bajo condiciones básicas (como NaH) (US 5886179) seguido por hidrogenólisis de los derivados de dibencil éster 26 y 27.

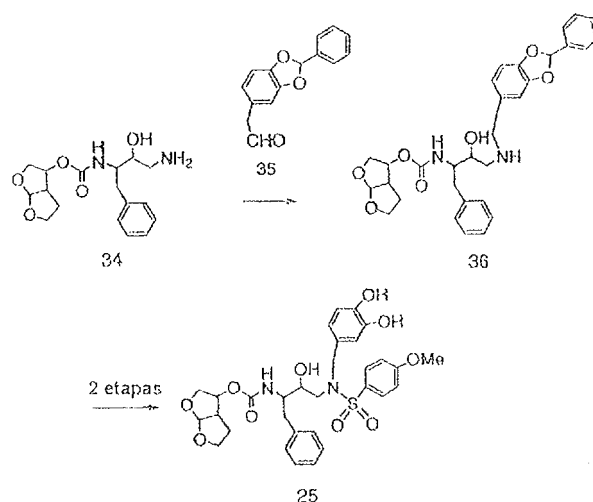
Esquema 106

En esta vía, el compuesto 25 se obtiene al efectuar una reacción entre el epóxido 32 y la sulfonamida 33 al usar las condiciones descritas en la patente japonesa N°. 9124630.



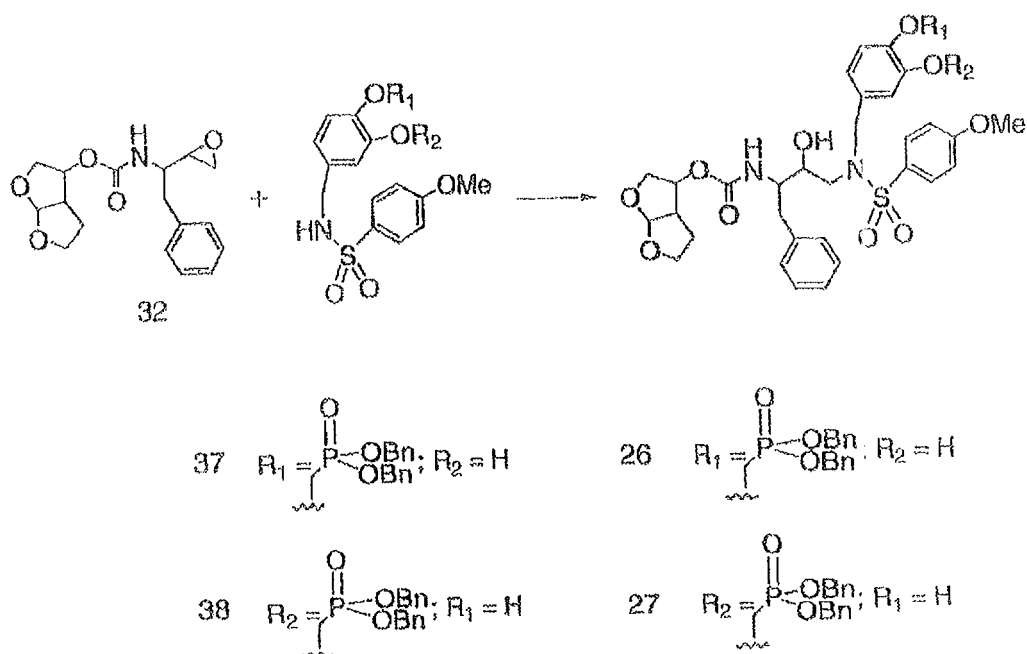
Epóxido 32 y sulfonamida 33 se sintetizan utilizando una metodología similar delineada en la misma patente.

Esquema 107



El compuesto 34 se obtiene a partir de 32 al usar una secuencia similar detallada en J. Med. Chem., 37, 1758, 1994. La aminación reductora (para transformación similar ver el documento WO 00/47551) del compuesto 34 con aldehído 35 prepara el intermedio 36 el cual se convierte al compuesto 25 por sulfonilación seguida por hidrogenación.

Esquema 108

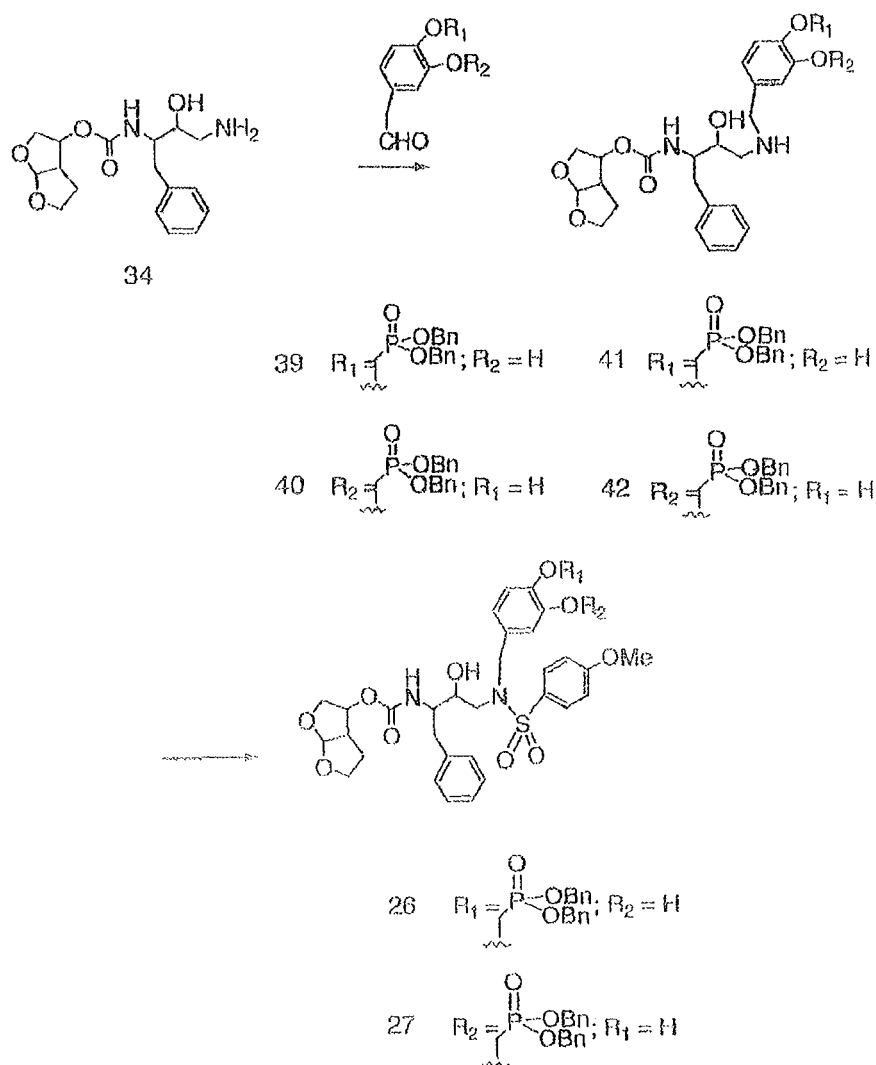


El tratamiento de epóxido 32 con sulfonamidas 37 y/o 38 bajo condiciones, se describe en la patente Japonesa N°. 9124630 que prepara a 26 y 27.

ES 2 290 485 T3

Esquema 109

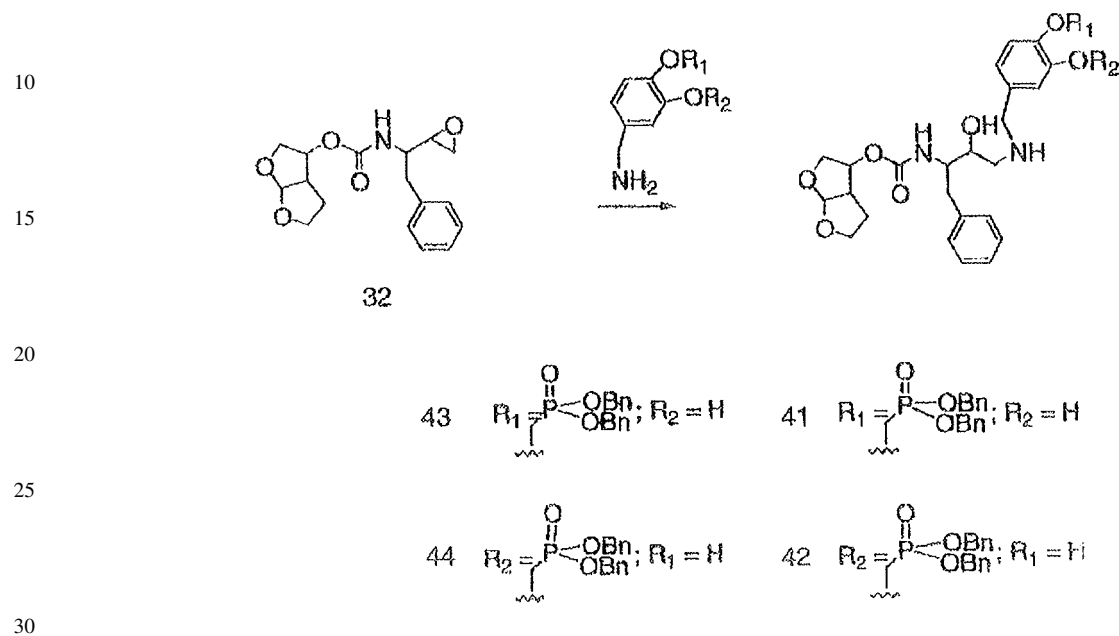
La aminación reductora del intermedio de aminohidroxilo 34 con los aldehídos 39 a 40 como se describe en la patente WO 00/47551, produce 41 y 42 los cuales se someten a una sulfonilación uniforme para dar 26 y 27.



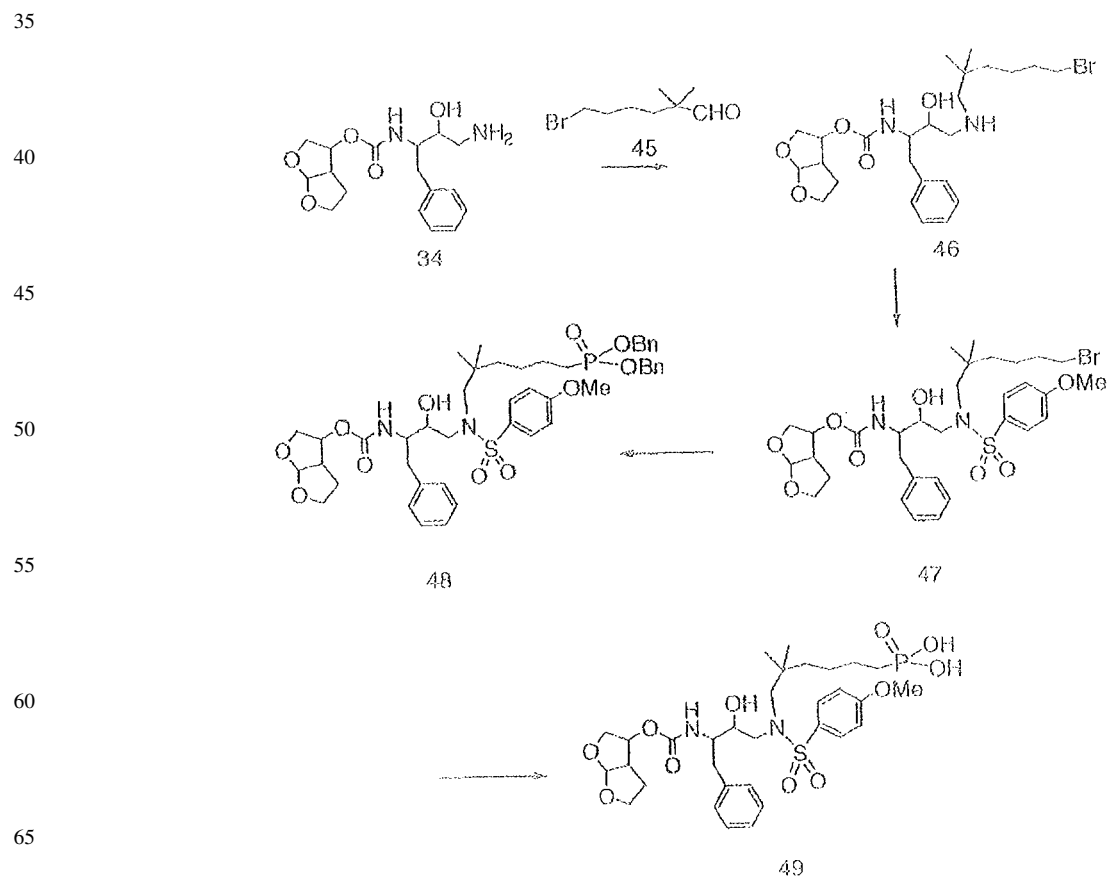
Esquema 110

En un procedimiento alternativo, en donde el epóxido 32 se abre con bencil aminas 43 y 44 bajo condiciones antes descritas prepara 41 y 42, respectivamente. Transformaciones similares se documentaron en la patente japonesa N°.

5 9124630.



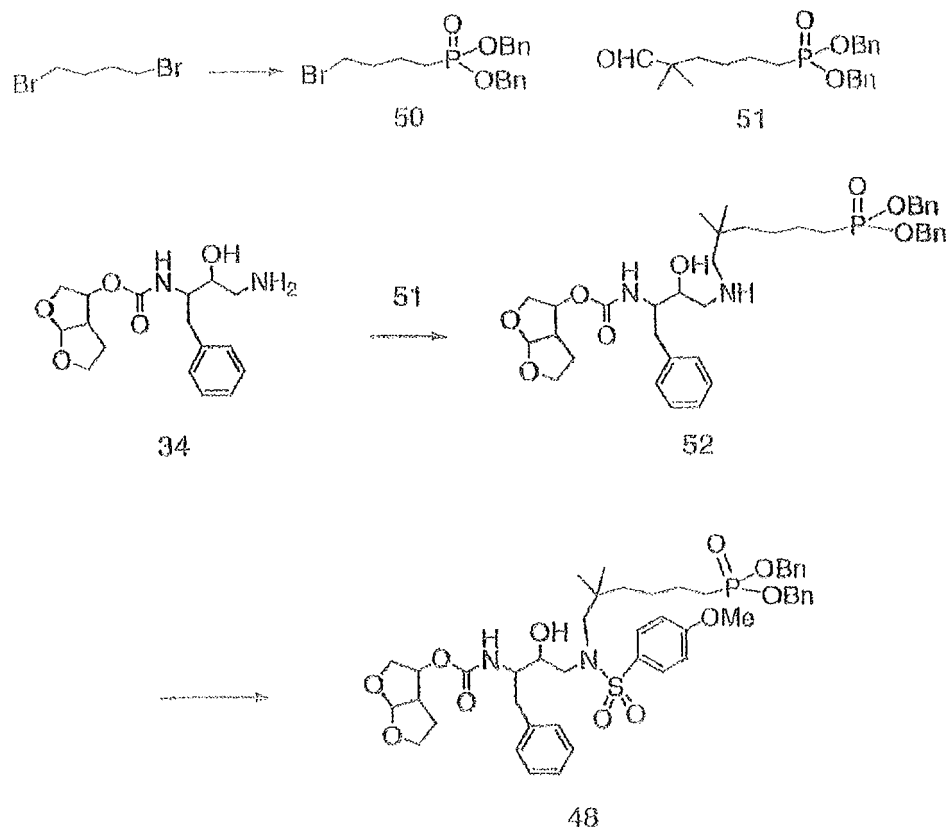
Esquema 111



ES 2 290 485 T3

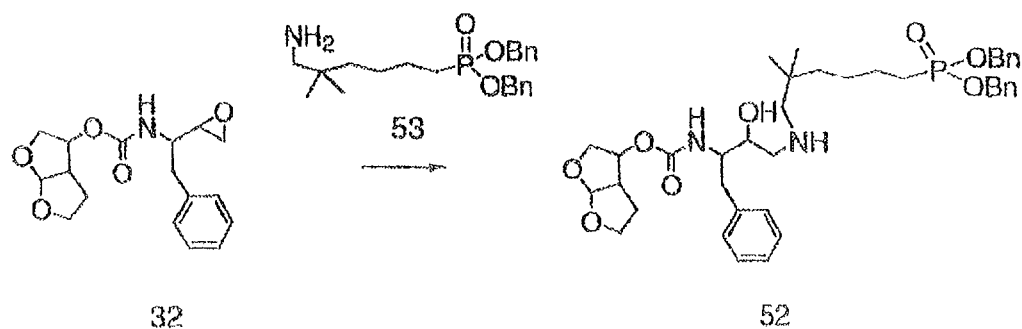
La aminación reductora del bromoaldehído 45 (J. Organomet. Chem., FR; 122, 123, 1976) con la amina 34 da 46 el cual luego se comete a sulfonilación para preparar 47. El bromoderivado 47 se convierte al fosfonato 48 bajo condiciones de reacción de Michaelis-Arbuzov (Bioorg. Med. Chem. Lett., 9, 3069, 1999). La hidrogenación final de 48 entrega el ácido fosfónico 49.

Esquema 112



El intermedio 48 también se obtiene como se muestra en el esquema 112. La aminación reductora del aldehído 52 con la amina 34 ofrece el fosfonato 52 y la sulfonilación de este intermedio prepara 48.

Esquema 113

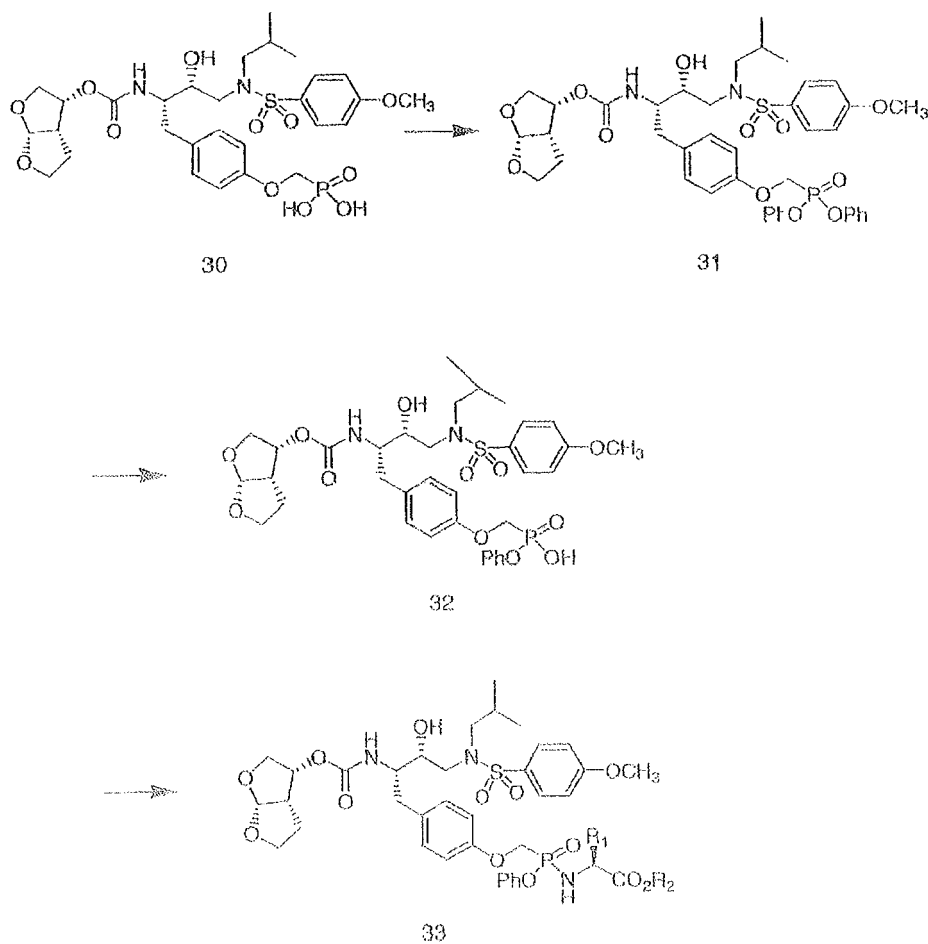


Alternativamente, el compuesto 52 se obtiene a partir del epóxido 32 por una reacción de apertura de anillo con el aminofosfonato 53 (Esquema 113).

Esquema Sección C

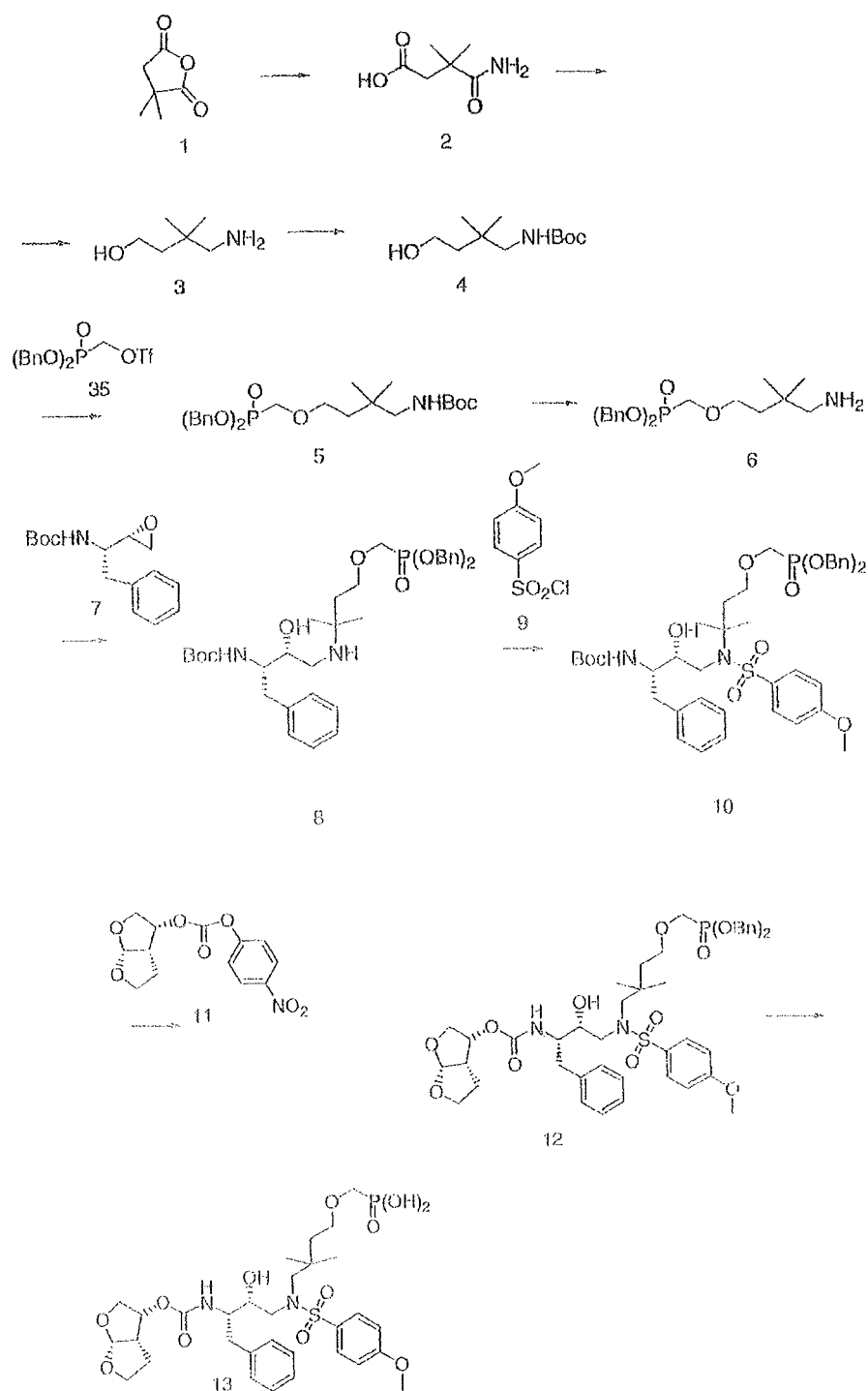
El esquema 9 se describe en los Ejemplos.

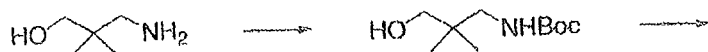
Esquema 9



Esquema Sección D

Los siguientes esquemas se describen en los ejemplos.





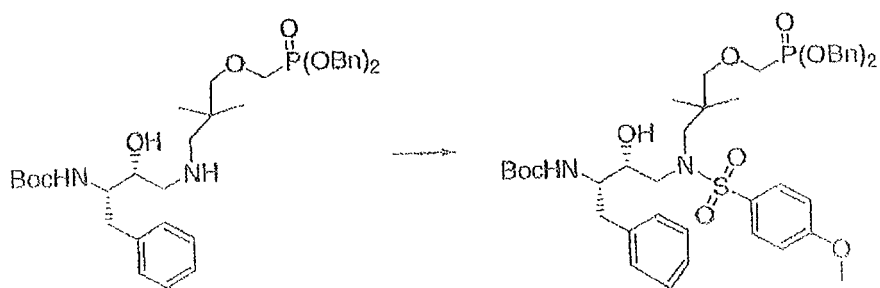
14

15



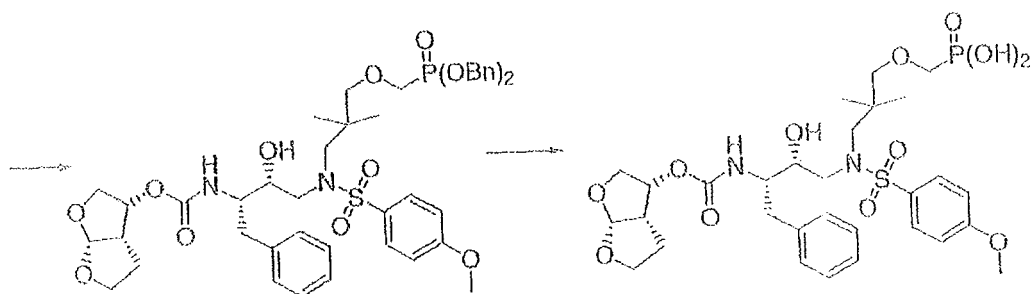
16

17



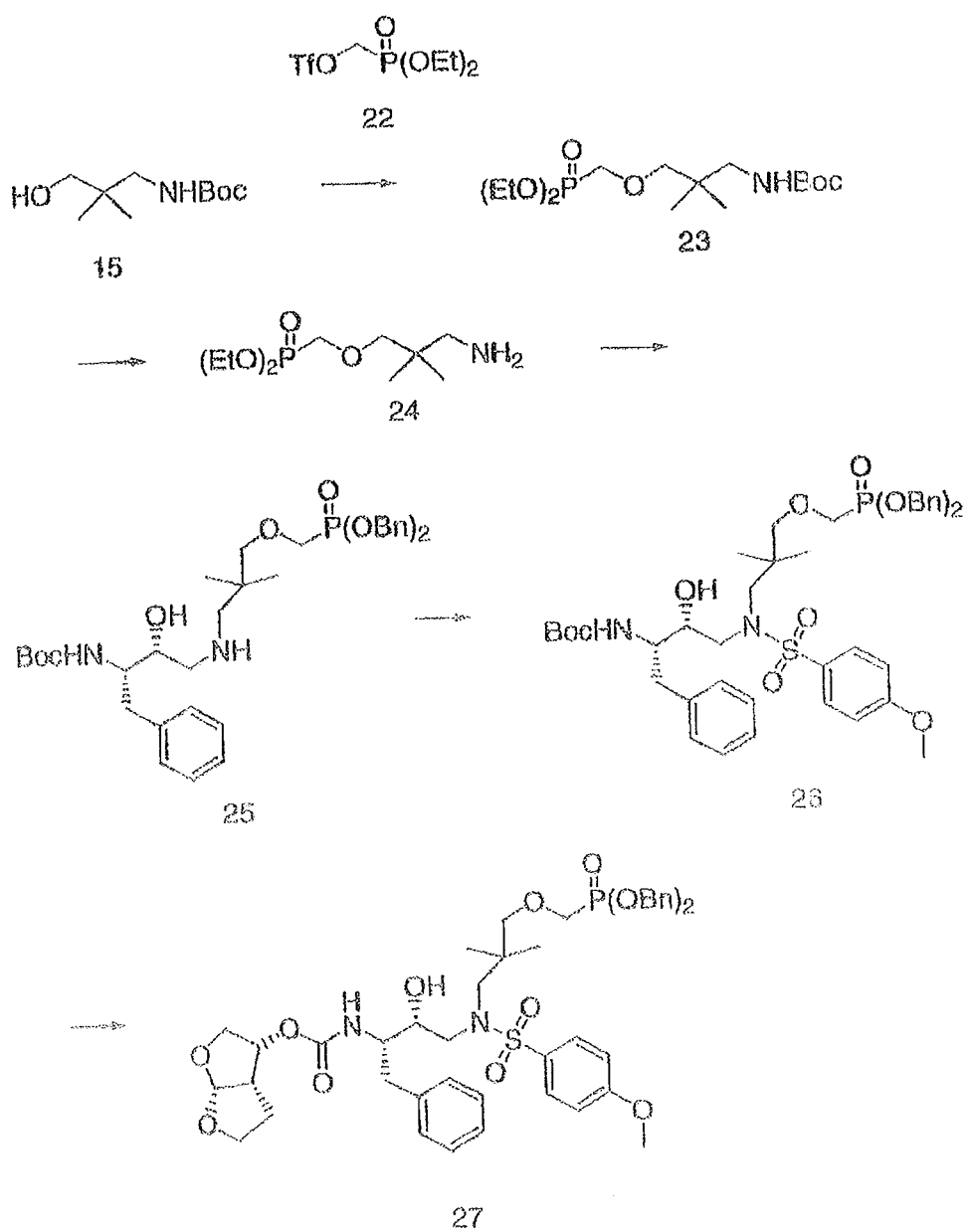
18

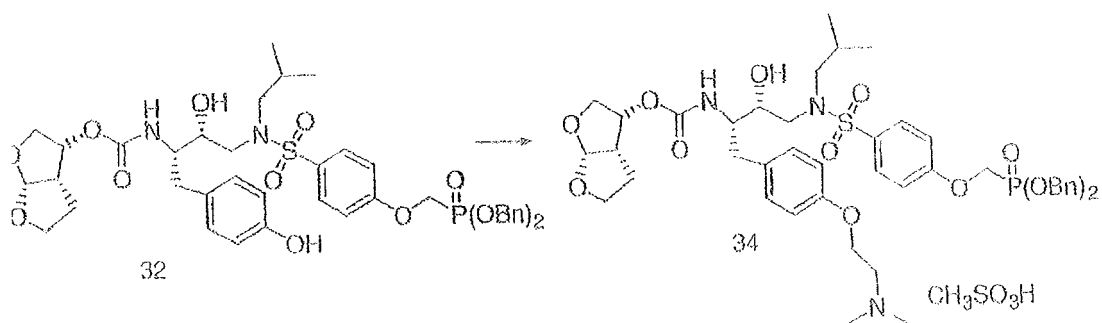
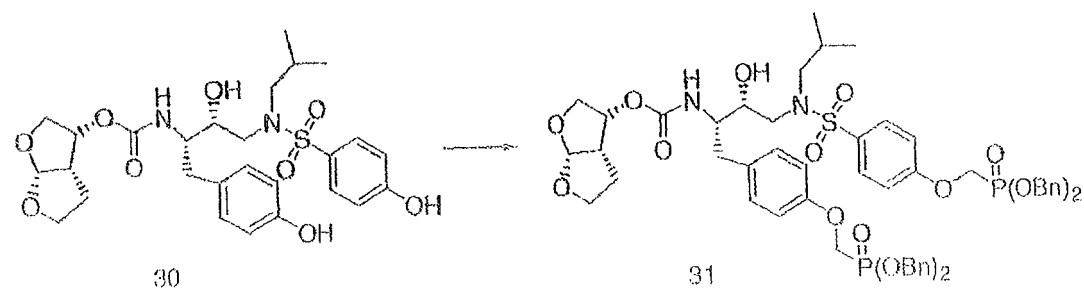
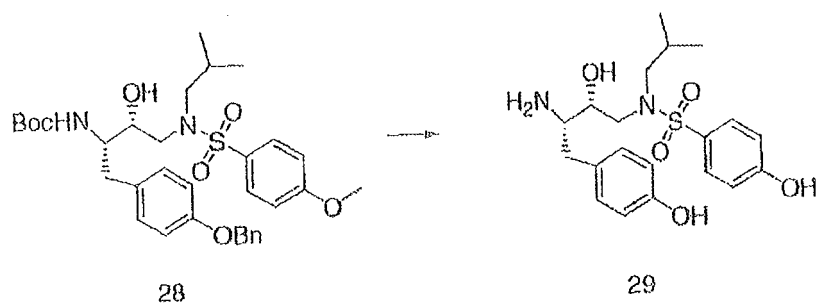
19



20

21

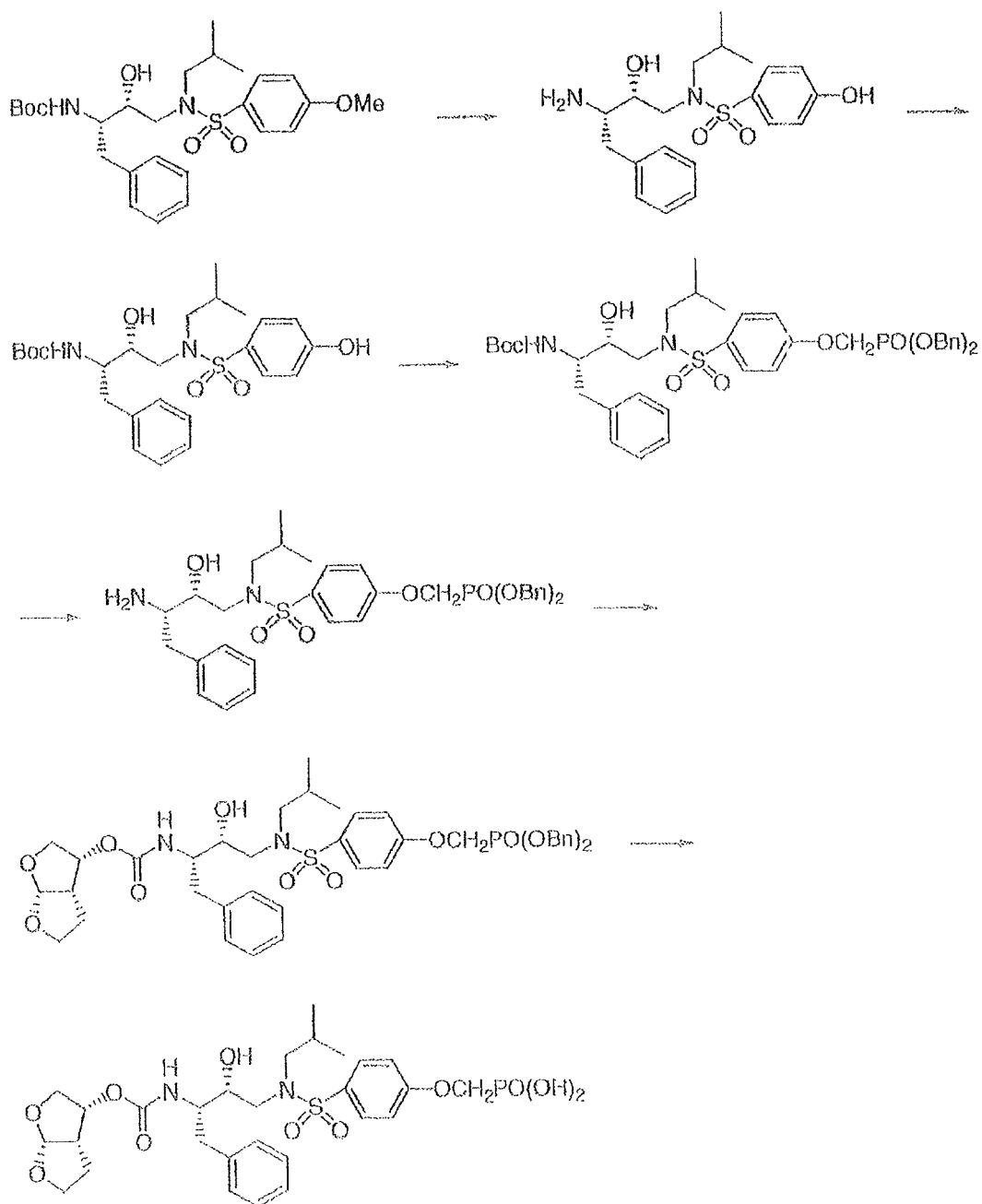




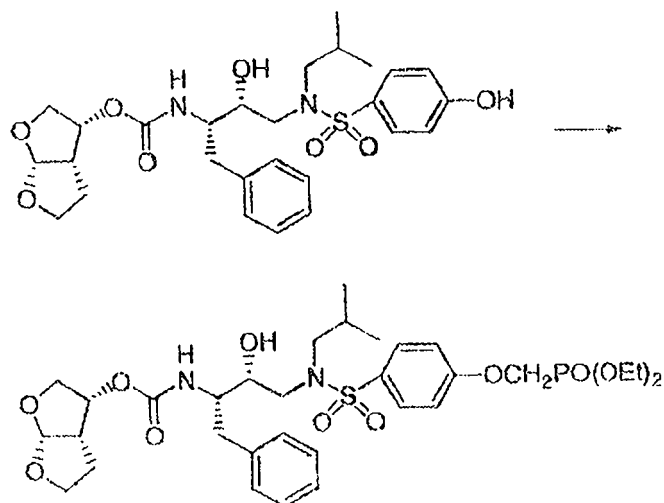
Esquema Sección E

Los esquemas 1-3 se describen en los ejemplos.

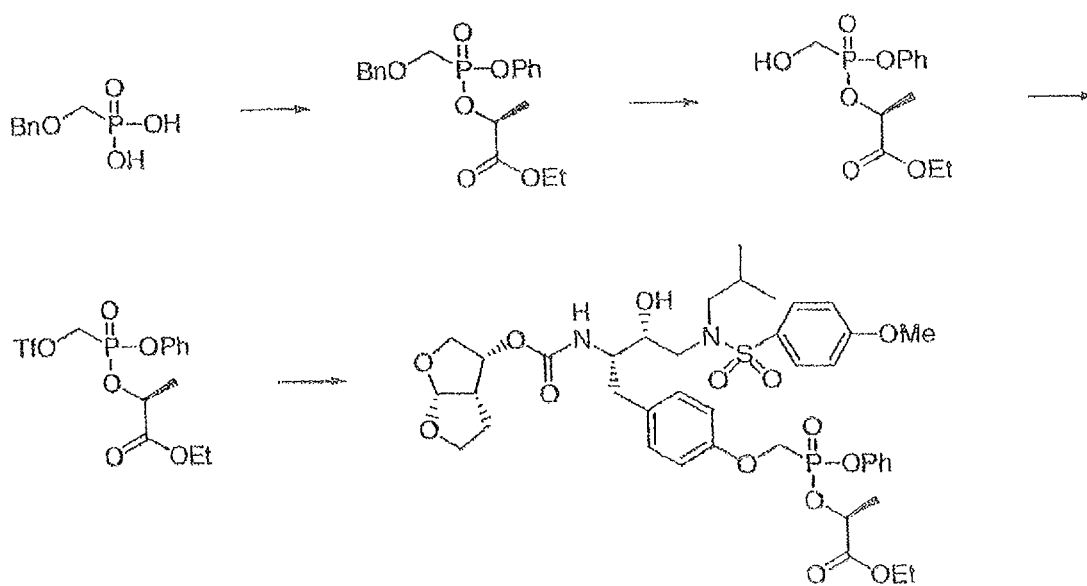
Esquema 1



Esquema 2



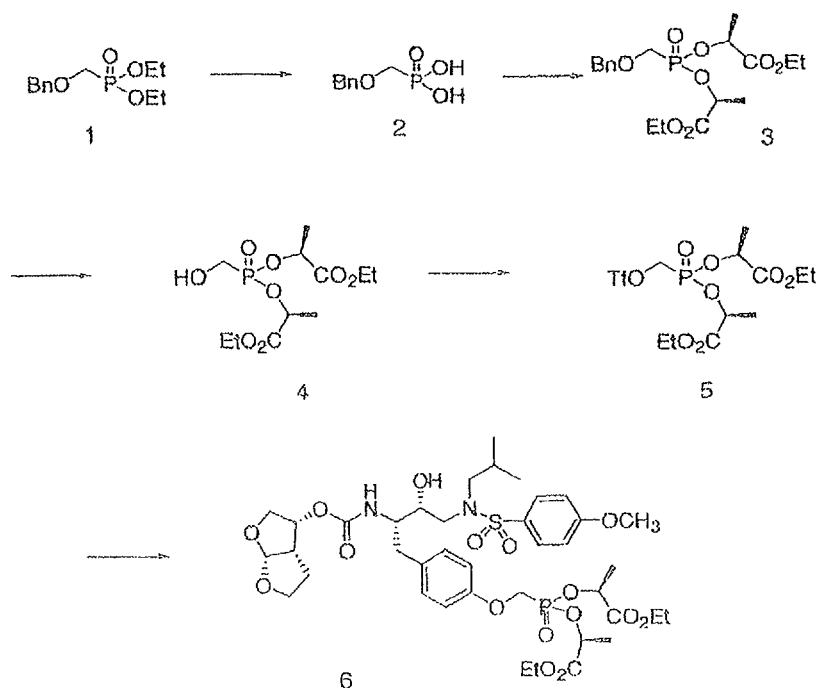
Esquema 3



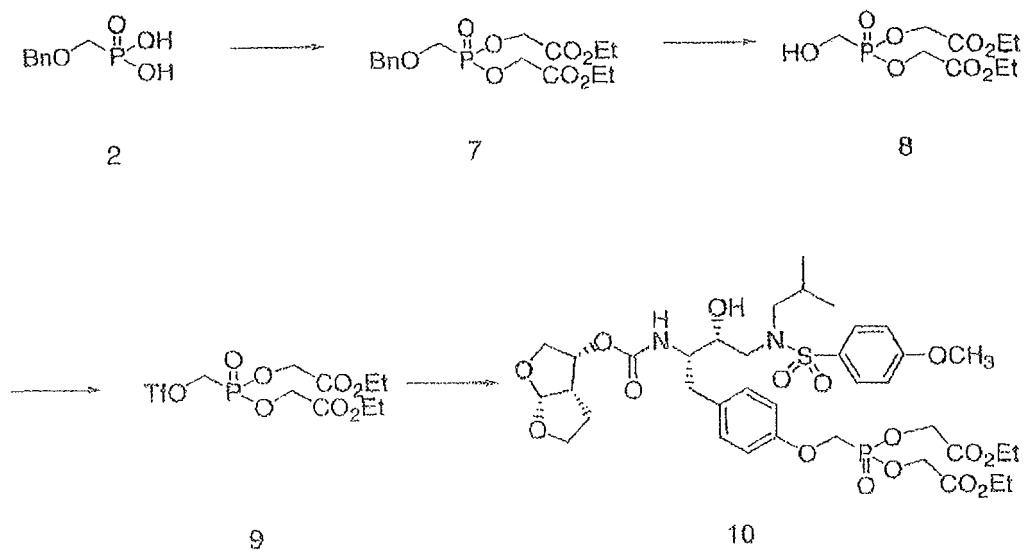
Esquema Sección F

Los esquemas 1-5 se describen en los ejemplos.

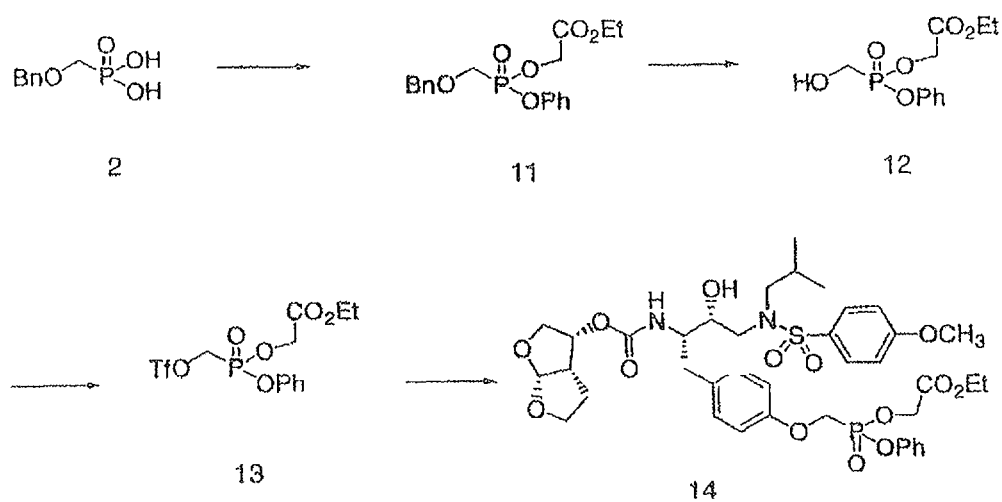
Esquema 1



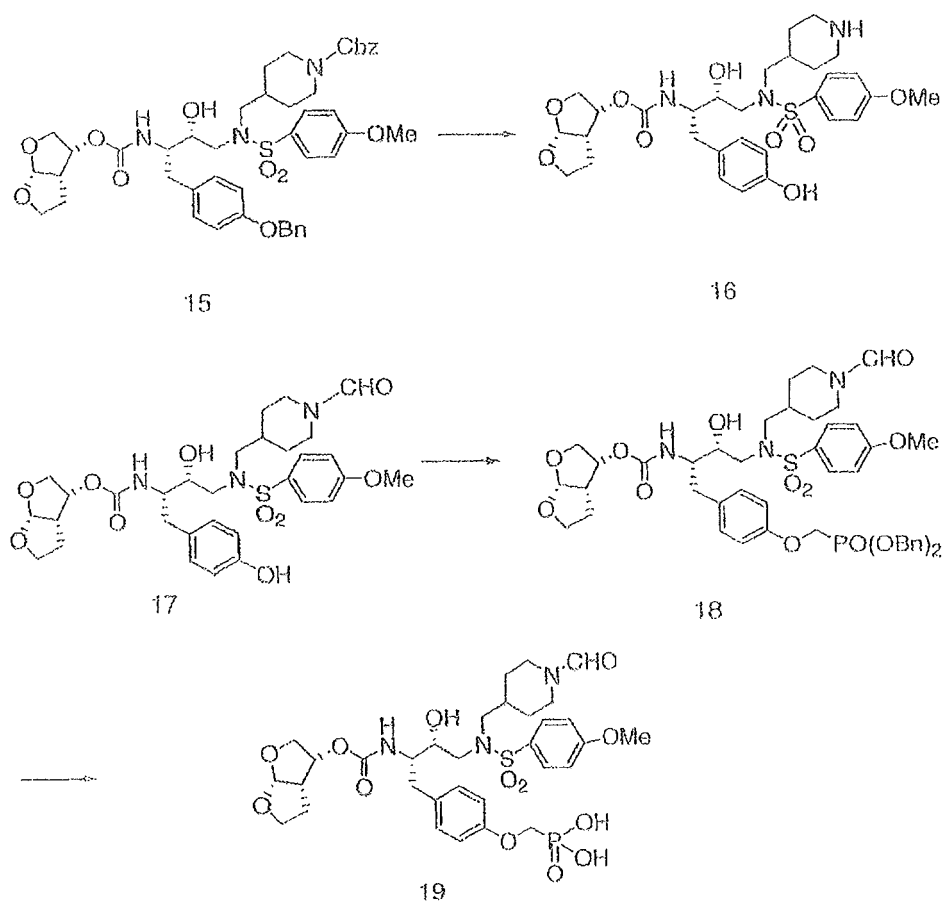
Esquema 2



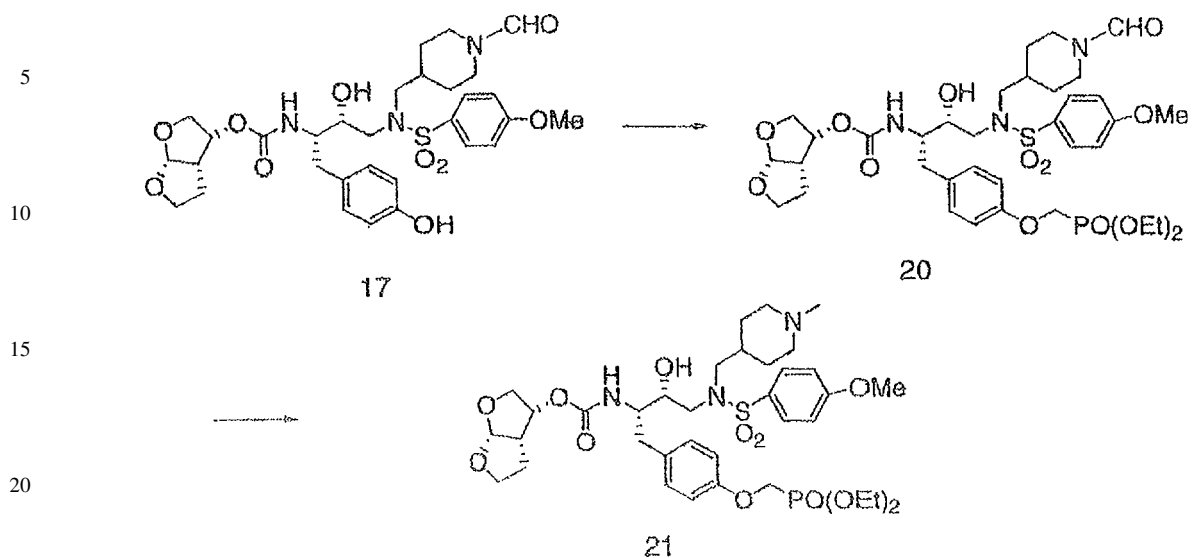
Esquema 3



Esquema 4



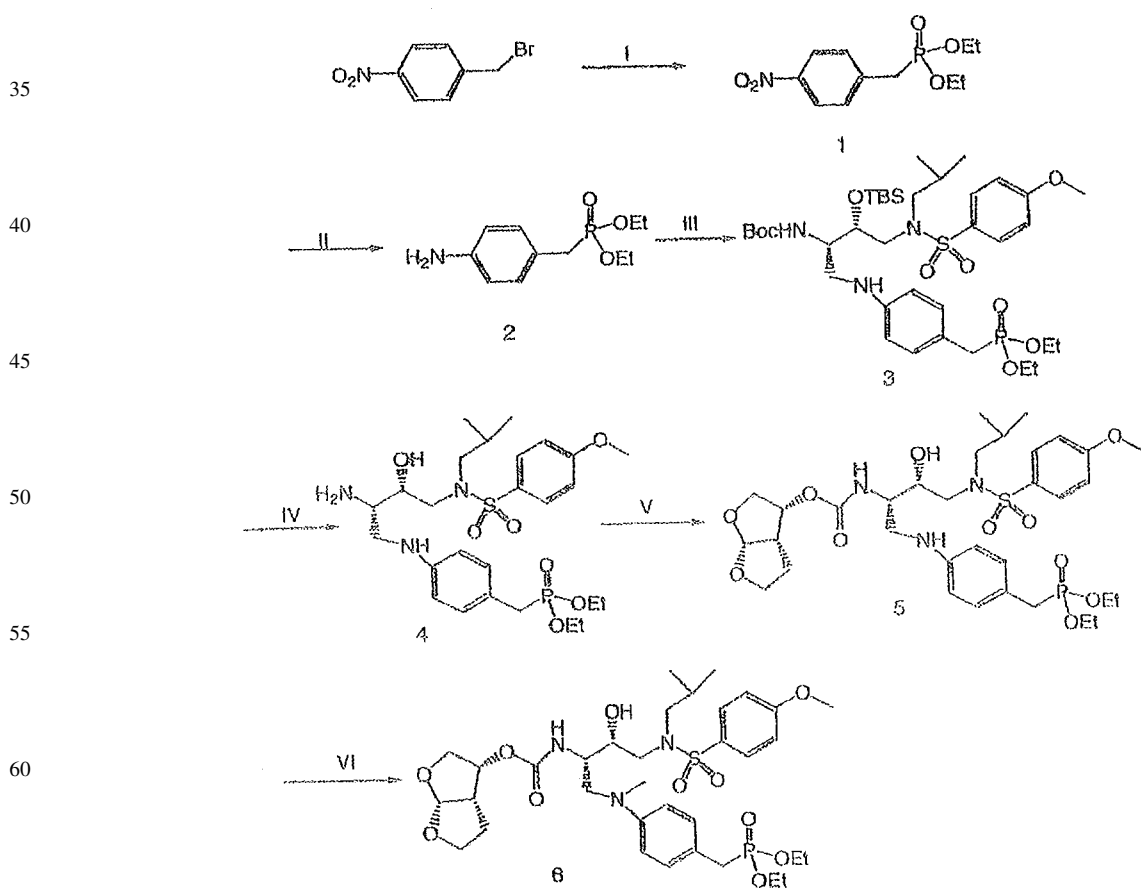
Esquema 5



Esquema Sección G

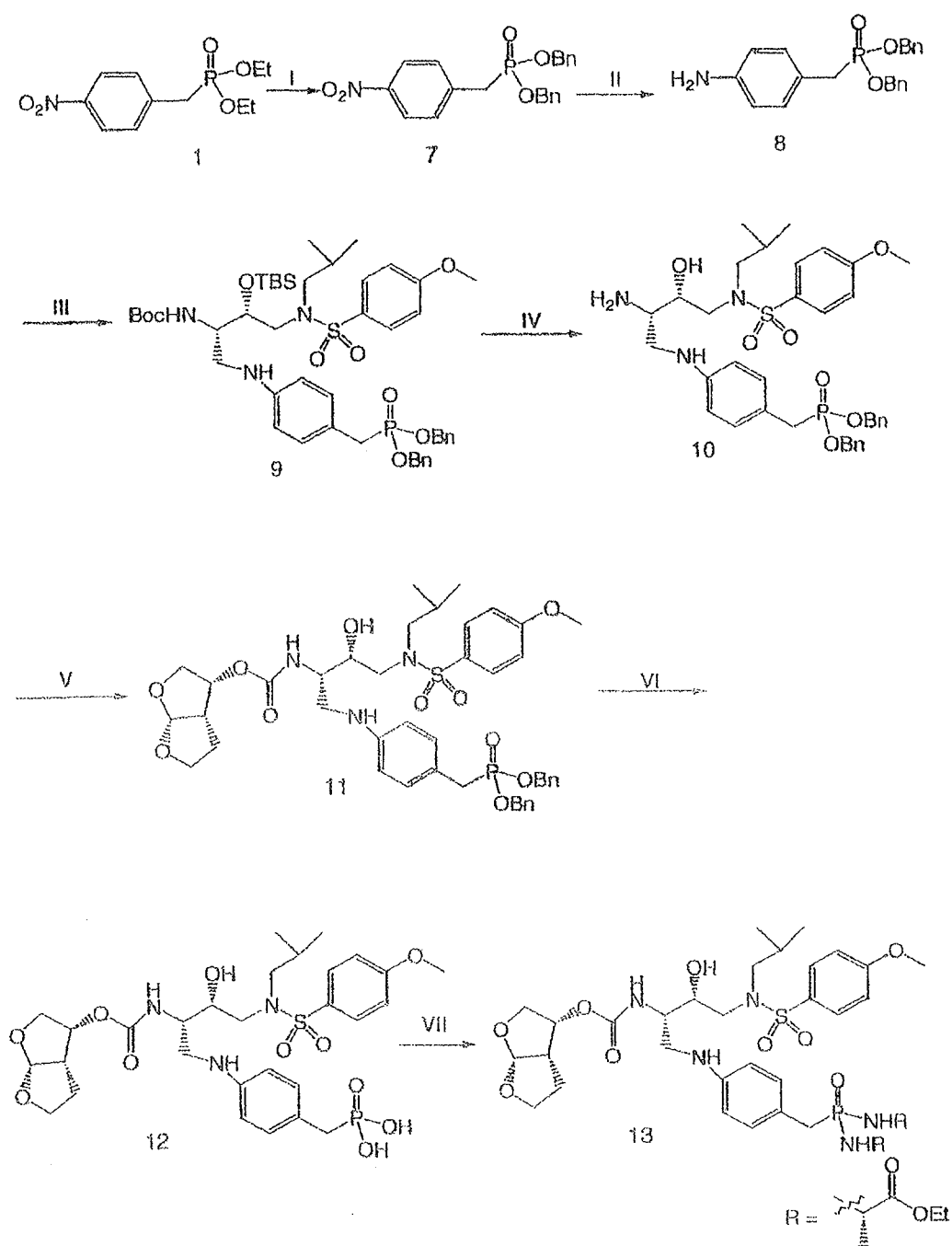
Los esquemas 1-9 se describen en los ejemplos.

Esquema 1



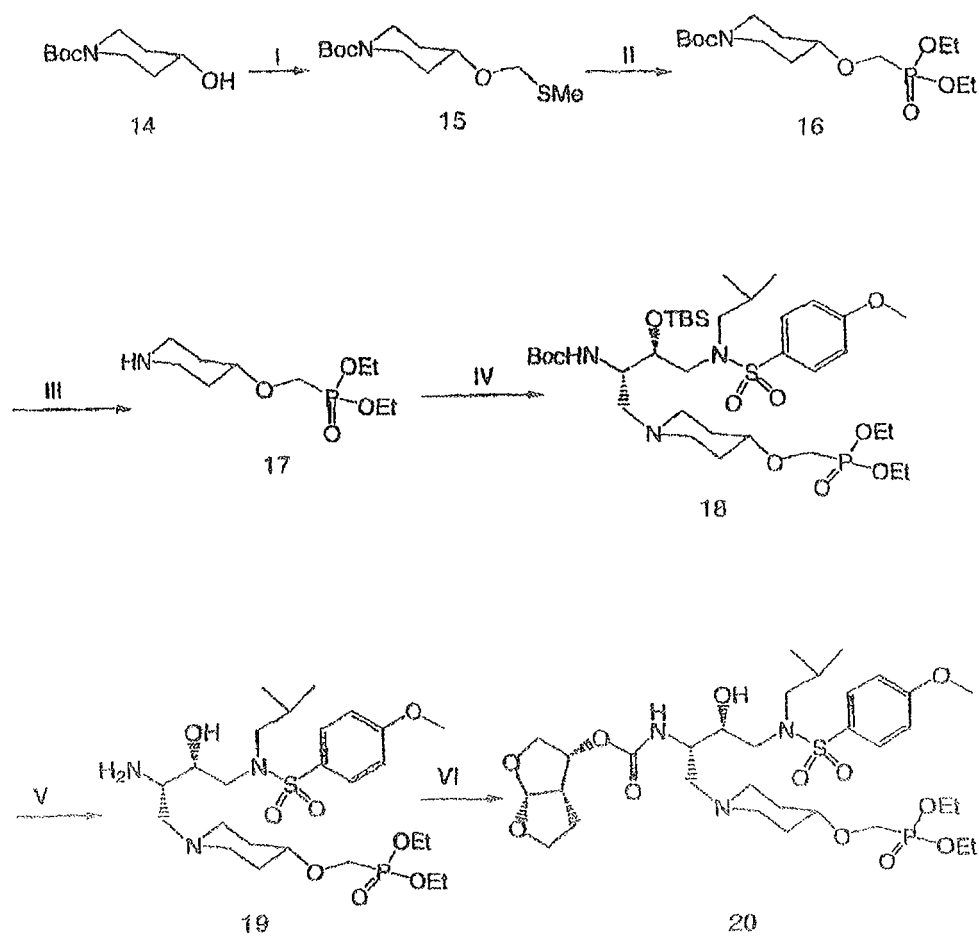
I. $P(\text{Pet})_3/120\text{ C}$; II. $\text{H}_2/\text{Pd-c}$ al 10%; III. Ver Esquema Sección H, Esquema 13, compuesto 48/ $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{HOAc}/\text{MeOH}$; IV. a. TFA; b. $n\text{-Bu}_4\text{NF}$; V. bisfuran carbonato/DMAP; VI. $\text{HCHO}/\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{HOAc}/\text{MeOH}$

Esquema 2



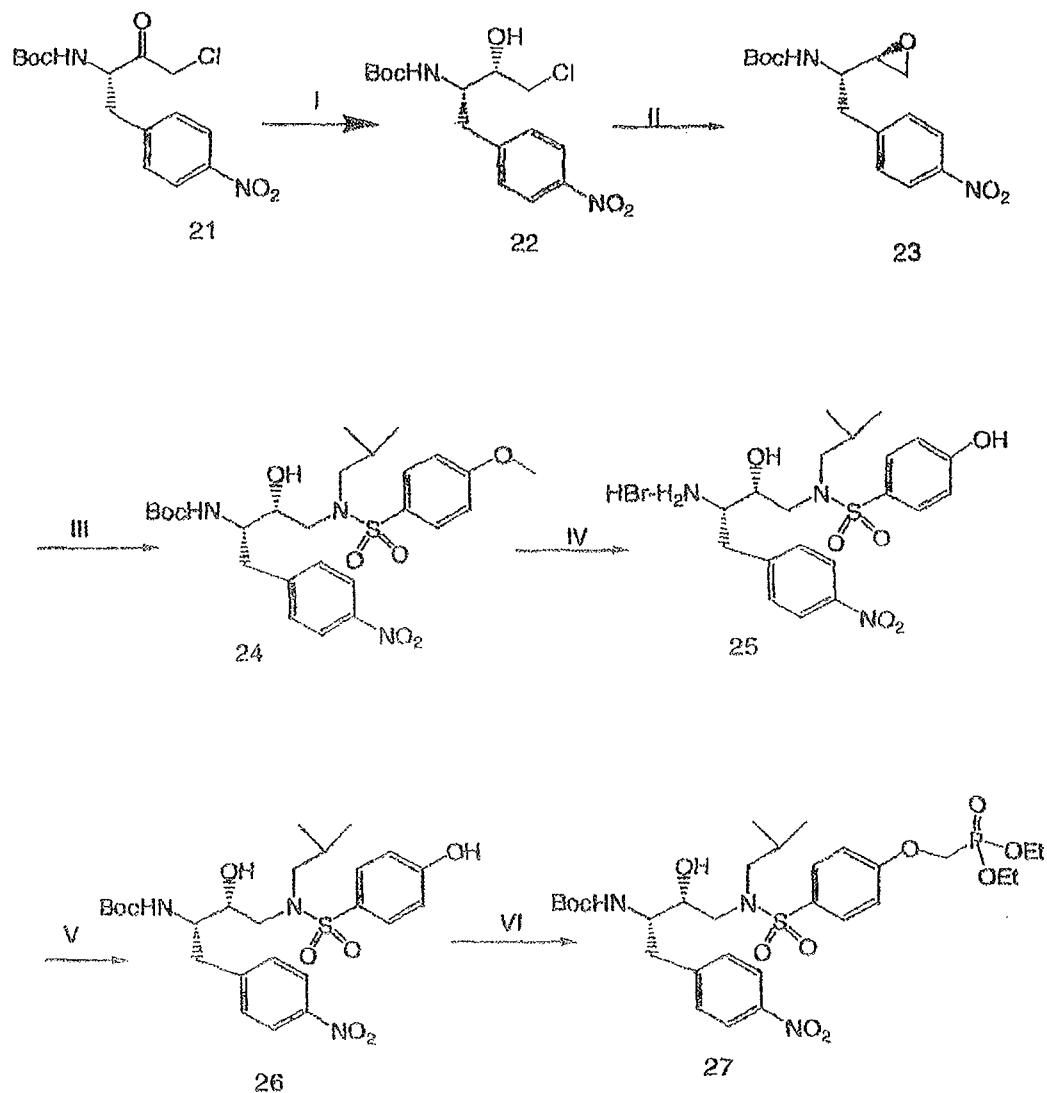
I. a. TMSBr; b. SOCl₂/60 °C; c. BnOH/Et₃N; II. Zn/HoAc; III. Ver Esquema Sección H, Esquema 13, Compuesto 48/NaBH₄/CN7HOAc/MeOH; IV. a. TFA; b. n-Bu₄NF; V. bisfuran carbonato/DMAP; VI. H₂/10%Pd-C; VII. RNH₂/PPh₃/aldritol

Esquema 3



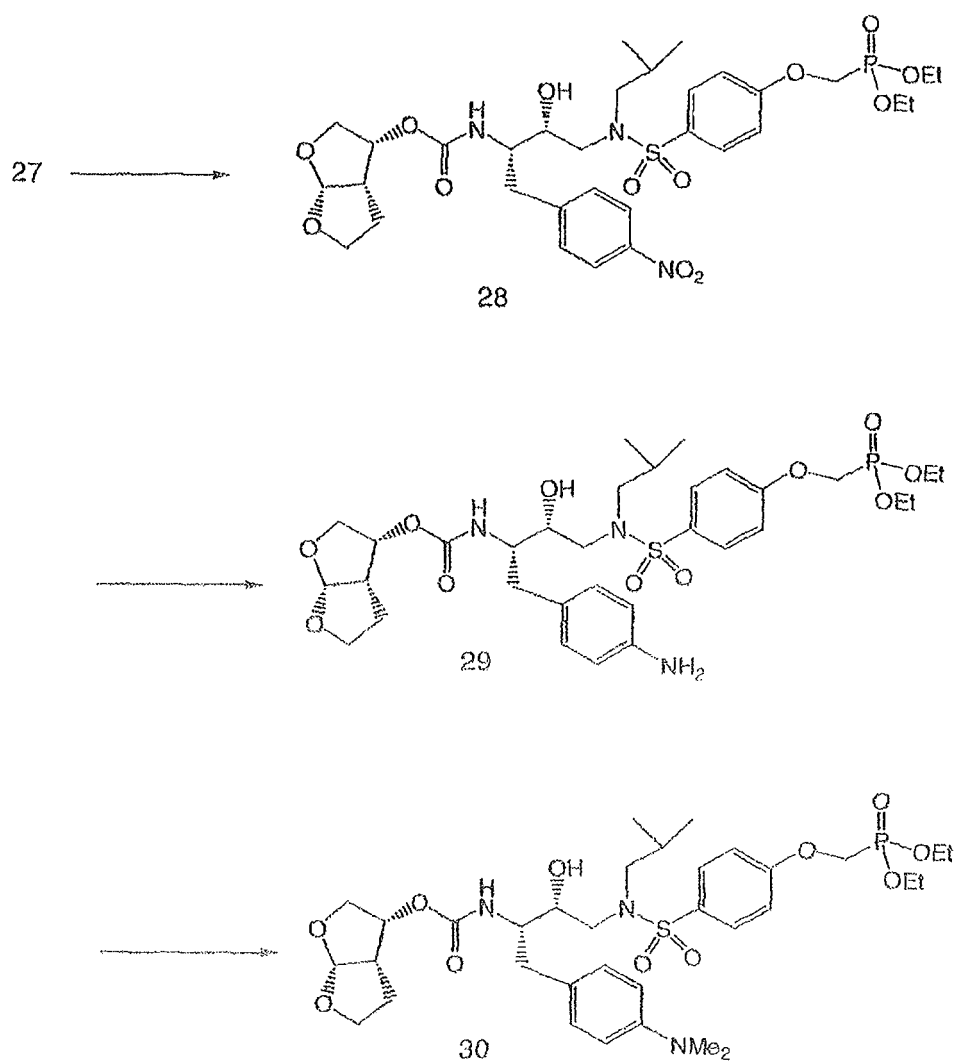
I. a. NaH; b. MTMCl; II. a. SOCl₂; b. P(OEt)₃/120 C; III. TFA; IV. Ver Esquema Sección H, Esquema 13, Compuesto 48 /NaBH₃CN/HOAc/MeOH; V. a. TFA; b. n-BU₄NF; VI. Bisfurancarboxonato/DMAP

Esquema 4



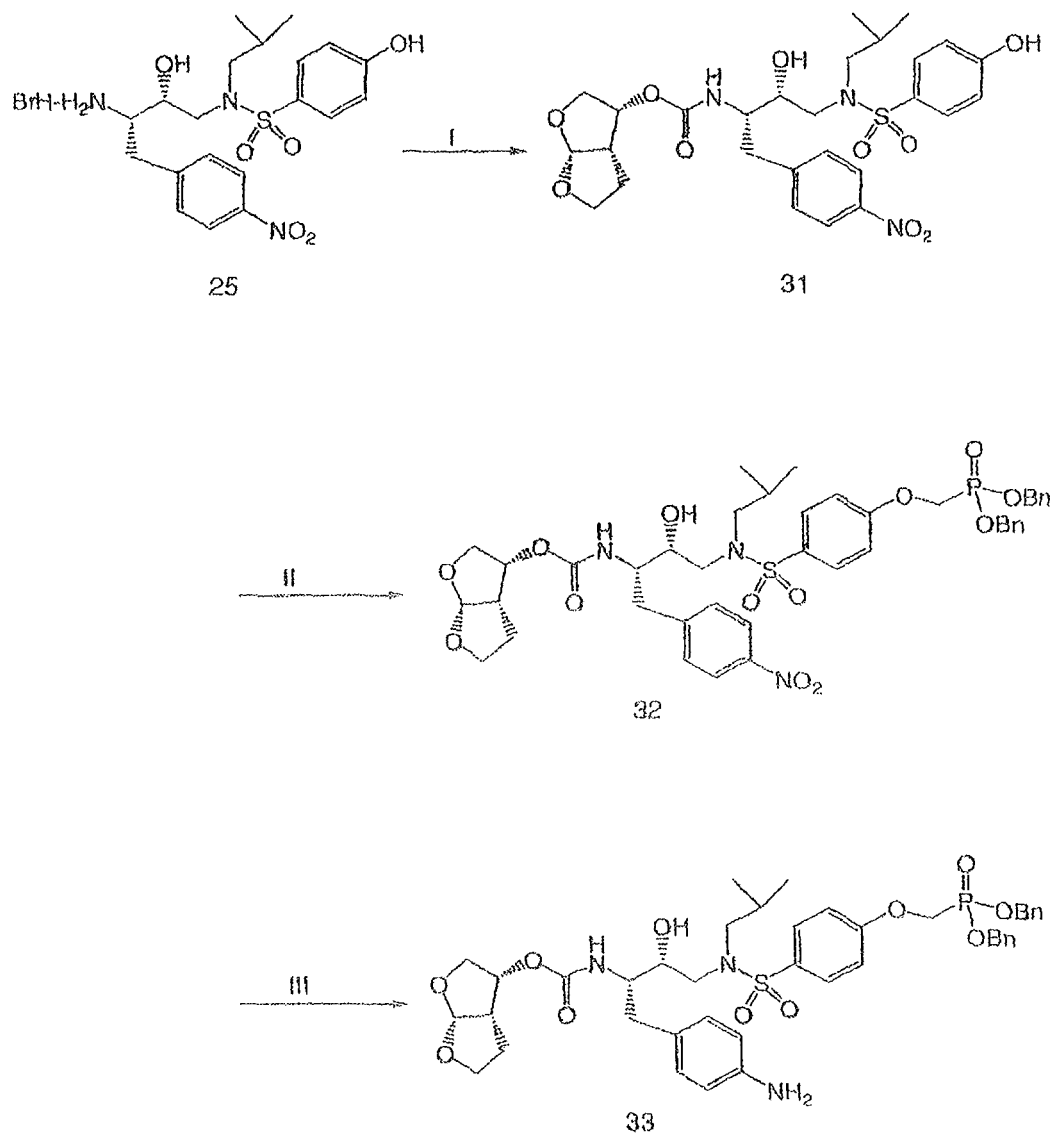
I. $\text{NaBH}_4/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$; II. KOH/EtOH ; III. a. isobutilamina/isopropanol/80 C; b. cloruro de 4-metoxibencensulfonilo/ Et_3N ; IV. $\text{BBR}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; V. $\text{Boc}_2\text{O}/\text{NaHCO}_3$; VI. $\text{TfOCH}_2\text{PO}(\text{OEt})_2/\text{Cs}_2\text{CO}_3$

Esquema 5



I. TFA/CH₂Cl₂; b. bisfurancarboxato/DMAP; II. H₂/10%Pd-C/EtOH; III. HCHO/NaBH₃CN/NHOAc/MeOH

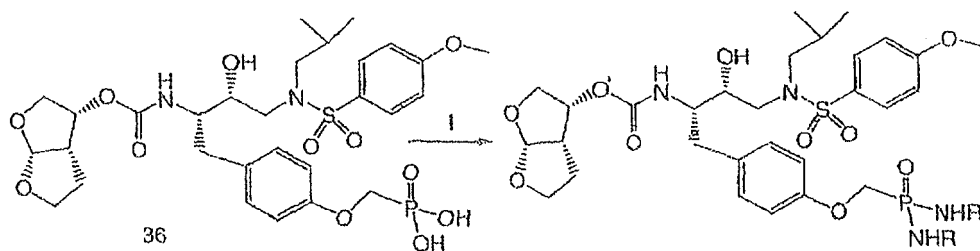
Esquema 6



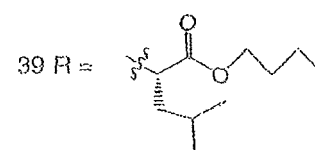
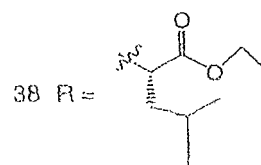
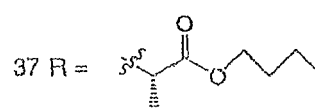
I. a. $\text{TMSCl}/\text{Et}_3\text{N}$; b. bisfurancarbonato/DMAP; c. $n\text{-Bu}_4\text{NF}/\text{HOAC}$; II. $\text{TIOCH}_2\text{PO}(\text{OBn})_2/\text{Cs}_2\text{CO}_3$; III. Zn/HOAC

165

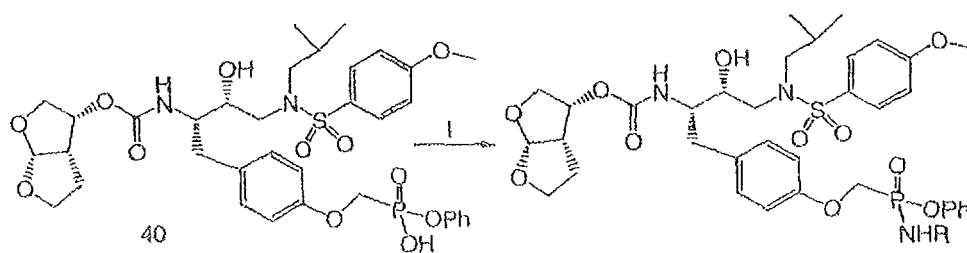
Esquema 8



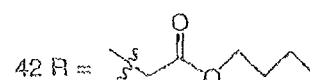
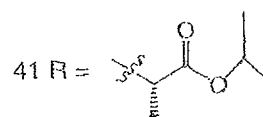
I. $\text{RNH}_2/\text{PPh}_3/\text{Aldritol}/\text{diisopropiletilamina}/\text{piridina}$



Esquema 9



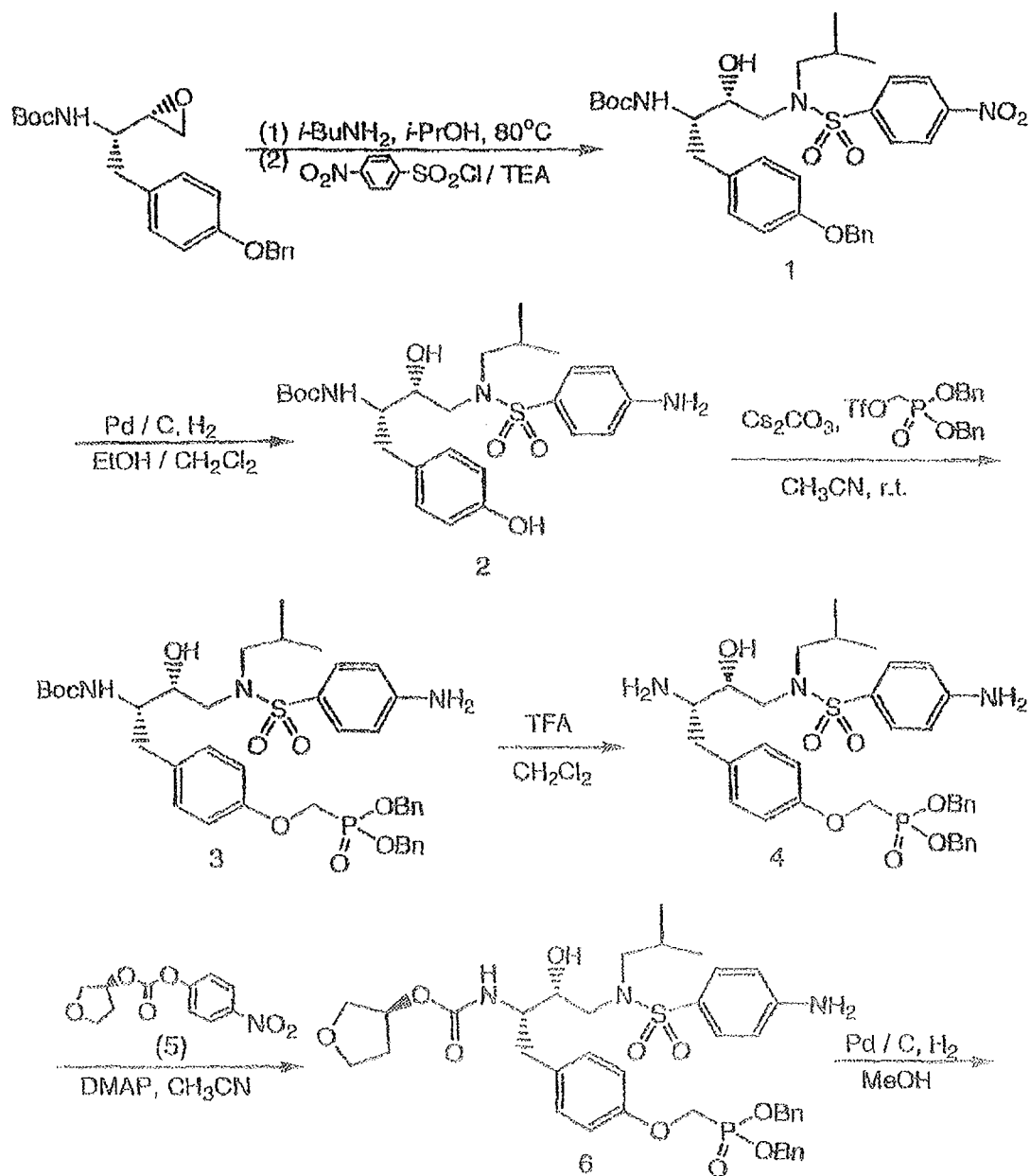
I. $\text{RNH}_2/\text{PPh}_3/\text{Aldritol}/\text{diisopropiletilamina}/\text{piridina}$

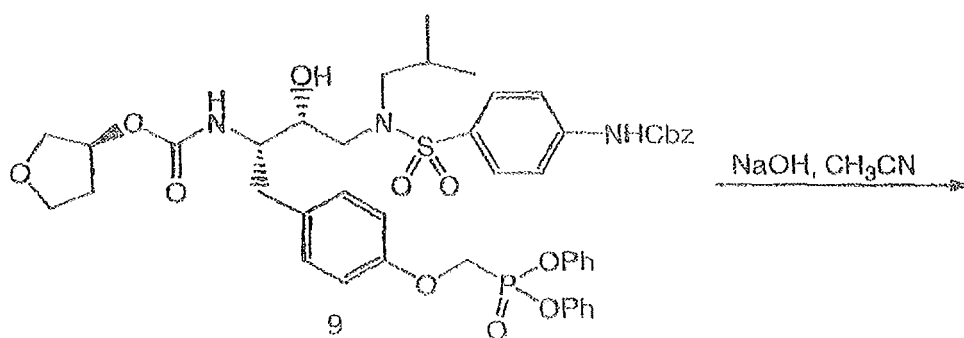
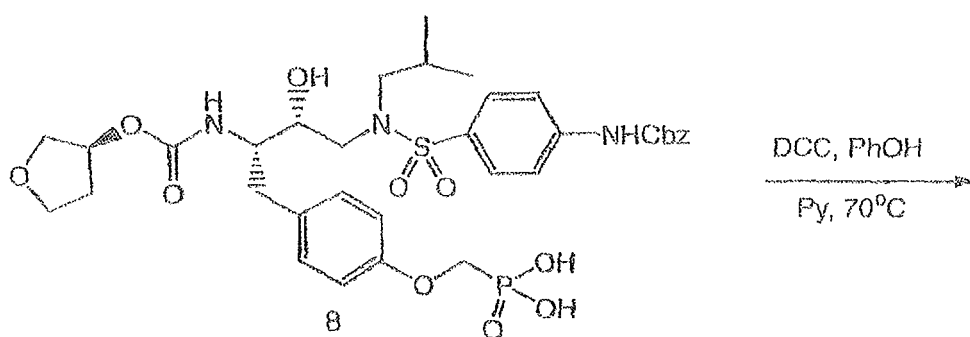
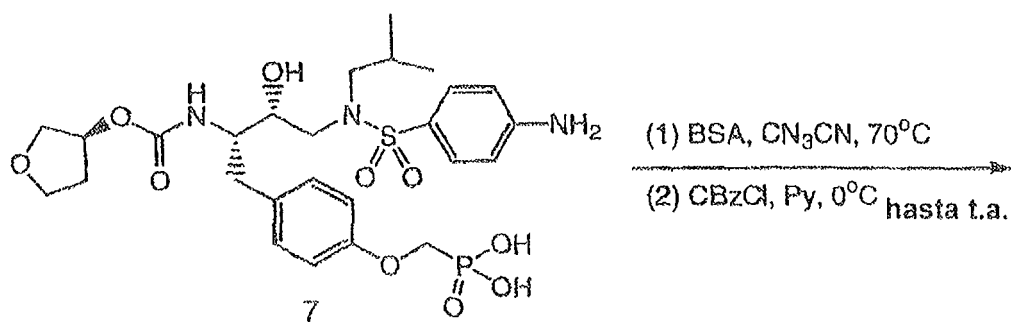


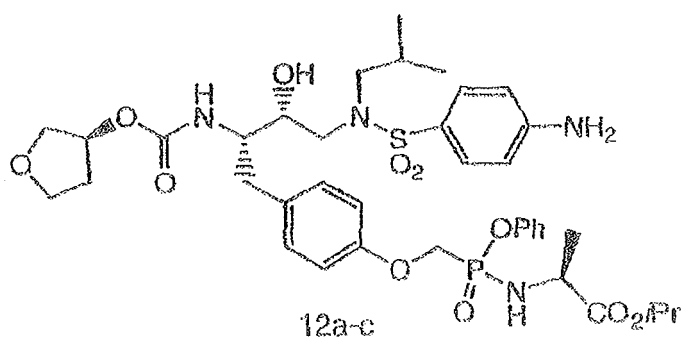
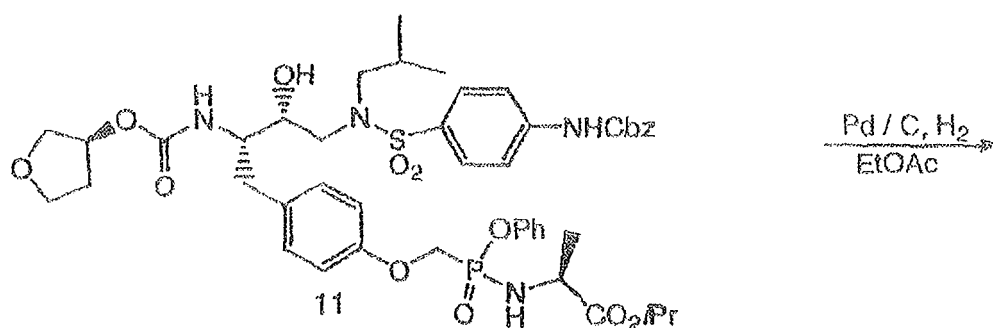
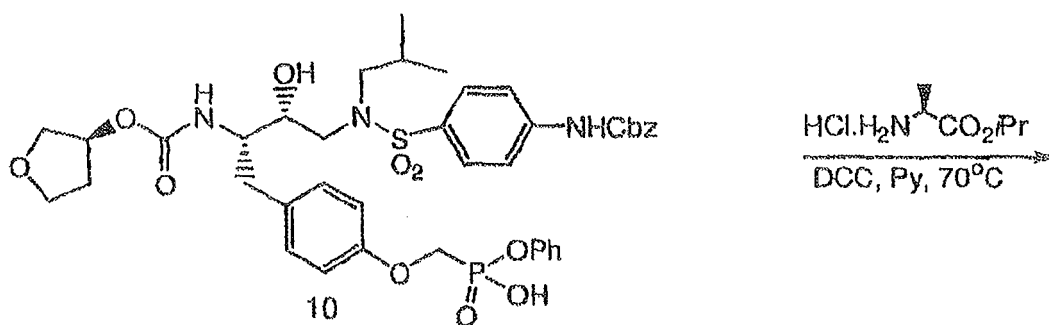
Esquema Sección H

Los esquemas 1-14 se describen en los ejemplos.

Esquema 1



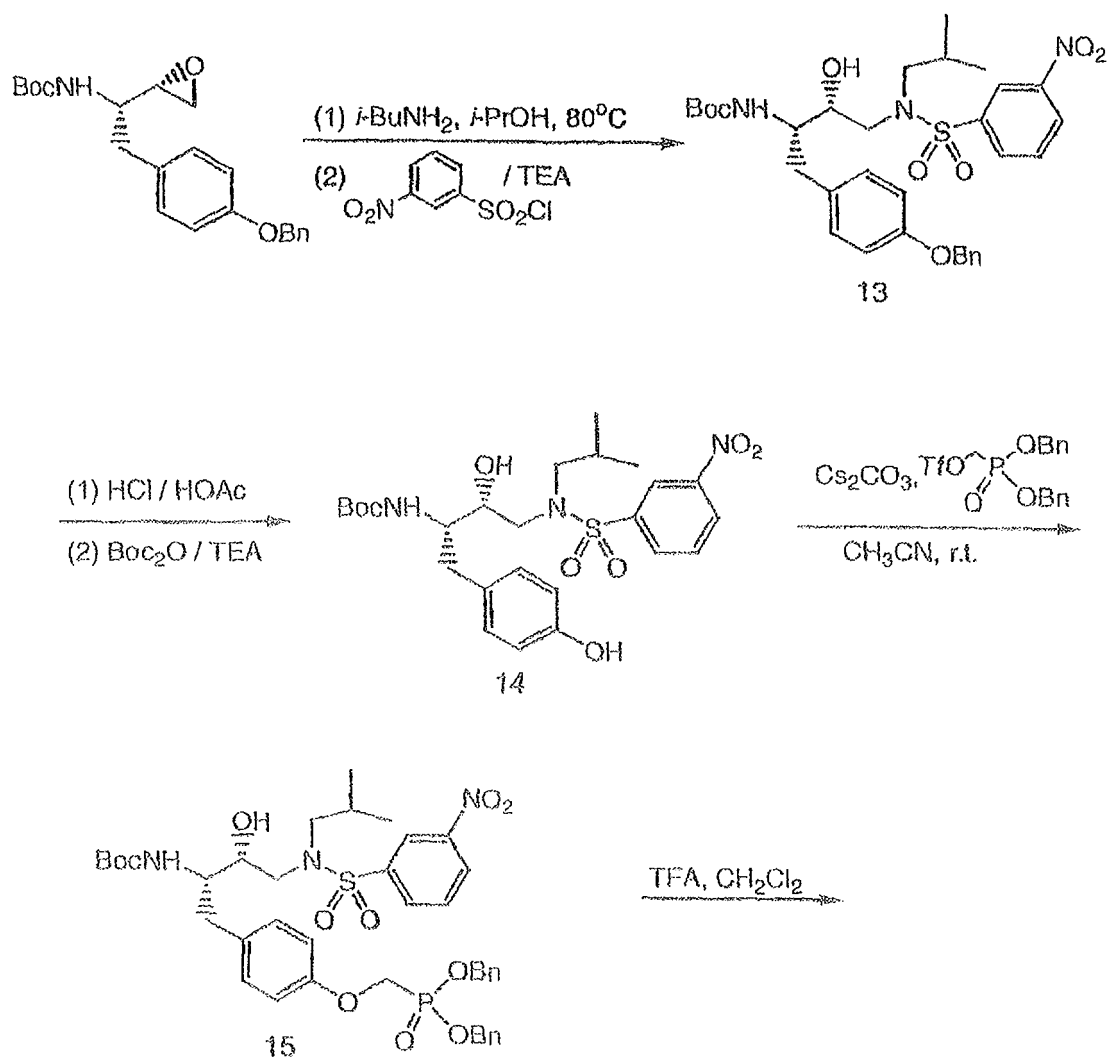




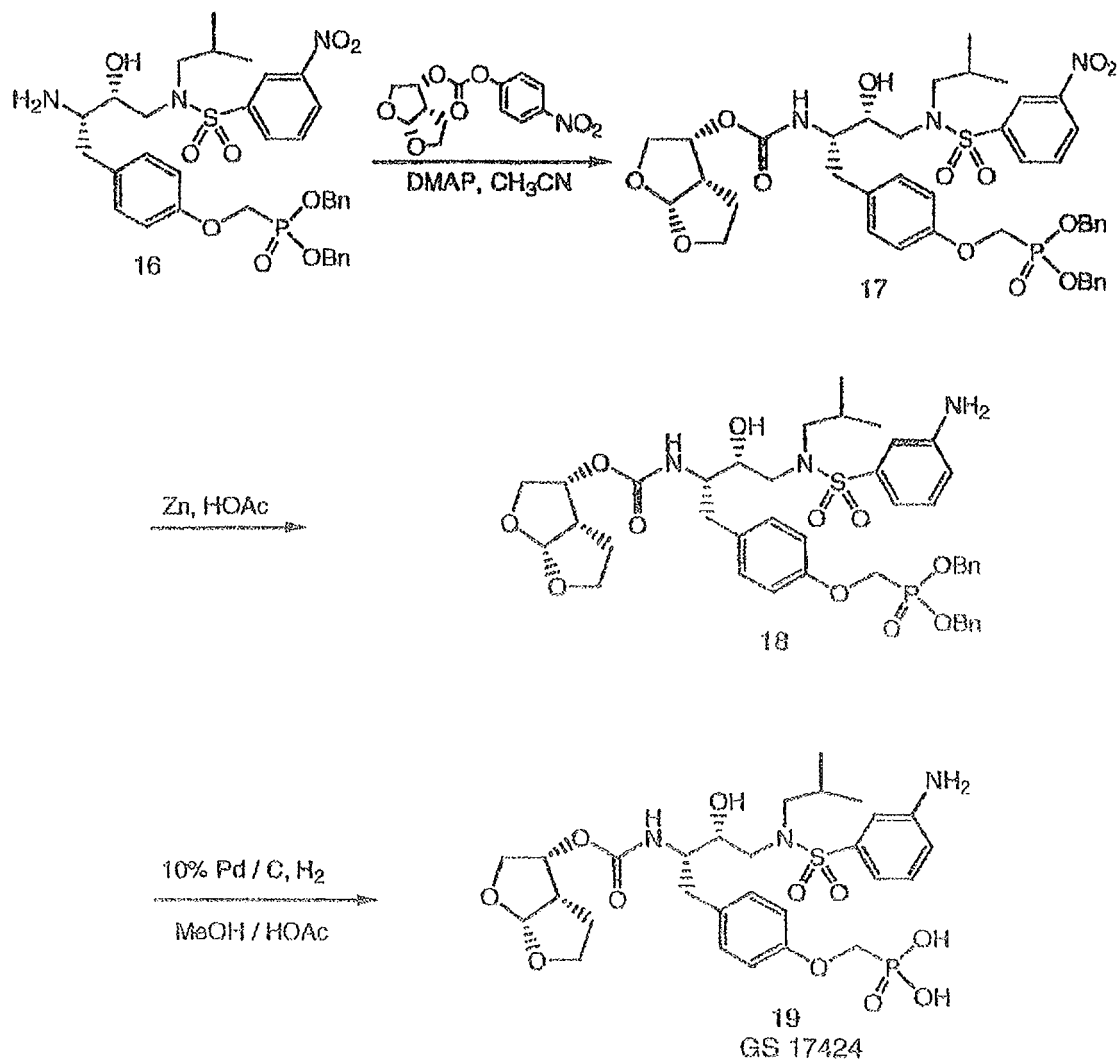
12a, GS 108577 (isómero A / B = 1:1)

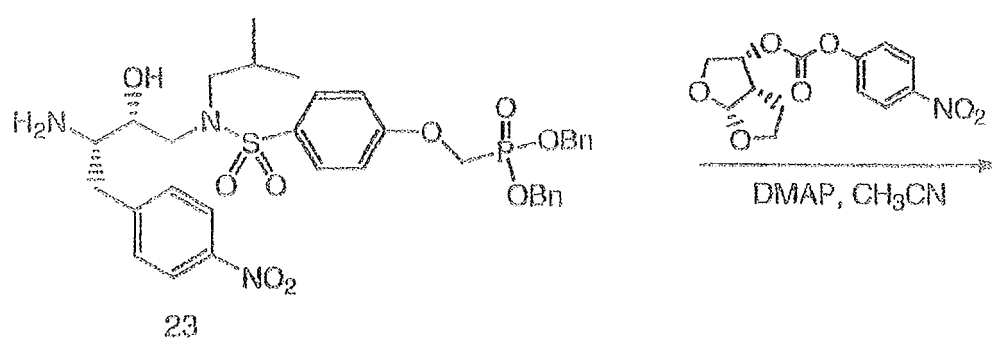
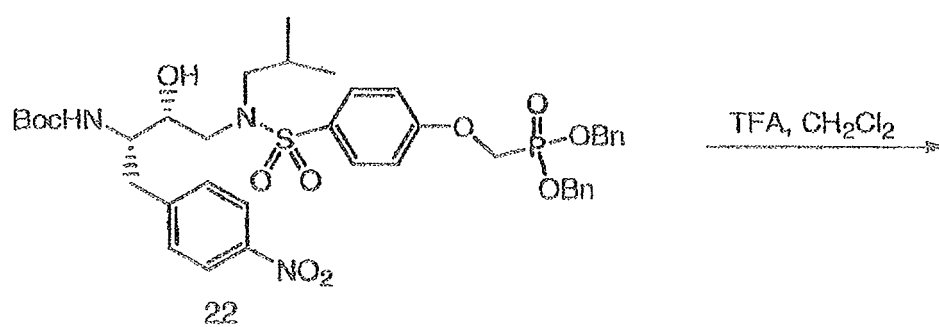
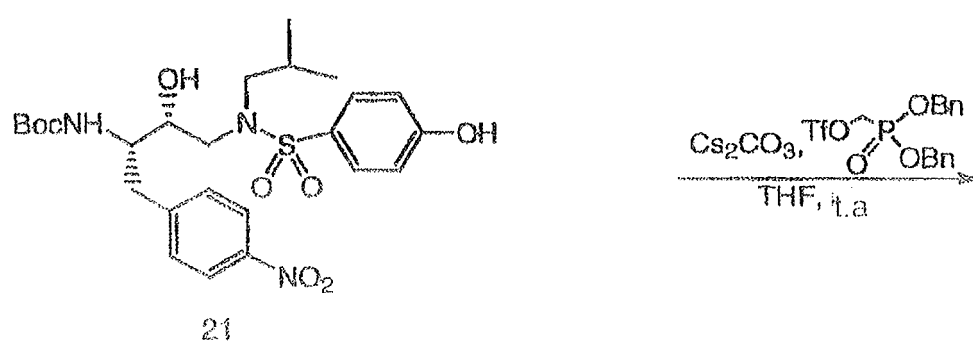
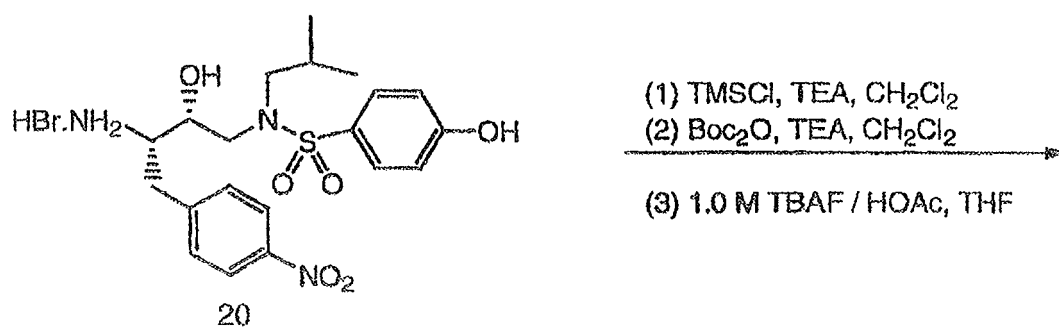
12b, GS 108578 (isómero A)

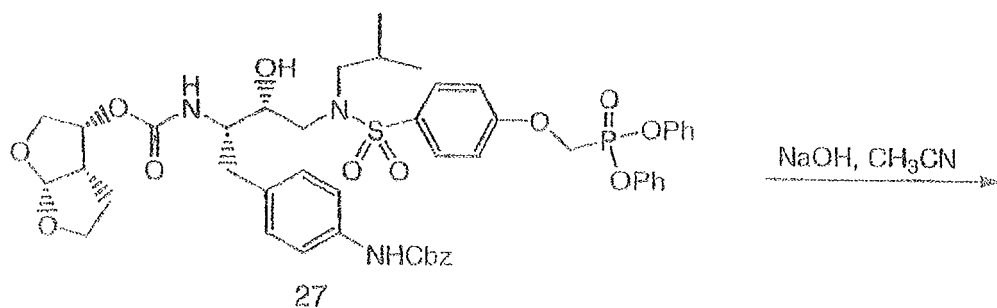
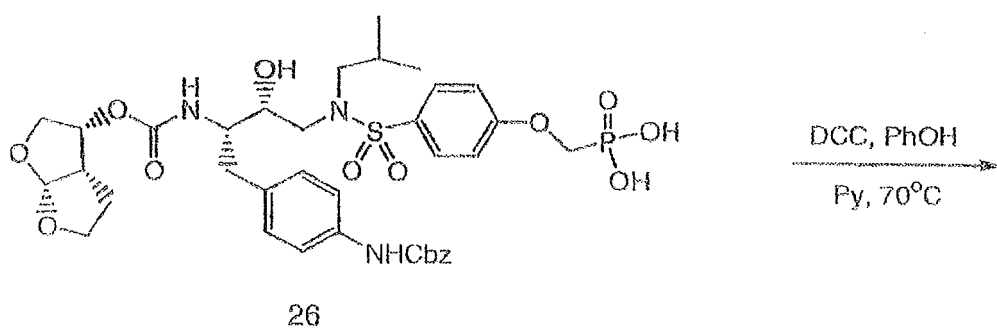
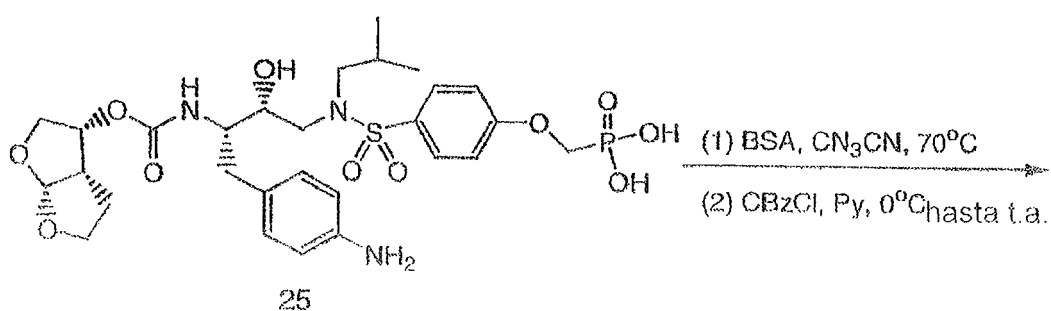
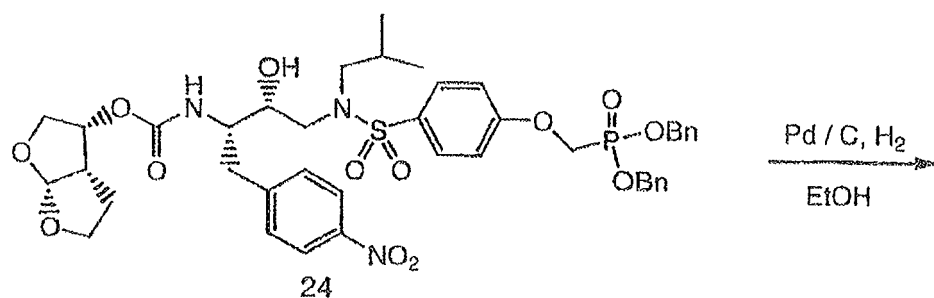
12 c, GS 108579 (isómero B)

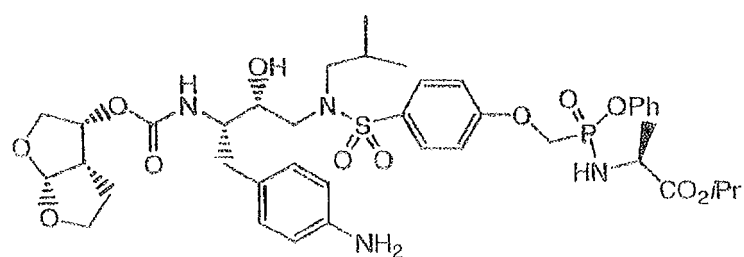
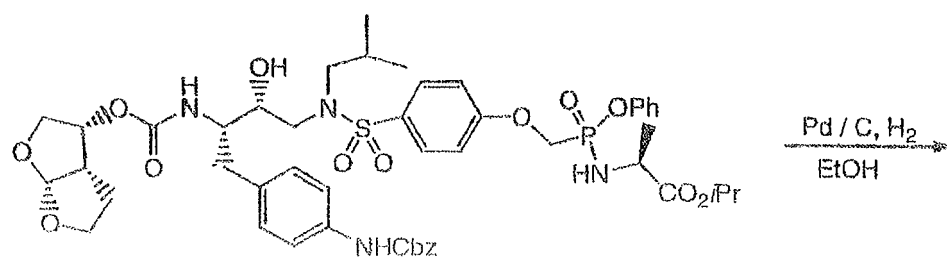
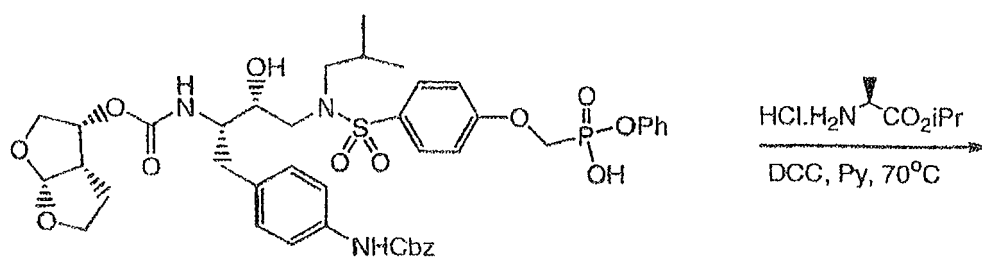


Esquema 5



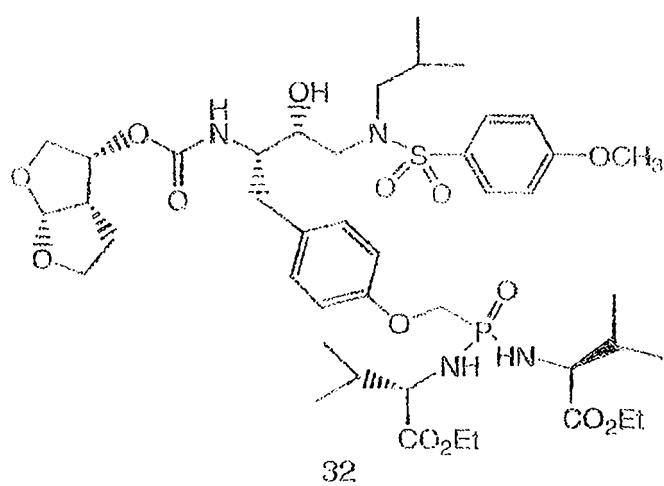
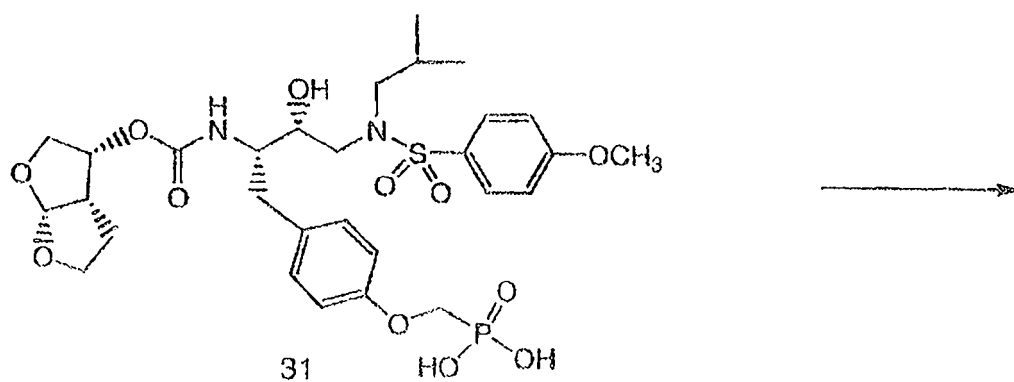




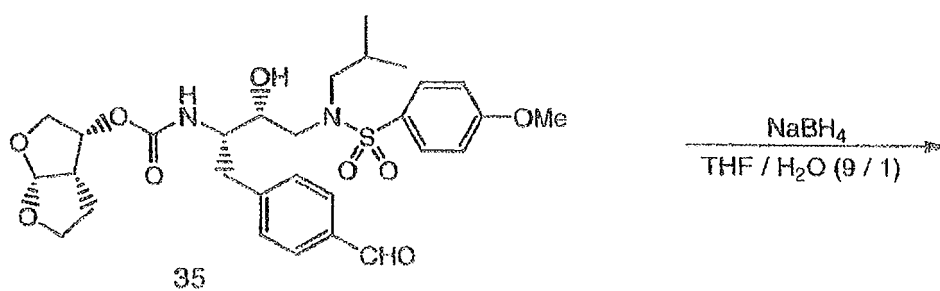
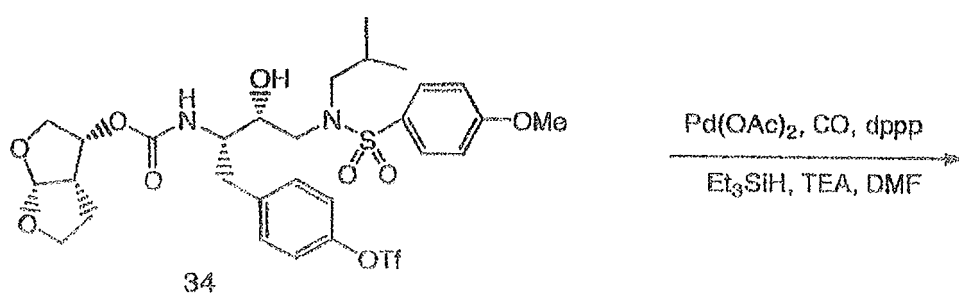
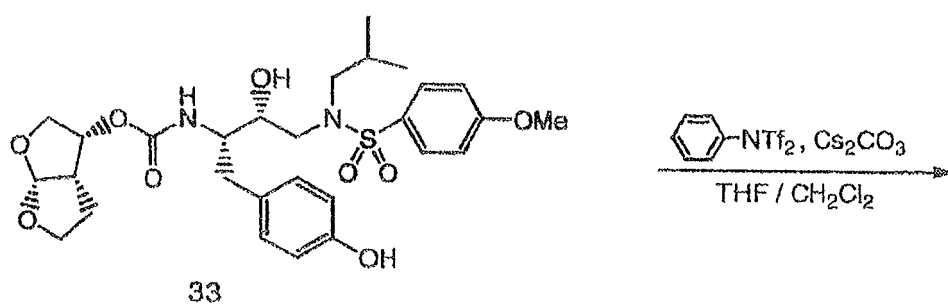


30a R= H, GS 77369

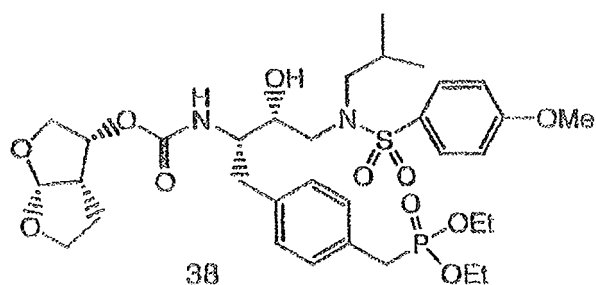
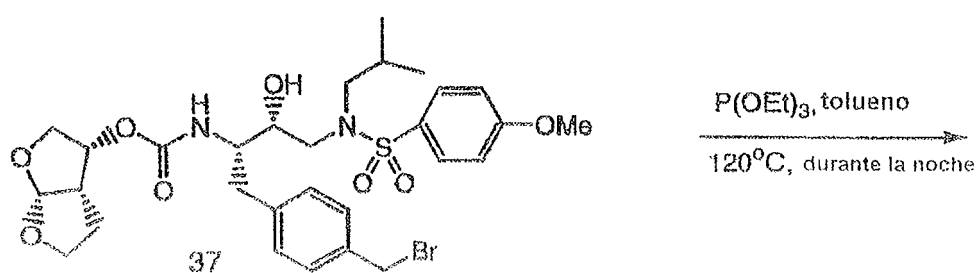
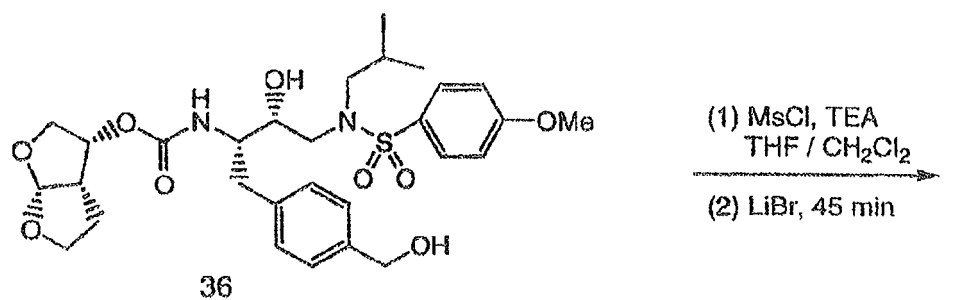
30b R = Et, GS 77425



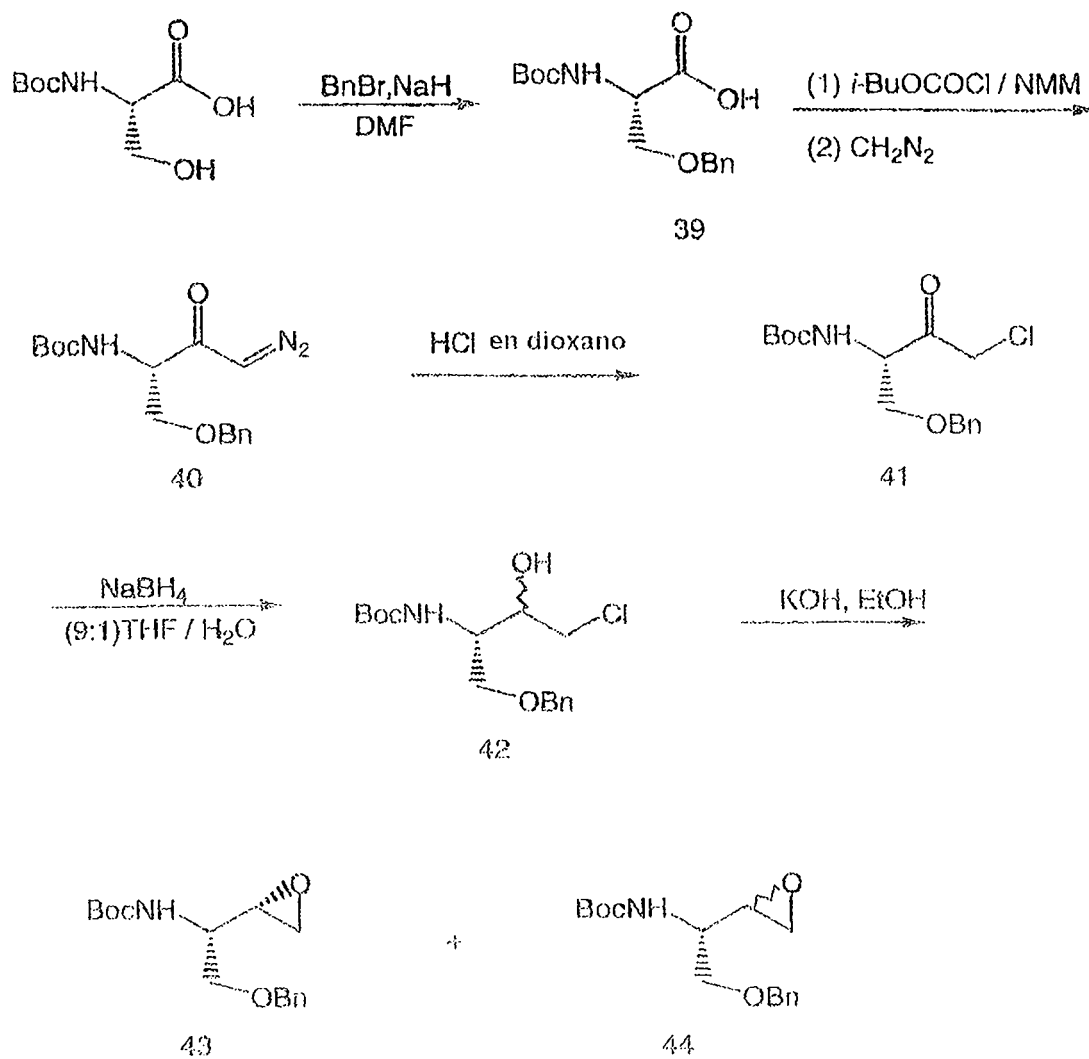
GS 17389



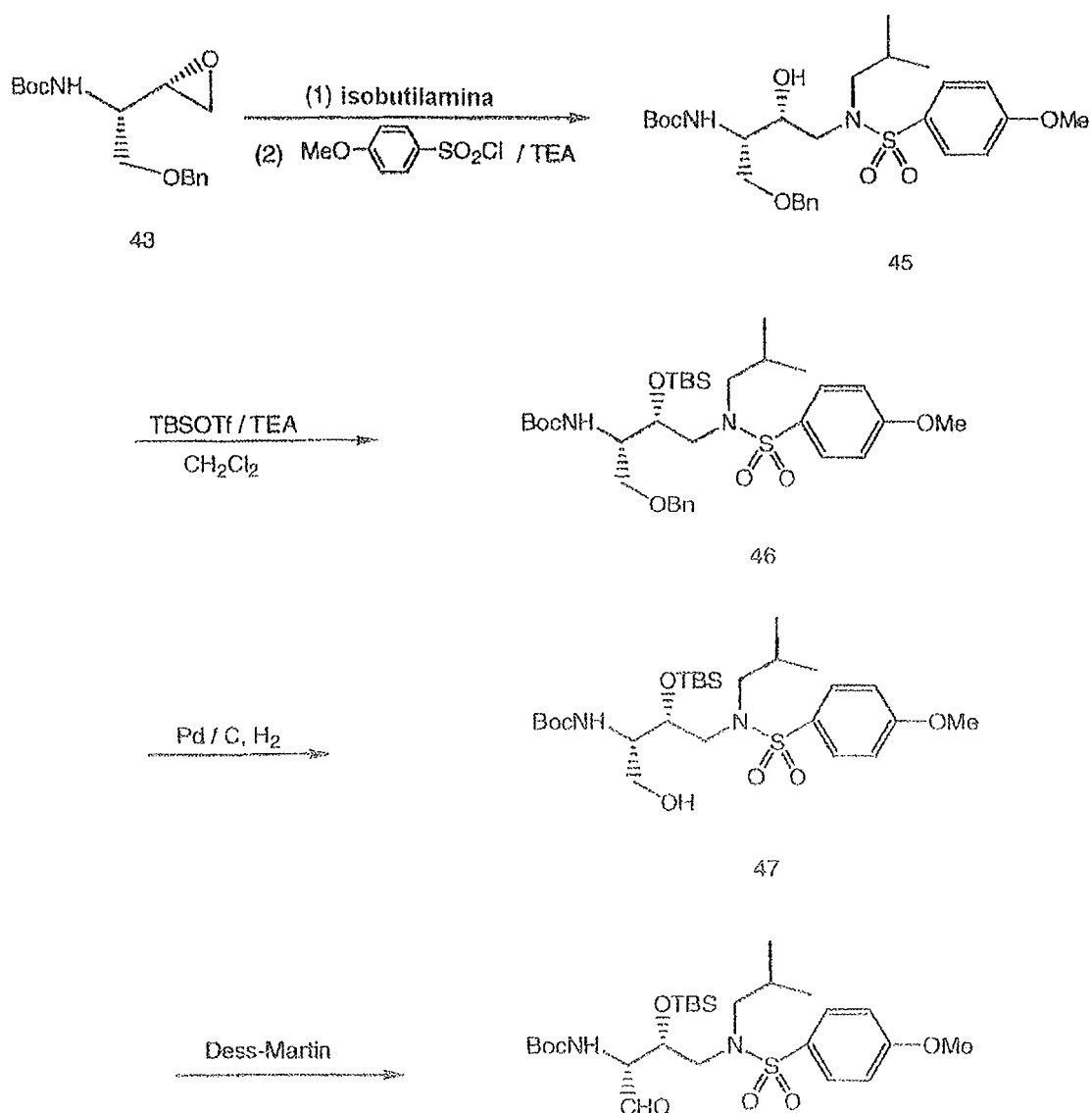
Esquema 11



GS 191338



Esquema 13





35



50

55

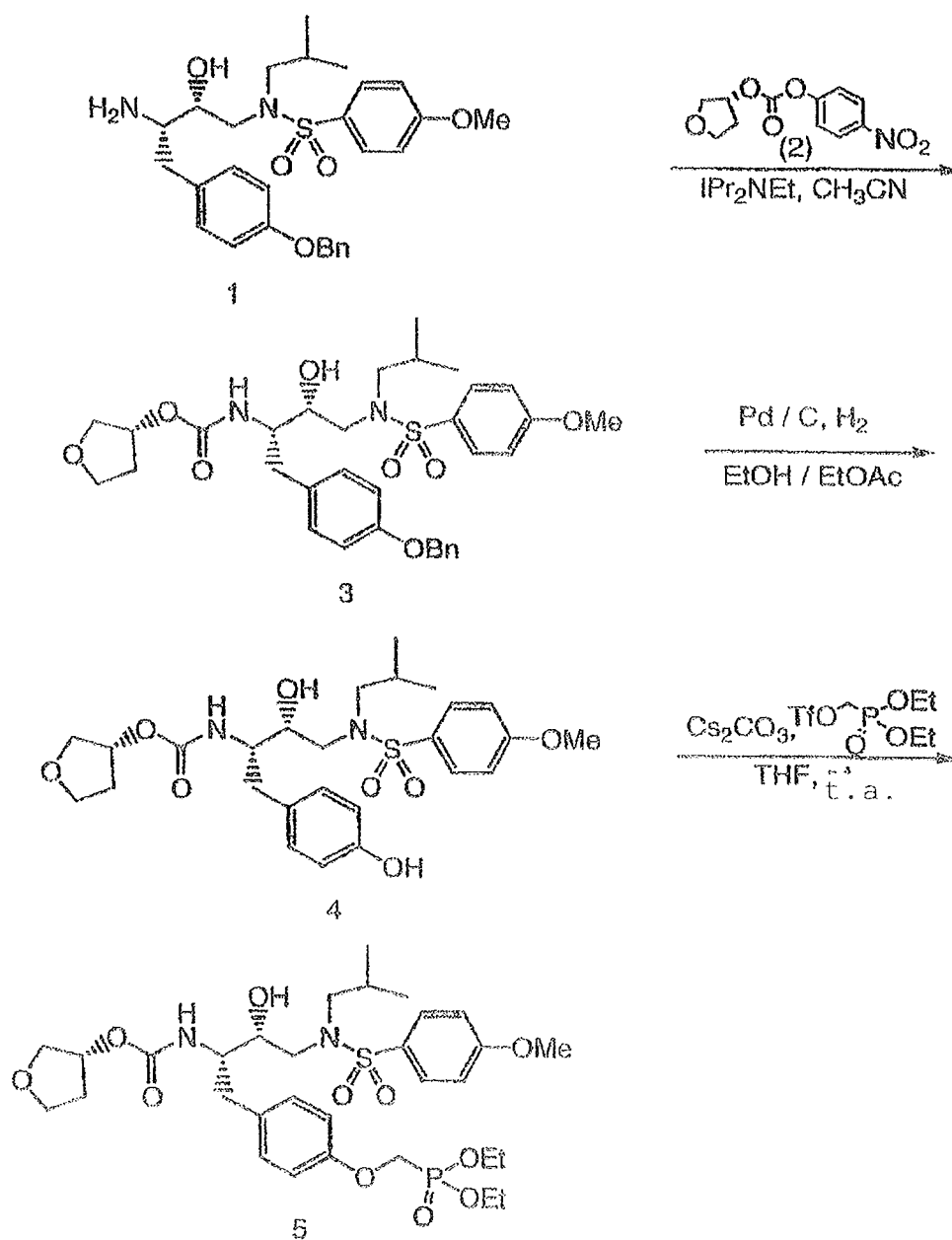
60

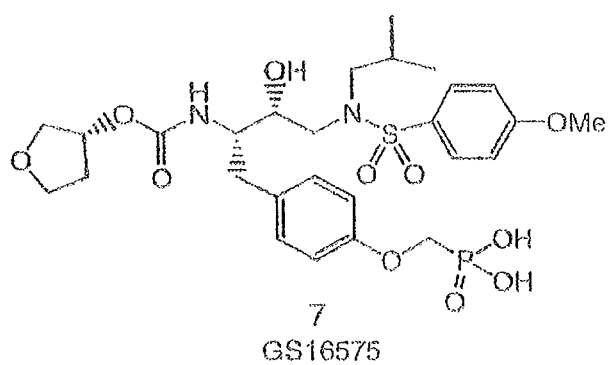
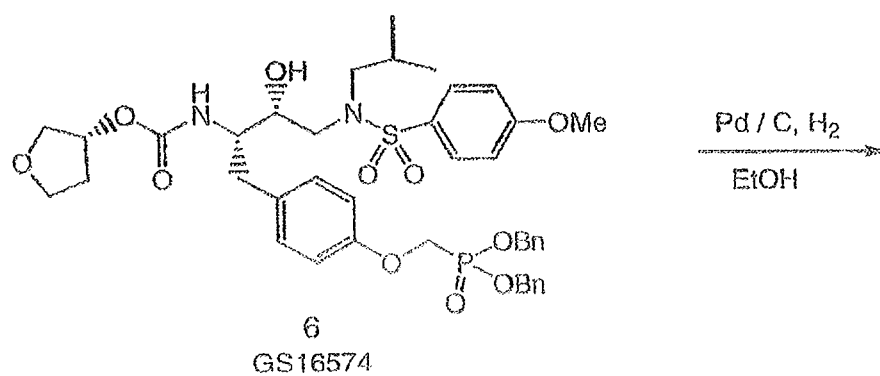
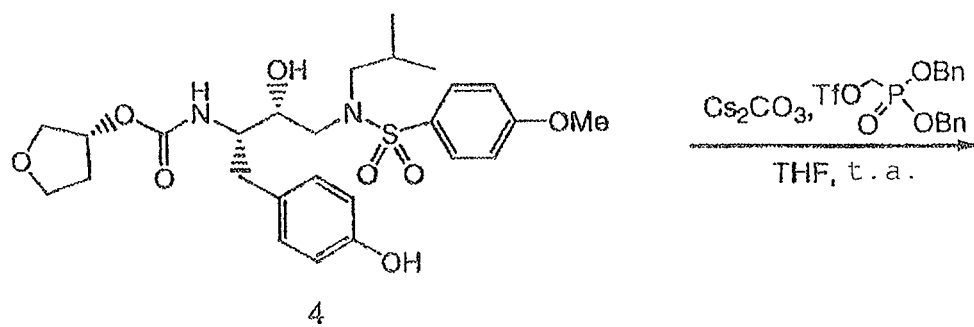
65

Esquema Sección I

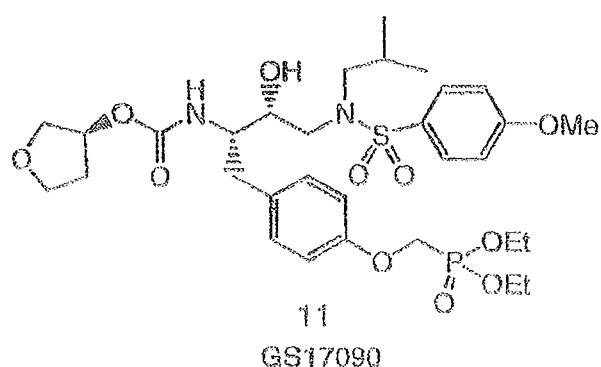
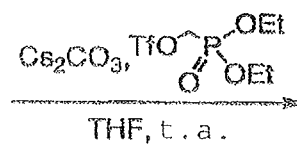
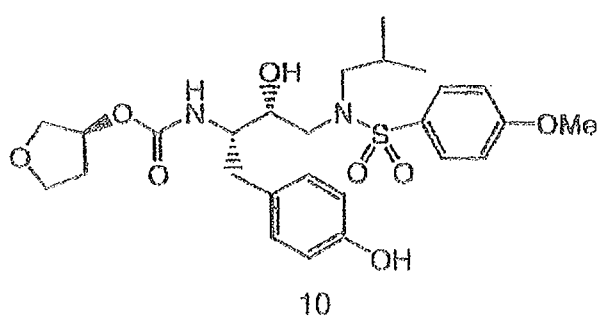
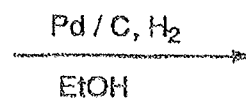
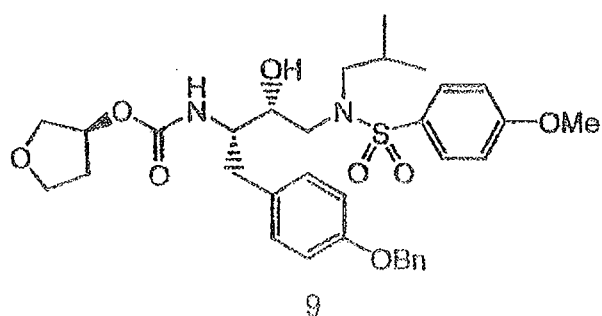
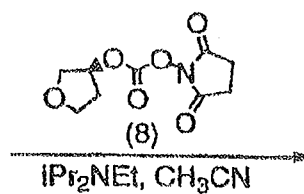
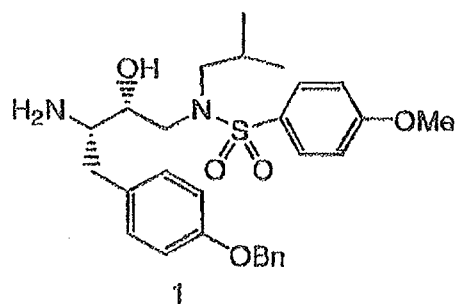
Los esquemas 1-3 se describen en los ejemplos.

Esquema 1





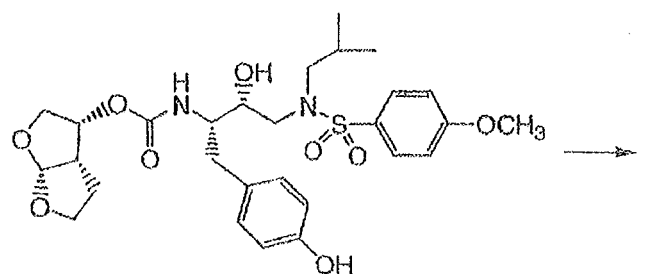
Esquema 3



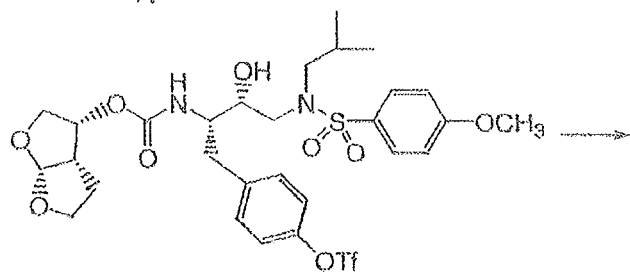
Sección de Esquema I

Los esquemas 1-4 se describen en los ejemplos.

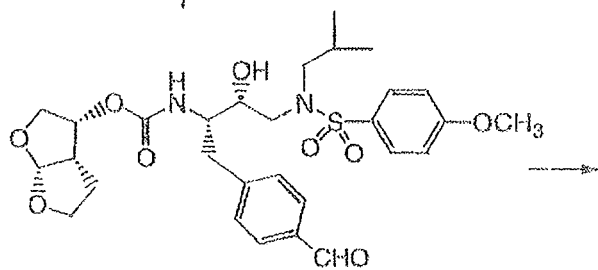
Esquema 1



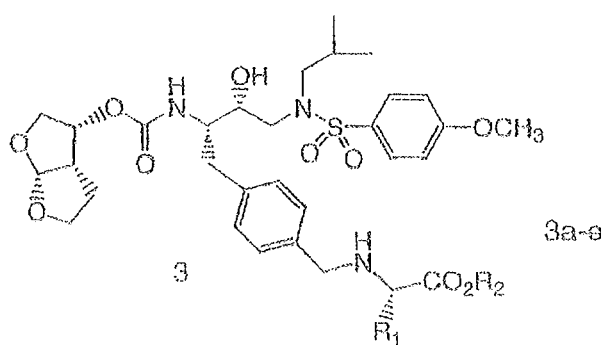
A



1



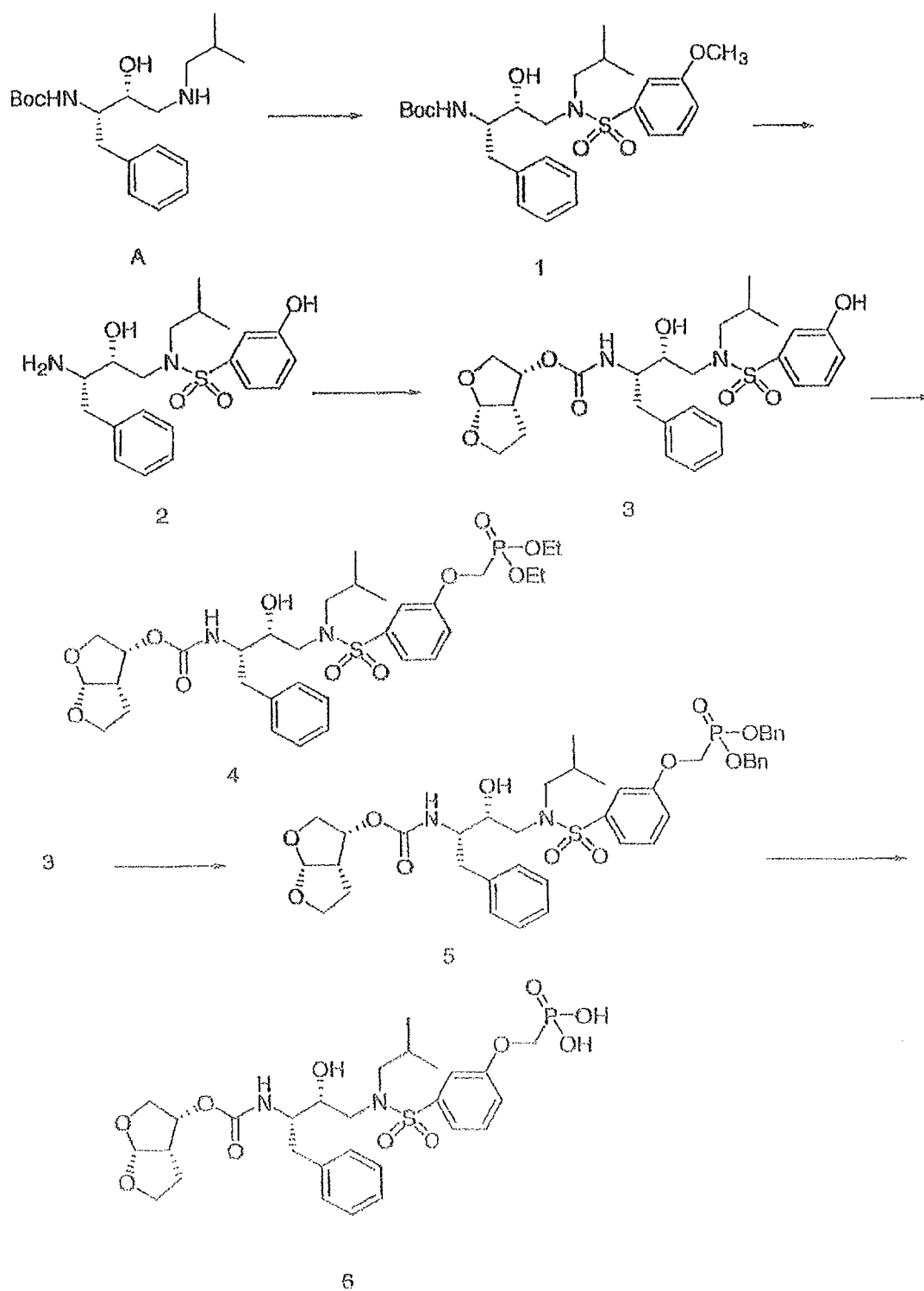
2



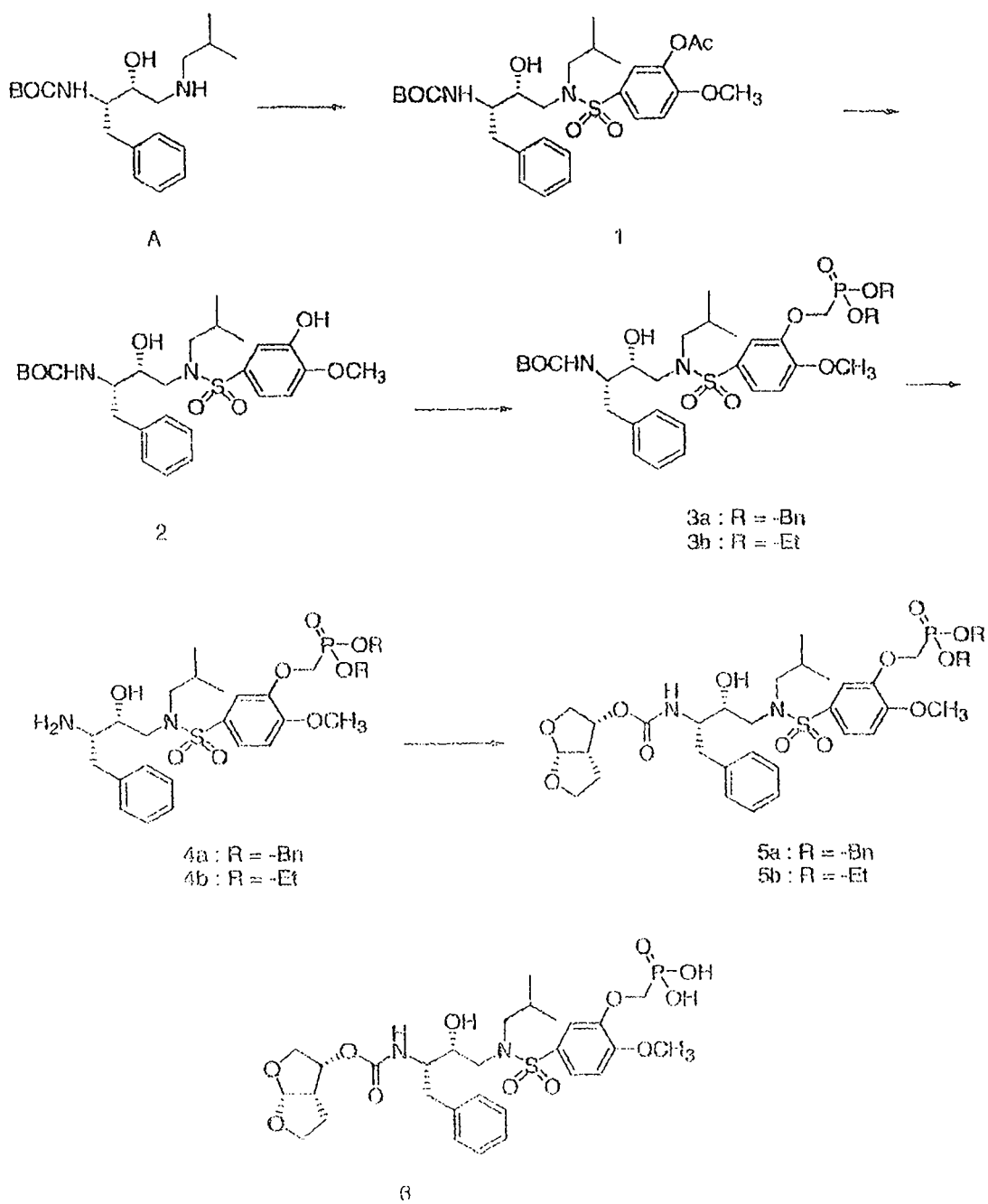
3

3a-e

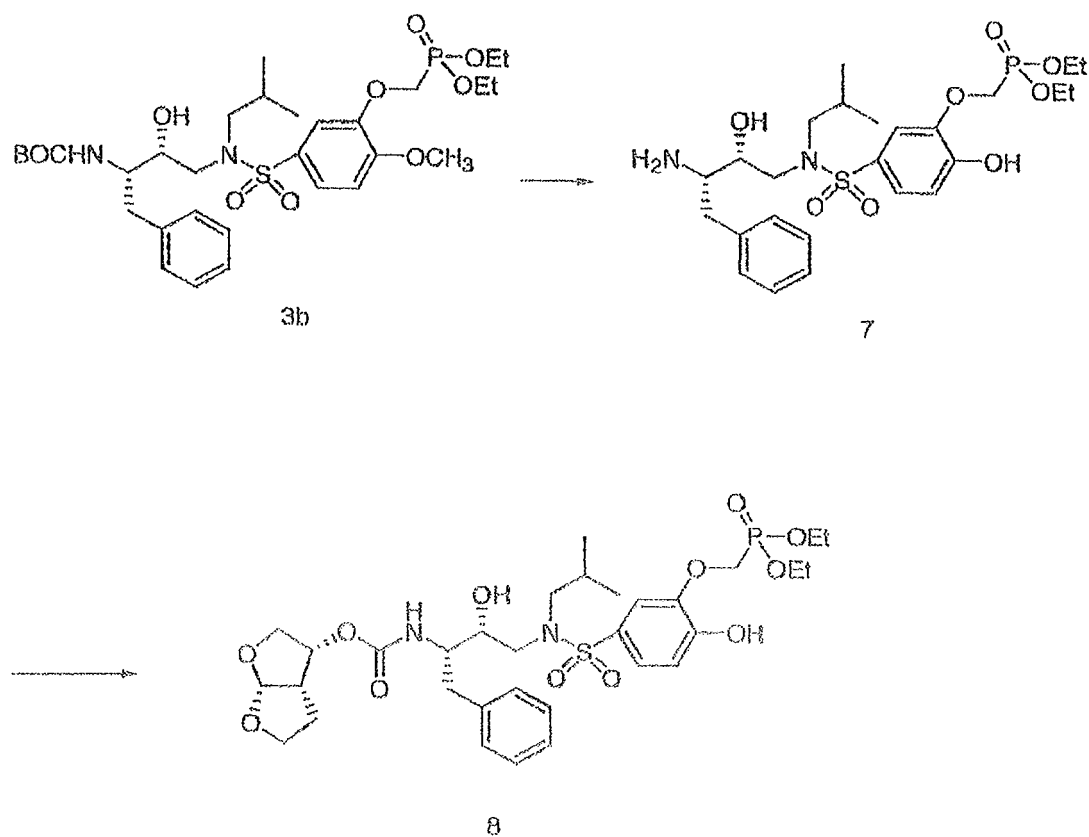
Esquema 2



Esquema 3



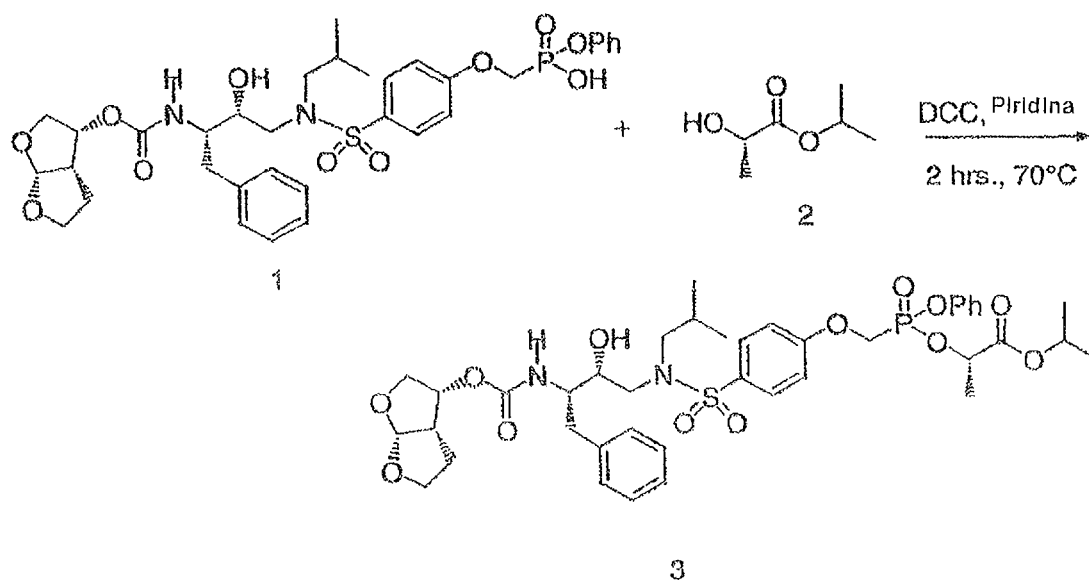
Esquema 4



Esquema Sección K

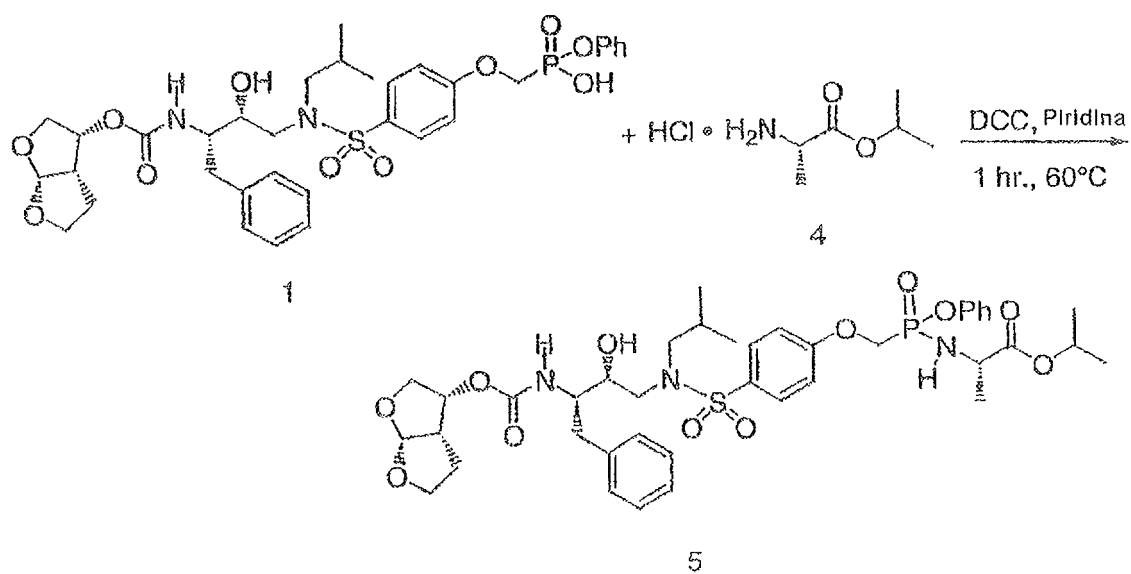
Los esquemas 1-9 se describen en los ejemplos.

Esquema 1

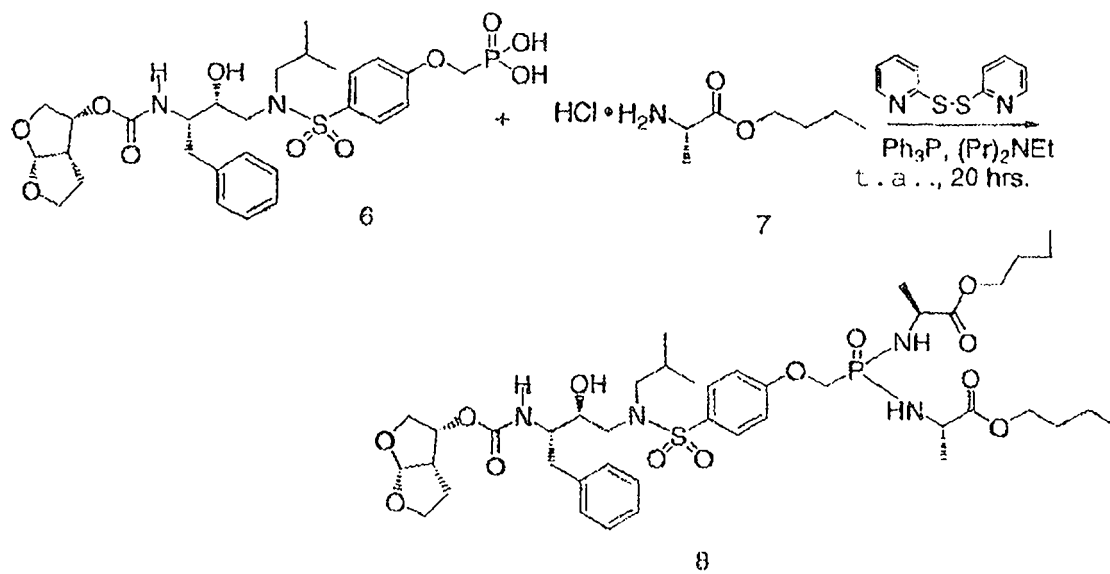


ES 2 290 485 T3

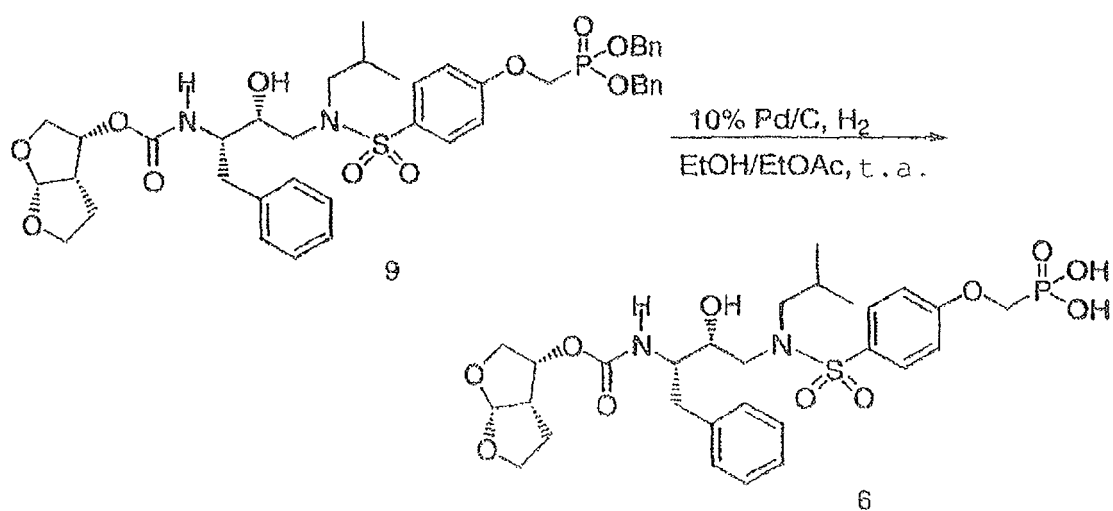
Esquema 2



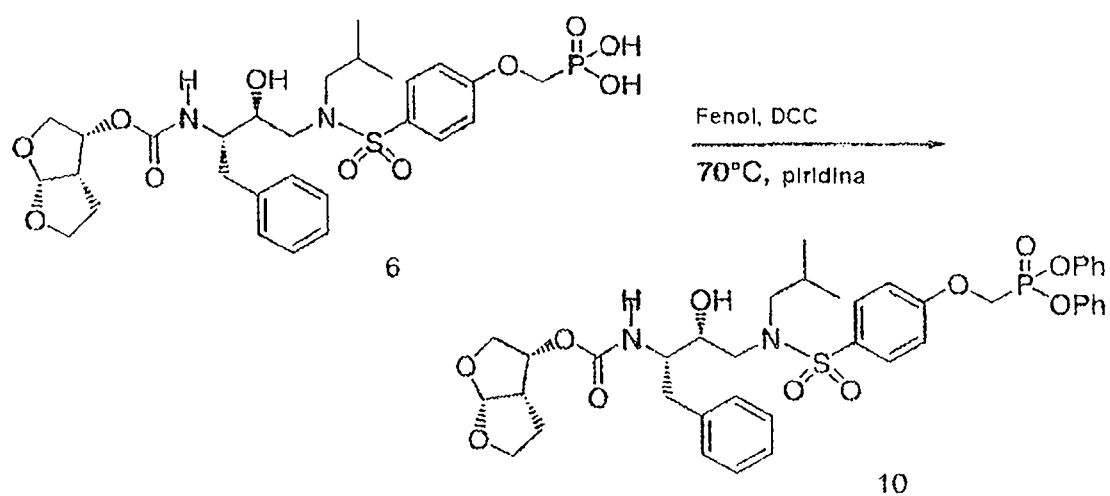
Esquema 3



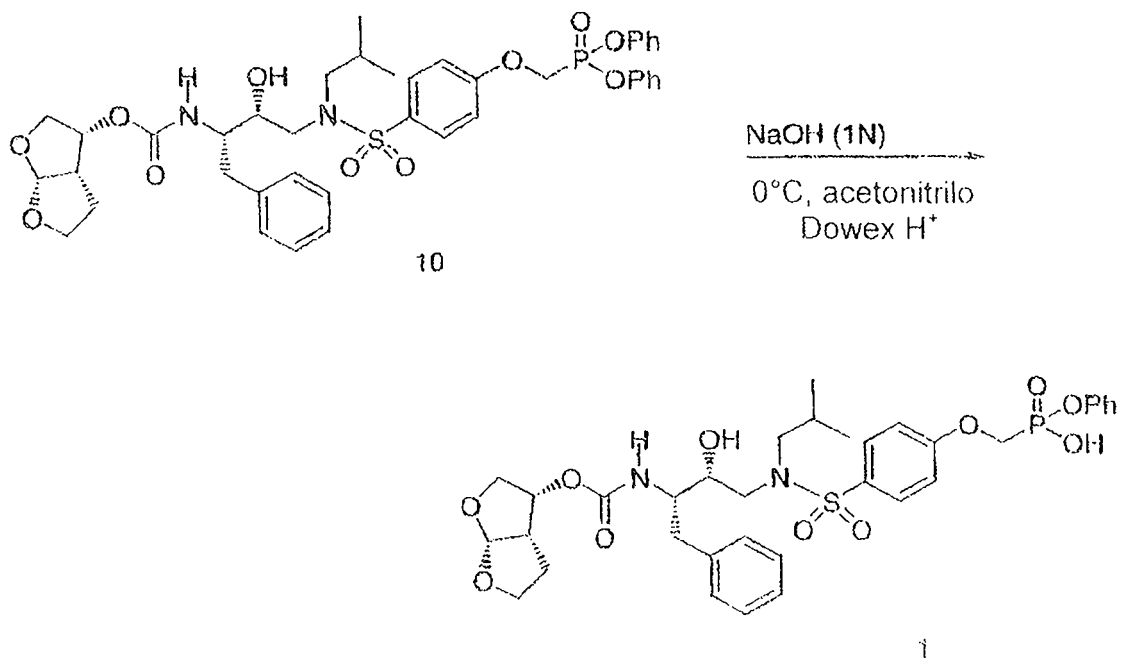
Esquema 4



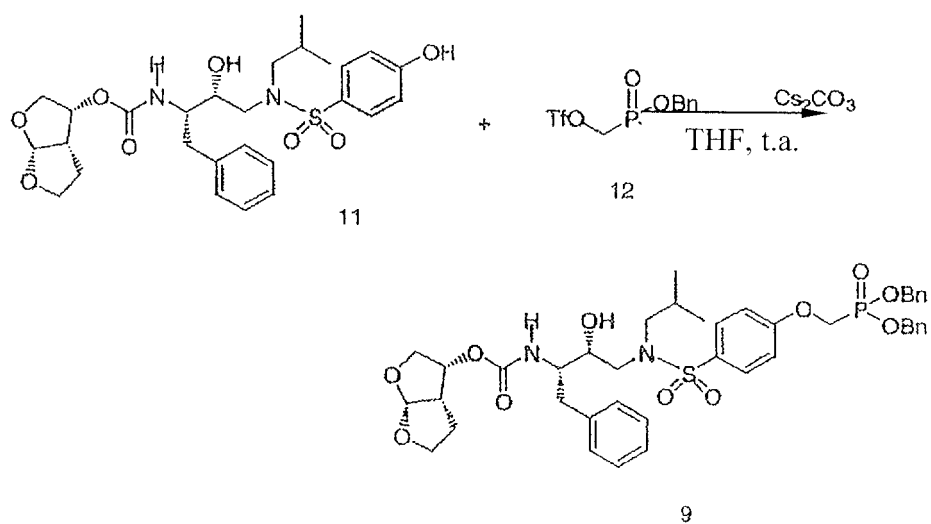
Esquema 5



Esquema 6

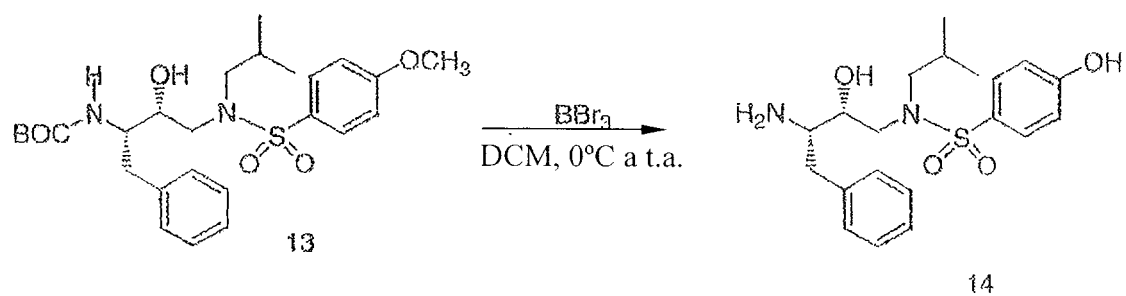


Esquema 7

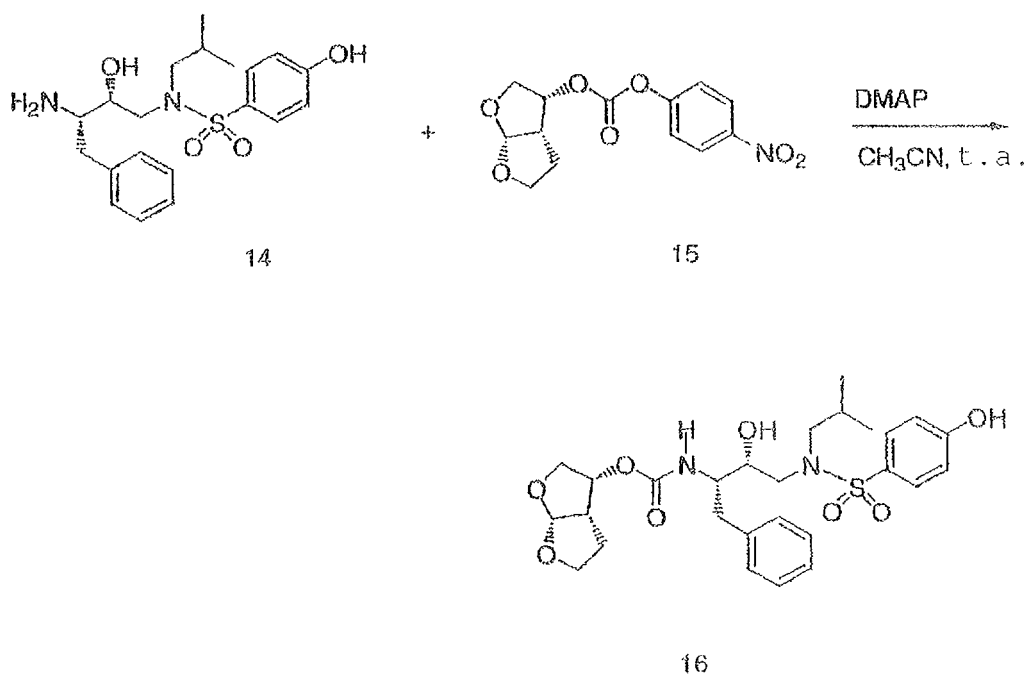


ES 2 290 485 T3

Esquema 8



Esquema 9

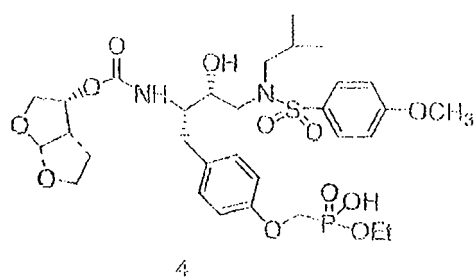
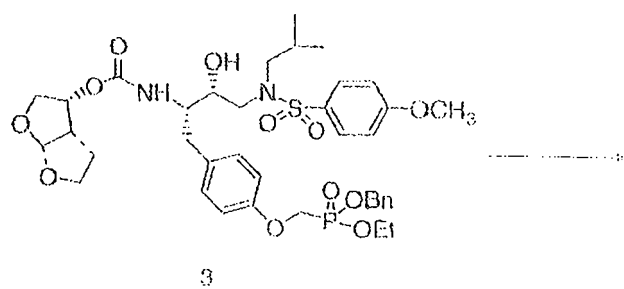
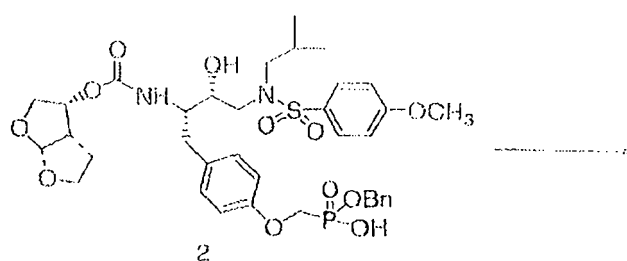
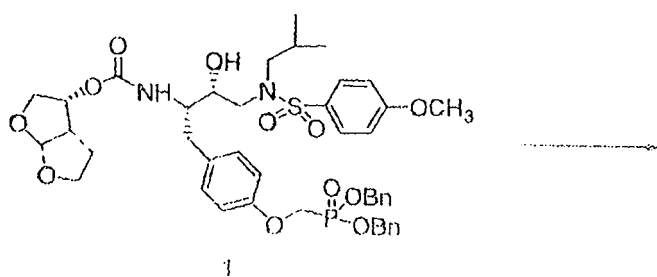


Esquema Sección L

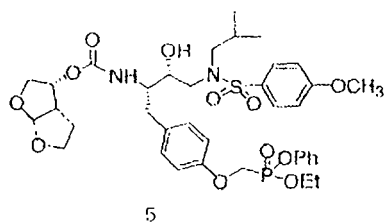
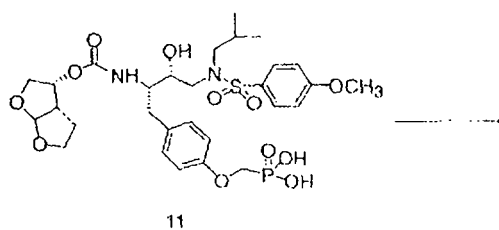
Los esquemas 1-9 se describen en los ejemplos.

Esquema 1

Síntesis de éster fosfónico PI

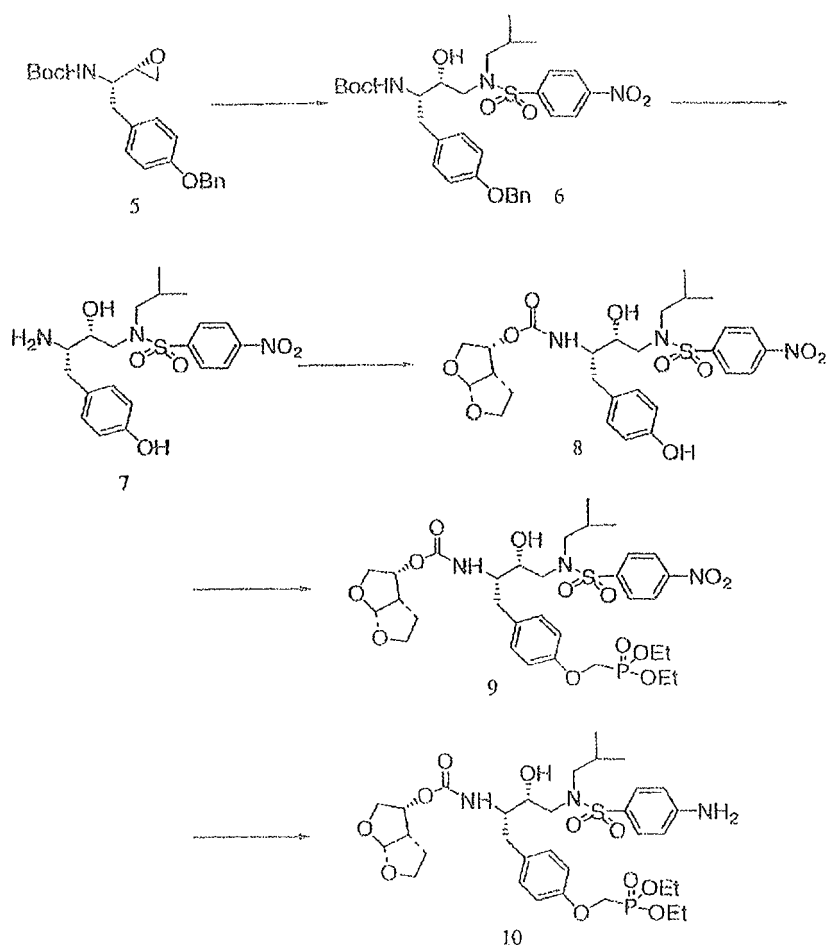


Esquema 2



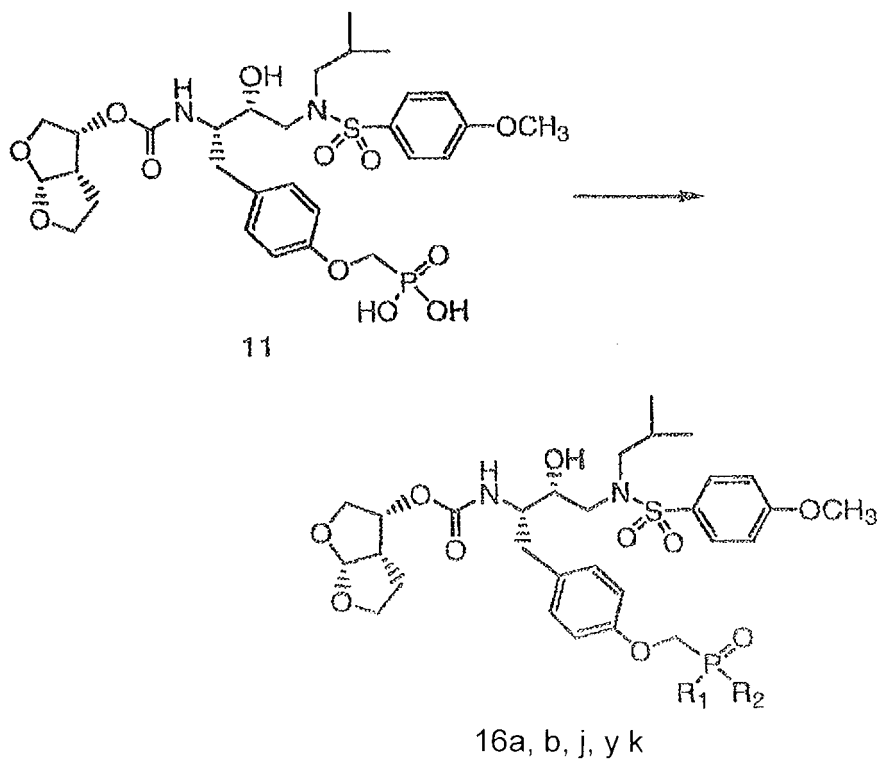
Esquema 3

Síntesis del éster P2'-amino-PI-fosfónico



Esquema 4

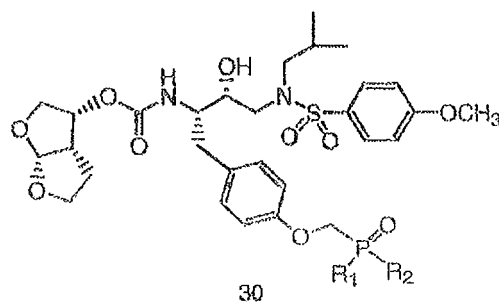
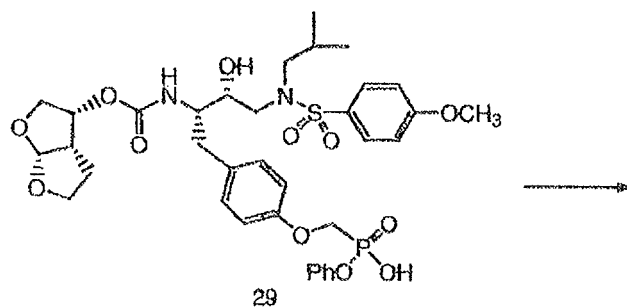
Síntesis de Bisamidatos



Compuestos	R ₁	R ₂
16a	Gly-Et	Gly-Et
16b	Gly-Bu	Gly-Bu
16j	Phe-Bu	Phe-Bu
16k	NHEt	NHEt

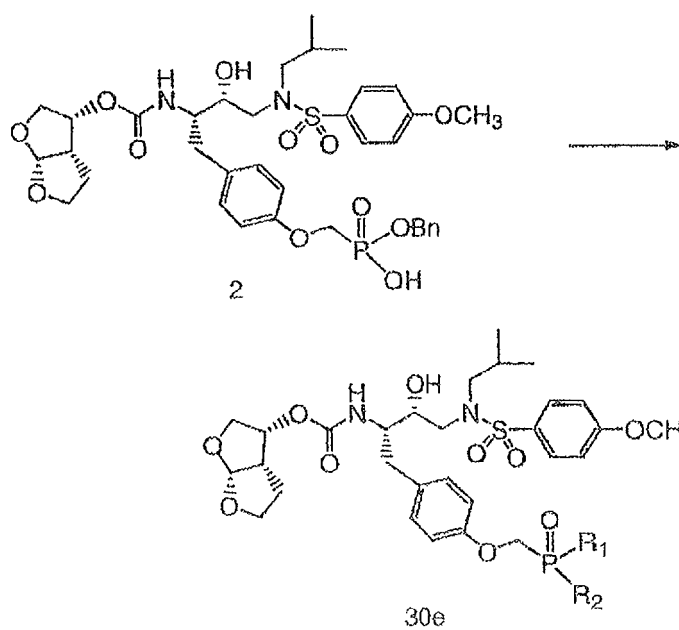
Esquema 5

Síntesis de Monoamidatos



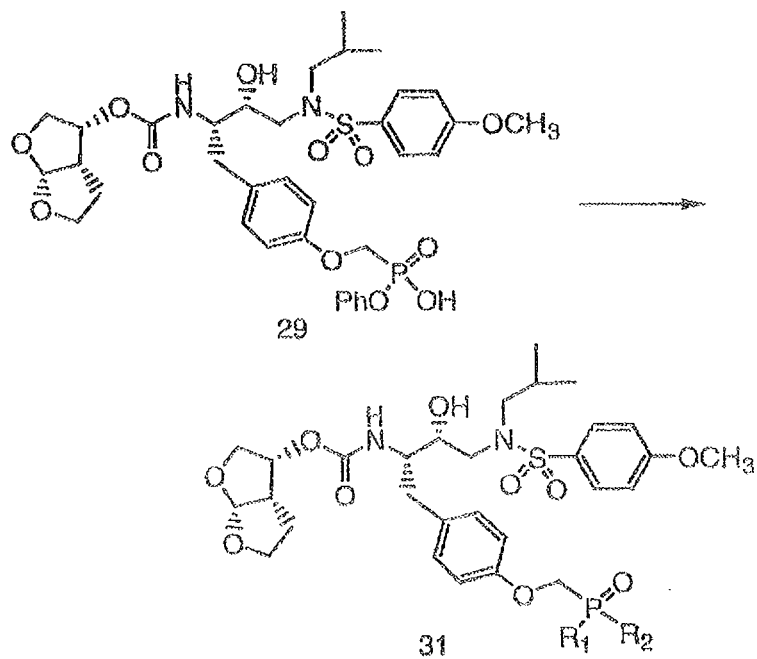
Compuestos	R_1	R_2
30a	OPh	Ala-Me
30b	Oph	Ala-Et
30c	Oph	(D)-Ala-iPr
30d	Oph	Ala-Bu
30e	Oph	Ala-Et

Esquema 6



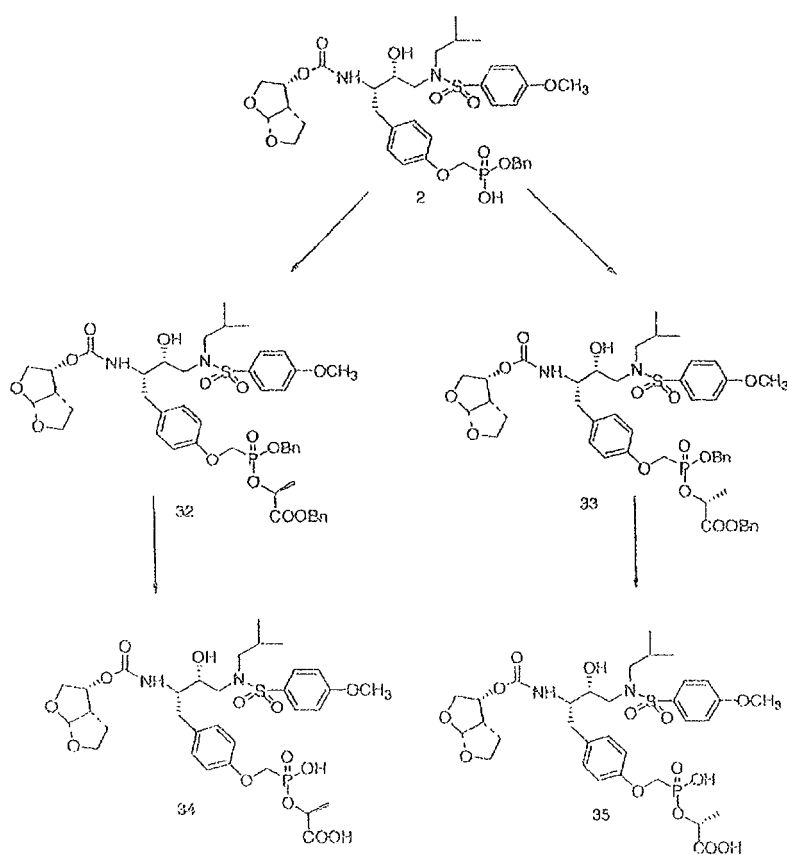
Esquema 7

Síntesis de Lactatos



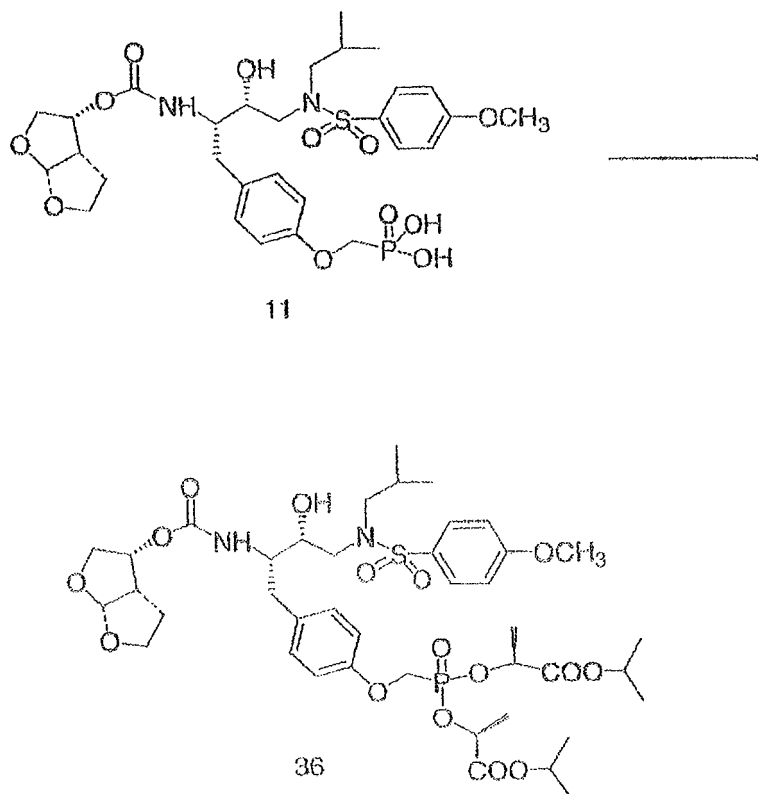
Compuestos	R ₁	R ₂
30a	OPh	Lac-iPr
30b	Oph	Lac-Et
30c	Oph	Lac-Bu
30d	Oph	(R)-Lac-Me
30e	OPh	(R)-Lac-Et

Esquema 8



Esquema 9

Síntesis de Bislactato



Ejemplos

Los siguientes ejemplos se refieren a los esquemas.

Algunos ejemplos se han realizado varias veces. En ejemplos repetidos, las condiciones de reacción tales como tiempo, temperatura, concentración y similares, y los rendimientos están dentro de los rangos experimentales normales. En ejemplos repetidos donde se hacen modificaciones importantes, estas se hacen notar donde los resultados varían significativamente de aquellos descritos. En los ejemplos donde se usan materiales de partida diferentes, estos se hacen notar. Donde los ejemplos repetidos se refieren a un análogo “correspondiente” de un compuesto, tal como un “etil éster correspondiente”, se pretende que un grupo presente de otra manera, en este caso típicamente un metil éster, se tome para ser el mismo grupo modificado como se indica.

Sección A de ejemplos

Ejemplo 1

Diazocetona 1: A una solución de N-terc-Butoxicarbonil-O-bencil-L-tirosina (11 g, 30 mmol, Fluka) en THF seco (55 ml) a -25-30° (temperatura del baño externa) se agregó isobutilcloroformiato (3,9 mL, 30 mmol) seguido por la adición lenta de N-metilmorfolina (3,3 ml, 30 mmol). La mezcla se agitó durante 25 min., se filtró mientras se enfriaba, y la torta filtro se enjuagó con THF frío (0°C (50 ml). El filtrado se enfrió a -25°C y el diazometano (-50 mmol), generado de 15 g de Diazald de conformidad a Aldrichimica Acta 1983, 16, 3) en éter (-150 ml) se vació dentro de la solución de mezclada de anhídrido. La reacción se agitó durante 15 min. y luego se colocó en una baño de enfriamiento a 0°C, dejando que el baño se calentara a temperatura ambiente mientras se agitó durante la noche durante 15 h. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, NaHCO₃ saturado, NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar un sólido amarillo pálido. El sólido en bruto formo una suspensión espesa en hexano, se filtró, y se secó para proporcionar la diazocetona (10,9 g, 92%) la cual se usó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 2

Clorectona 2: A una suspensión de diazocetona 1 (10,8 g, 27 mmol) en éter (600 mL) a 0°C se agregó HCl 4M en dioxano (7,5 mL, 30 mmol). La solución se removió del baño de enfriamiento, y se permitió calentar a temperatura ambiente al tiempo en el cual la reacción se agitó 1 h. El solvente de reacción se evaporó bajo presión reducida para dar un residuo sólido que se disolvió en éter y se pasó a través de una columna corta de gel de sílice. El solvente se evaporó para proporcionar la clorocetona (10,7 g, 97%) como un sólido.

Ejemplo 3

Cloroalcohol 3: A una solución de clorocetona 2 (10,6 g, 26 mmol) en THF (90 ml) se agregó agua (10 ml) y la solución se enfrió a 3-4°C (temperatura interna). A una solución de NaBH₄ (1,5 g, 39 mmol) en agua (5 ml) se agregó gota a gota durante un periodo de 10 min. La mezcla se agitó durante 1 h a 0°C y se agregó lentamente KHSO₄ saturado hasta un pH<4 seguido por NaCl saturado. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto consiste de una mezcla 70:30 de diastereómeros por análisis CLAR (fase móvil, 77:25-CH₃CN:H₂O; velocidad de flujo: 1 ml/min.; detección: 254 nm; volumen de muestra: 20 ml; columna: 5 μ C18, 4.6X250 mm, Variante; tiempos de retención: diastereómero mayor 3, 5.4 min., diastereómero menor 4, 6,1 min.). El residuo se recrystalizó de EtOAc/hexano dos veces para proporcionar el cloroalcohol 3 (4,86 g, >99% pureza diastereomérica por análisis CLAR) como un sólido blanco.

Ejemplo 4

Epóxido 5: A una solución de cloroalcohol 3 (4,32 g, 10,6 mmol) en EtOH (250 ml) y THF (100 ml) se trató con K₂CO₃ (4,4 g, malla 325, 31,9 mmol) y la mezcla se agitó durante a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc y agua y la fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se procesó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el epóxido (3,68 g, 94%) como un sólido blanco.

Ejemplo 5

Sulfonamida 6: A una suspensión de epóxido 5 (2,08 g, 5,6 mmol) en 2-propanol (20 ml) se agregó isobutilamina (10,7 ml, 109 mmol) y la solución se puso a reflujo durante 30 min. La solución se evaporó bajo presión reducida y el sólido en bruto se disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml) y se enfrió a 0°C. Se agregó N,N'-diisopropiletilamina (1,96 ml, 11,3 mmol) seguido por la adición de cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (1,45 g, 7 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) y la solución se agitó durante 40 min. a 0°C, se calentó a temperatura ambiente y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se recrystalizó de EtOAc/hexano para dar la sulfonamida (2,79 g, 81%) como una pequeña aguja blanca: p.f. 122-124°C.

Ejemplo 6

Carbamato 7: A una solución de sulfonamida 6 (500 mg, 0,82 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) a 0°C se trató con ácido trifluoracético (5 ml). La solución se agitó a 0°C durante 30 min. y se removió del baño de enfriamiento agitándose durante 30 min. adicionales. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se dividió entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ saturado. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂ y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl saturado, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en CH₃CN (5 mL) y se trató con carbonato de (3R,3aR,6aS)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-2-il 4-nitrofenilo (263 mg, 0,89 mmol, se preparó de conformidad a Ghosh y col., J. Med. Chem. 1996, 39, 3278) y N,B-dimetilaminopiridina (197 mg, 1,62 mmol). Después se agitó durante 1.5 h a temperatura ambiente, el solvente de reacción se evaporó bajo presión reducida y el residuo se dividió entre EtOAc y 5% de ácido cítrico. La fase orgánica se lavó dos veces con 1% de K₂CO₃, y luego se lavó con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (1/1-EtOAc/hexano) para proporcionar el carbamato (454 mg, 83%) como un sólido: p.f. 128-129°C (MeOH, sin corregir).

Ejemplo 7

Fenol 8: Una solución de carbamato 7 (1,15 g, 1,7 mmol) en EtOH (50 mL) y EtOAc (20 mL) se trató con Pd/C L 10% (115 mg) y se agitó bajo una atmósfera H₂ (globo) durante 18 h. La solución de reacción se purificó con N₂, a través de un filtro 0,45 μ M se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el fenol como un sólido que contiene el solvente restante: p.f. 131-134°C (EtOAc/hexano, sin corregir).

Ejemplo 8

Dibencilfosfonato 10: A una solución de dibencilhidroximetilfosfonato (527 mg, 1,8 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se trató con 2,6-lutidina (300 μ l, 2,6 mmol) y el matraz de reacción se enfrió a -50°C (temperatura externa). Se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (360 μ l, 2,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 15 min y luego se permitió calentar el baño de enfriamiento a 0°C durante 45 min. La mezcla de reacción se dividió entre éter y agua enfriada

con hielo. La fase orgánica se lavó con H_3PO_4 1M frío, NaCl saturado, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el triflato 9 (697 mg, 91%) como un aceite el cual se usó directamente sin purificación adicional. A una solución de fenol 8 (775 mg, 1,3 mmol) en THF (5 mL) se agregó Cs_2CO_3 (423 mg, 1,3 mmol) y el triflato 9 (710 mg, 1,7 mmol) en THF (2 mL). Después se agitó la mezcla de reacción durante 30 min. a temperatura ambiente, se agregó Cs_2CO_3 adicional (423 mg, 1,3 mmol) y triflato (178 mg, 0,33 mmol) y la mezcla se agitó durante 3,5 h. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida y el residuo se dividió entre EtOAc y NaCl saturado. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se procesó por cromatografía en gel de sílice, se eluyó (5% 2-propanol/ CH_2Cl_2) para dar el dibencilfosfonato como un aceite que se solidificó hasta que se colocó. El sólido se disolvió en EtOAc, se agregó éter, y el sólido se precipitó a temperatura ambiente durante la noche. Después se enfrió a 0°C , el sólido se filtró y se lavó con éter frío para proporcionar el dibencilfosfonato (836 mg, 76%) como un sólido blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,66 (d, 2H), 7,31 (s, 10H), 7,08 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 5,59 (d, 1H), 5,15-4,89 (m, 6H), 4,15 (d, 2H), 3,94-3,62 (m, 10H), 3,13-2,69 (m, 7H), 1,78 (m, 1H), 1,70-1,44 (m, 2H), 0,89-0,82 (2d, 6H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 18,7; EM (ESI) 853 (M+H).

Ejemplo 9

Ácido fosfónico 11: A una solución de dibencilfosfonato 10 (0,81 g) se disolvió en EtOH/EtOAc (30 mL/10 mL), se trató con Pd/C al 10% (80 mg) y se agitó bajo una atmósfera de H_2 (globo) durante 1,5 h. La reacción se purificó con N_2 , y el catalizador se removió por filtración a través de celite. El filtrado se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH y se filtró con un filtro 0,45 μm . Después de la evaporación del filtrado, el residuo se trituró con éter y el sólido se colectó por filtración para proporcionar el ácido fosfónico (634 mg, 99%) como un sólido blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,77 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 5,60 (d, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,17 (d, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,85-3,68 (m, 5H), 3,42 (dd, 1H), 3,16-3,06 (m, 2H), 2,96-2,84 (m, 3H); 2,50 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,40 (dd, 1H), 0,94 (d, 3H), 0,89 (d, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 16,2; EM (ESI) 671 (M-H).

Ejemplo 10

Dietilfosfonato 13: El triflato 12 se preparó de dietil hidroximetilfosfonato (2 g, 11,9 mmol), 2,6-lutidina (2,1 mL, 17,9 mmol), y anhídrido trifluorometanosulfónico (2,5 mL, 14,9 mmol) como se describe por el compuesto 9. A una solución de fenol 8 (60 mg, 0,10 mmol) en THF (2 mL) se agregó Cs_2CO_3 (65 mg, 0,20 mmol) y el triflato 12 (45 mg, 0,15 mmol) en THF (0,25 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se agregó el triflato adicional (0,15 mmol) en THF (0,25 mL). Después de 2 h la mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y NaCl saturado. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se procesó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc) para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (5% 2-propanol/ CH_2Cl_2) para proporcionar el dietilfosfonato como una espuma: RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,66 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 5,60 (d, 1H), 4,97 (d, 2H), 4,23-4,13 (m, 6H), 3,93-3,62 (m, 10H), 3,12-2,68 (M, 7H), 1,84-1,44 (m, 3H), 1,31 (t, 6H), 0,88-0,82 (2d, 6H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 17,7; EM (ESI) 729 (M+H).

Ejemplo 11

Difenilfosfonato 14: A una solución de 11 (100 mg, 0,15 mmol) y fenol (141 mg, 1,5 mmol) en piridina (1,5 mL) se agregó N,N-diisopropilcarbodiimida (50 μL , 0,38 mmol). La solución se agitó durante 31 h a temperatura ambiente y durante 20 h a 50°C . El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice se eluyó (EtOAc) para proporcionar el difenilfosfonato 14 (16 mg) como una espuma: RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 10,9; EM (ESI) 847 (M+Na).

Ejemplo 12

Bis-Poc-fosfonato 15: A una solución de 11 (50 mg, 0,74 mmol) y isopropilclorometil carbonato (29 mg, 0,19 mmol) en DMF (0,5 mL) se agregó trietilamina (26 μL , 0,19 mmol) y la solución se calentó a 70°C (temperatura del baño) durante 4,5 h. La reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de capa preparativa (2% 2-propanol/ CH_2Cl_2) para proporcionar 15 (7 mg): RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,71 (d, 2H), 7,15 (d, 2H); 7,01 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 5,80-5,71 (m, 4H), 5,67 (d, 1H), 5,07-4,87 (m, 4H), 4,35 (d, 2H), 4,04-3,68 (m, 10H), 3,13 (dd, 1H), 3,04-2,90 (m, 5H), 2,79 (dd, 1H), 1,88-1,50 (m, 3H+ H_2O pico), 1,30 (m, 12H), 0,93 (d, 3H), 0,88 (d, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 19,6.

Ejemplo 13

La síntesis de los Bisamidatos 16a-j. Procedimiento representativo, Bisamidato 16f: Una solución del ácido fosfónico 11 (100 mg, 0,15 mmol) y el clorhidrato del éster butílico del ácido (S)-2-aminobutírico (116 mg, 0,59 mmol) se disolvió en piridina (5 mL) y el solvente se destiló bajo presión reducida a $40-60^\circ\text{C}$. El residuo se trató con una solución de Ph_3P (117 mg, 0,45 mmol) y 2,2'-dipiridil disulfuro (98 mg, 0,45 mmol) en piridina (1 mL) se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se procesó por cromatografía en gel de sílice (1% hasta 5% de 2-propanol/ CH_2Cl_2). El producto purificado se suspendió en éter y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el bisamidato 16f (106 mg, 75% como un sólido blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,72 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 5,67 (d, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,96 (d, 1H), 4,19-3,71 (m, solapamiento

ES 2 290 485 T3

s, 18H), 3,42 (t, 1H), 3,30 (t, 1H), 3,20 (dd, 1H), 3,20-2,97 (m, 4H), 2,80 (dd, 2H), 1,87-1,54 (m, 19H), 1,42-1,35 (4h), 0,97-0,88 (m, 18H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 20,3; EM (ESI) 955 (M+H).

Compuesto	R ₁	R ₂	Aminoácido
16a	H	Et	Gly
16b	H	Bu	Gly
16c	Me	Et	Ala
16d	Me	Bu	Ala
16e	Et	Et	Aba ¹
16f	Et	Bu	Aba ₁
16g	iBu	Et	Leu
16h	iBu	Bu	Ley
16i	Bn	Et	Phe
16j	Bn	Bu	Phe
¹ Aba, ácido 2-aminobutírico			

Ejemplo 14

Diazocetona 17: A una solución de N-terc-Butoxicarbonil-p-bromo-L-fenilalanina (9,9 g, 28,8 mmol, Synthetech) en THF seco (55 ml) a -25-30°C (temperatura del baño externa) se agregó isobutilcloroformiato (3,74 ml, 28,8 mmol) seguido por la adición lenta de N-metilmorfolina (3,16 ml, 28,8 mmol). La mezcla se agitó durante 25 min., se filtró mientras se enfriaba, y la torta filtro se enjuagó con THF frío (0°C) (50 ml). El filtrado se enfrió a -25°C y diazometano (-50 mmol, generado de 15 g de diazald de conformidad a Aldrichimica Acta 1983, 16, 3) en éter (-150 ml) se vació dentro de la solución mezclada de anhídrido. La reacción se agitó durante 15 min. Y luego se colocó en un baño de enfriamiento a 0°C, se permitió que el baño se calentara a temperatura ambiente mientras se agitó durante la noche durante 15 h. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se suspendió en éter, se lavó con agua, NaHCO₃ saturado, NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar un sólido amarillo pálido. El sólido en bruto formo una suspensión espesa en hexano, se filtró, y se secó para proporcionar diazocetona 17 (9,73 g, 90%) la cual se usó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 15

Clorocetona 18: A una solución de diazocetona 17 (9,73 g, 26 mmol) en éter (500 ml) a 0°C se agregó HCl 4M en dioxano (6,6 ml, 26 mmol). La solución se agitó durante 1 h a 0°C y se agregó HCl 4 M en dioxano (1 ml). Después de 1h, el solvente de reacción se evaporó bajo presión reducida para proporcionar la clorocetona 18 (9,79 g, 98%) como un sólido blanco.

Ejemplo 16

Cloroalcohol 19: A una solución de clorocetona 18 (9,79 g, 26 mmol) en THF (180 ml) y agua (16 ml) se enfrió a 0°C (temperatura interna). Se agregó el NaBH₄ (2,5 g, 66 mmol) en diversos restos durante un periodo de 15 min., mientras se mantiene la temperatura interna por debajo de 5°C. La mezcla se agitó durante 45 min., y se agregó KHSO₄ saturado lentamente hasta un pH>3. La mezcla se dividió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (MgSO₄) se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, y se pasó a través de una columna corta de gel de sílice, y el solvente se evaporó. El residuo sólido se recrystalizó de EtOAc/hexano para proporcionar el cloroalcohol 19 (3,84 g) como un sólido blanco.

Ejemplo 17

Epóxido 21: Una suspensión parcial del cloroalcohol 19 (1,16 g, 3,1 mmol) en EtOH (50 ml) se trató con K₂CO₃ (2 g, 14,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc y NaCl saturado, y la fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el epóxido 21 (1,05 g, 92%) como un sólido cristalino blanco.

ES 2 290 485 T3

Ejemplo 18

Sulfonamida 22: A una solución del epóxido 21 (1,05 g, 3,1 mmol) en 2-propanol (40 ml) se agregó isobutilamina (6 ml, 61 mmol) y la solución se puso a reflujo durante 30 min. La solución se evaporó bajo presión reducida y el sólido en bruto se disolvió en CH_2Cl_2 (20 ml) y se enfrió a 0°C . Se agregó trietilamina (642 μl , 4,6 mmol) seguido por la adición de (634 mg, 3,4 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) y la solución se agitó durante 2 h a 0°C tiempo en el cual la solución de reacción se trató con trietilamina adicional (1,5 mmol) y cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (0,31 mmol). Después de 1,5 h, la solución de reacción se evaporó bajo presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc y H_3PO_4 1M frío. La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado, NaCl saturado, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó en gel de sílice (15/1- CH_2Cl_2 -EtOAc) para proporcionar 1,67 g de un sólido el cual se recrystalizó de EtOAc/hexano para dar la sulfonamida 22 (1,54 g, 86%) como un sólido cristalino blanco.

Ejemplo 19

Silil éter 23: A una solución de la sulfonamida 22 (1,53 g, 2,6 mmol) en CH_2Cl_2 (12 ml) a 0°C se agregó N,N-diisopropiletilamina (0,68 ml, 3,9 mmol) seguido por terc-butildimetilsililtrifluorometanosulfonato (0,75 mL, 3,3 mmol). La solución de reacción se agitó durante 1 h a 0°C y se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 17 h. Se agregó N,N-diisopropiletilamina adicional (3,9 mmol) y terc-butildimetilsililtrifluorometanosulfonato (1,6 mmol), se agitó durante 2,5 h, luego se calentó hasta reflujo durante 3 h y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y H_3PO_4 1M frío. La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado, NaCl saturado, y se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó en gel de sílice (2/1-hexano-éter) para proporcionar silil éter 23 (780 mg, 43%) como aceite.

Ejemplo 20

Fosfonato 24: A una solución de 23 (260 mg, 0,37 mmol), trietilamina (0,52 ml, 3,7 mmol), y dietilfosfito (0,24 mmol, 1,86 mmol) en tolueno (2 ml) se purificó con argón y a la solución se agregó $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (43 mg, 10 mol%). La mezcla de reacción se calentó a 110°C (temperatura del baño) durante 6 h, y luego se permitió agitar a temperatura ambiente durante 12 h. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se dividió entre éter y agua. La fase acuosa se extrajo con éter y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl saturado, se secaron (MgSO_4), se filtraron, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (2/1-acetato de etilo/hexano) para proporcionar dietilfosfonato 24 (153 mg, 55%).

Ejemplo 21

Ácido fosfónico 26: A una solución de 24 (143 mg) en MeOH (5 ml) se agregó HCl 4N (2 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante h y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se trituró con éter y el sólido se colectó por filtración para proporcionar sal de clorhidrato 25 (100 mg, 92%) como un polvo blanco. A una solución de X (47 mg, 0,87 mmol) en CH_3CN (1 ml) a 0°C se agregó TMSBr (130 μl , 0,97 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 6,5 h tiempo en el cual se agregó TMSBr (0,87 mmol) y se agitó continuamente durante 16 h. La solución se enfrió a 0° y se apagó con varias gotas de agua enfriada con hielo. Los solventes se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se disolvió en varios mililitros de MeOH y se trató con óxido de propileno (2 ml). La mezcla se calentó hasta que hirvió suavemente y se evaporó. El residuo se trituró con acetona y el sólido se colectó por filtración para dar el ácido fosfónico 26 (32 mg, 76%) como un sólido blanco.

Ejemplo 22

Fosfonato 27: A una suspensión de 26 (32 mg, 0,66 mmol) en CH_3CN (1 ml) se agregó bis(trimetilsilil)acetamida (100 μl , 0,40 mmol) y la solución se agitó durante 30 min., a temperatura ambiente. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en CH_3CN (1 ml). A esta solución se agregó (3R,3aR,6aS)-hexahidrofuro [2,3-b]furan-2-il 4-nitrofenilcarbonato (20 mg, 0,069 mmol), se preparó de conformidad a Ghosh y col. J. Med. Chem. 1996, 39, 3278.), N,N-diisopropiletilamina (35 μl , 0,20 mmol), y N,N-dimetilaminopiridina (cantidad catalítica). La solución se agitó durante 22 h a temperatura ambiente, se diluyó con agua (0,5 ml) y se agitó con resina de intercambio de iones IR 120 (325 mg, H^+ forma) hasta que el pH fue de <2 . La resina se removió por filtración, se lavó con metanol y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua, se trató con NaHCO_3 sólido hasta un pH = 8 y se evaporó hasta secarse. El residuo se disolvió en agua y se purificó por cromatografía de fase inversa C18, se eluyó con agua seguido por 5%, 10% y 20% de MeOH en agua para dar la sal de sodio 27 (24 mg) como un sólido amarillo pálido: RMN ^1H (D_2O) δ 7,72 (d, 2H), 7,52 (dd, 2H), 7,13 (dd, 2H), 7,05 (d, 2H), 5,58 (d, 1H), 4,87 (m, 1H), 3,86-3,53 (m solapamiento s, 10H), 3,22 (dd, 1H), 3,12-2,85 (6H), 2,44 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,12 (dd, 1H), 0,77 (m, 6H); RMN ^{31}P (D_2O) δ 11,23; EM (ESI) 641 (M-H).

Ejemplo 23

Dietilfosfonato 28: A una solución de 25 (16 mg, 0,028 mmol) en CH_3CN (0.5 mL) se agregó (3R,3Ar,6As)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-2-il 4-nitrofenil carbonato (9 mg, 0,031 mmol), N,N-diisopropiletilamina (20 μl , 0,11 mmol), y N,N-dimetilaminopiridina (cantidad catalítica). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 h y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo entre EtOAc y NaHCO_3 saturado. La fase orgánica se lavó con NaHCO_3

ES 2 290 485 T3

saturado, NaCl saturado, y se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (2.5-5% de 2-propanol/ CH_2Cl_2). El residuo obtenido se purificó además por cromatografía de capa preparativa (5% de MeOH/ CH_2Cl_2) seguido por cromatografía de columna en gel de sílice (10% de 2-propanol/ CH_2Cl_2) para proporcionar dietilfosfonato 28 (7 mg) como una espuma: RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,72-7,66 (m, 4H), 7,32-7,28 (2H), 6,96 (d, 2H), 5,60 (d, 1H), 4,97 (m, 2H), 4,18-4,01 (m, 4H), 3,94-3,60 (m, solapamiento s, 10H), 3,15-2,72 (m, 7H), 1,78 (m, 1H), 1,61 (m + H_2O , ~3H), 1,28 (t; 6H), 0,86 (m, 6H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 18,6; EM (ESI) 699 (M+H).

Ejemplo prospectivo 24

El difenilfosfonato 14 se trató con hidróxido de sodio acuoso para proporcionar el monofenilfosfonato 29 de conformidad al procedimiento encontrado en J. Med. Chem. 1994, 37, 1857. El Monofenilfosfonato 29 luego se convirtió al monoamidato 30 por un reacción con un éster aminoácido en la presencia de pH 3 y 2,2'-diperidildisulfuro como se describe en la síntesis del bisamidato 16f. Alternativamente, el monoamidato 30 se preparó por el tratamiento del 29 con un éster aminoácido y DCC. Las condiciones de acoplamiento de este tipo se encontraron en Bull. Chem. Soc. Jpn. 1988, 61, 4491.

Ejemplo 25

Diazocetona 1: A una solución de N-terc-butoxicarbonil-o-bencil-l-tirosina (25 g, 67 mmol, Fluka) en THF seco (150 ml) a -25-30°C (temperatura externa del baño) se agregó isobutilcloroformiato (8,9 ml, 69 mmol) seguido por la adición lenta de N-metilmorfolina (37,5 ml, 69 mmol). La mezcla se agitó durante 40 min, y diazometano (170 mmol), generado de 25 g de 1-metil-3-nitro-1-nitroso-guanidina de conformidad a Aldrichimica Acta 1983, 16, 3) en éster (400 ml) se vació dentro de la solución mezclada de anhídrido. La reacción se agitó durante 15 min., se permitió que el baño se calentara a temperatura ambiente mientras se agitó durante la noche por 4 h. La mezcla se burbujeó con N_2 durante 30 min., se lavó con agua, NaHCO_3 saturado, NaCl saturado, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para dar un sólido amarillo pálido. El sólido en bruto formó una suspensión espesa en hexano, se filtró, y se secó para proporcionar la diazocetona (26,8 g, 99%) la cual se usó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 26

Clorocetona 2: A una suspensión de diazocetona 1 (26,8 g, 67 mmol) en éter/THF (750 ml, 3/2) a 0°C se agregó HCl 4M en dioxano (16,9 ml, 67 mmol). La solución se agitó a 0°C durante 2 hr. El solvente de reacción se evaporó bajo presión reducida para dar la clorocetona (27,7 g, 97%) como un sólido.

Ejemplo 27

Cloroalcohol 3: A una solución de clorocetona 2 (127,1 g, 67 mmol) en THF (350 ml) se agregó agua (40 ml) y la solución se enfrió a 3-4°C (temperatura interna). Se agregó NaBH_4 (6,3 g, 168 mmol) por partes. La mezcla se agitó durante 1 h a 0° y los solventes se removieron. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se agregó KHSO_4 saturado lentamente hasta un pH $_4$ seguido por NaCl saturado. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto consiste de una mezcla 70:30 de diastereómeros por análisis CLAR (fase móvil, 77:25- CH_3CN : H_2O ; velocidad de flujo: 1 ml/min.; detección: 254 nm; volumen de muestra: 20 μL ; columna: 5 μ C18, 4,6X250 mm, Variante; tiempos de retención: diastereómero mayor 3, 5,4 min., diastereómero menor 4, 6,1 mn.). El residuo se recrystalizó de EtOAc/hexano dos veces para proporcionar el cloroalcohol 3 (12,2 g, >96% de pureza diastereomérica por análisis CLAR) como un sólido blanco.

Ejemplo 28

Epóxido 5: A una solución de cloroalcohol 3 (12,17 g, 130 mmol) en EtOH (300 ml) se agregó una solución KOH/EtOH (0,71N, 51 ml, 36 mmol). La mezcla se agitó durante a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc y agua y la fase orgánica se lavó con NH_4Cl saturado, se secó (MgSO_4), se filtró, y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el epóxido (10,8 g, 97%) como un sólido blanco.

Ejemplo 29

Sulfonamida 6: A una suspensión del epóxido 5 (10,8 g, 30 mmol) en 2-propanol (100 ml) se agregó isobutilamina (129,8 ml, 300 mmol) y la solución se puso a reflujo durante 1 hr. La solución se evaporó bajo presión reducida para dar un sólido en bruto. El sólido (42 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (200 ml) y se enfrió a 0°C. Se agregó trietilamina (11,7 l, 84 mmol) seguido por la adición de cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (8,68 g, 42 mmol) y la solución se agitó durante 40 min. a 0°C, se calentó a temperatura ambiente y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc y NaHCO_3 saturado. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se recrystalizó de EtOAc/hexano para dar la sulfonamida (23,4 g, 91%) como una aguja blanca pequeña: p.f. 122-124°C (sin corregir).

ES 2 290 485 T3

Ejemplo 30

Carbamato 7: A una solución de sulfonamida 6 (6,29 mg, 10,1 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se trató con ácido trifluoroacético (10 ml). La solución se agitó durante 3 hr. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se dividió entre EtOAc y NaOH 0,5 N. La fase orgánica se lavó con NaOH 0,5 N (2x), agua NaCl saturado, se secó (MgSO_4), se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en CH_3CN (60 ml), se enfrió a 0°C y se trató con (3R, 3aE, 6aS)-hexahidrofuro[2,3-furan-2-il 4-nitrofenil carbonato (298,5 g, 10 mmol, se preparó de conformidad a Chosh y col., J. Med. Chem. 1996, 39, 3278) y N,N-dimetilaminopiridina (2,4 g, 20 mmol). Después se agitó durante 1 h a 0°C , el solvente de reacción se evaporó bajo presión reducida y el residuo se dividió entre EtOAc y 5% de ácido cítrico. La fase orgánica se lavó dos veces con 1% de K_2CO_3 , y luego se lavó con NaCl saturado, se secó (MgSO_4), se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (1/1-EtOAc/hexano) para proporcionar el carbamato (5,4 g, 83%) como un sólido: p.f. $128-129^\circ\text{C}$ (MeOH, sin corregir).

Ejemplo 31

Fenol 8: A una solución del carbamato 7 (5,4 g, 8,0 mmol) en EtOH (260 ml) y EtOAc (130 ml) se trató con Pd/C al 10% (570 mg) y se agitó bajo una atmósfera de H_2 (balón) durante 3 h. La solución de reacción se agitó con celite durante 10 min., y se pasó a través de una almohadilla de celite. El filtrado se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el fenol como un sólido (4,9 g) que contiene el solvente residual: p.f. $131-134^\circ\text{C}$ (EtOAc/hexano, sin corregir).

Ejemplo 32

Dibencilfosfonato 10: A una solución de dibencilhidroximetil fosfonato (3,1 g, 10,6 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) se trató con 2,6-lutidina (1,8 ml, 15,6 mmol) y el matraz de reacción se enfrió a -50°C (temperatura externa). Se agregó anhídrido trifluorometansulfónico (2,11 ml, 12,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min., y luego el baño de enfriamiento se permitió calentar a 0°C durante 45 min. La mezcla de reacción se dividió entre éter y agua enfriada con hielo. La fase orgánica se lavó con H_3PO_4 1 M frío, NaCl saturado, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el triflato 9 (3,6 g, 80%) como aceite el cual se usó directamente sin purificación adicional. A una solución de fenol 8 (3,61 g, 6,3 mmol) en ThF (90 ml) se agregó Cs_2CO_3 (4,1 g, 12,6 mmol) y se filtró 9 (4,1 g, 9,5 mmol) en THF (10 ml). Después se agitó la mezcla de reacción durante 30 min., a temperatura ambiente se agregó Cs_2CO_3 adicional (6,96 g, 3 mmol) y se filtró (1,26 g, 3 mmol) y la mezcla se agitó durante 3,5 h. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida y el residuo se dividió entre EtOAc y NaCl saturado. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El producto se procesó por cromatografía en gel de sílice, se eluyó (2-propanol al 5%/CH $_2$ Cl $_2$) para el dibencilfosfonato como aceite que se solidificó durante el reposo. El sólido se disolvió en EtOAc, se agregó éter, y el sólido se precipitó a temperatura ambiente durante la noche. Después se enfrió a 0°C , el sólido se filtró y se lavó con éter frío para proporcionar el dibencilfosfonato (3,43 g, 64%) como un sólido blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,66 (d, 2H), 7,31 (s, 10H), 7,08 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 5,59 (d, 1H), 5,15-4,89 (m, 6H), 4,15 (d, 2H), 3,94-3,62 (m, 10H), 3,13-2,69 (m, 7H), 1,78 (m, 1H), 1,70-1,44 (m, 2H), 0,89-0,82 (2d, 6H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 18,7; EM (ESI) 853 (M+H).

Ejemplo 33

Ácido fosfónico 11: Una solución de dibencilfosfonato 10 (3,43 g) se disolvió en EtOH/EtOAc (150 ml/50 mL), se trató con Pd/C al 10% (350 mg) y se agitó bajo una atmósfera de H_2 (balón) durante 3 h. La mezcla de reacción se agitó con celite, y el catalizador se removió por filtración a través de celite. El filtrado se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH y se filtró con una solución amortiguadora 0,45 μM . Después de la evaporación del filtrado, el residuo se trituró con éter y el sólido se colectó por filtración para proporcionar el ácido fosfónico (2,6 g, 94% como un sólido blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,77 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 5,60 (d, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,17 (d, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,85-3,68 (m, 5H), 3,42 (dd, 1H), 3,16-3,06 (m, 2H), 2,96-2,84 (m, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,40 (dd, 1H), 0,94 (d, 3H), 0,89 (d, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 16,2; EM (ESI) 671 (M-H).

Sección B de ejemplos

No existe sección B en esta solicitud.

Sección C de ejemplos

Ejemplo 1

Difenil fosfonato 31: A una solución de ácido fosfónico 30 (11 g, 16,4 mmol) y fenol (11 g, 117 mmol) en piridina (100 ml) se agregó 1,3-diciclohexilcarbodiimida (13,5 g, 65,5 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 min., y luego a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se filtró. El filtrado se evaporó bajo presión reducida hasta remover la piridina. El residuo se disolvió en acetato de etilo (250 ml) y se acidificó hasta un pH = 4 por adición de HCl (0,5 N) a 0°C . La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 h, se filtró y la fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró

y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice para dar difenil fosfonato 31 (9 g, 67%) como un sólido. RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 12,5.

Ejemplo 2

Monofenilfosfonato 32: A una solución de difenilfosfonato 31 (9,0 g, 10,9 mmol) en acetonitrilo (400 mL) se agregó NaOH (1N, 27 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h, y luego se trató con Dowex (50WX8-200, 12 g). La mezcla se agitó durante 0,5 h a 0°C, y luego se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se co-evaporó con tolueno. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se agregó hexano al precipitado sin el monofenil fosfonato 32 (8,1 g, 100%). RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 18,3.

Ejemplo 3

Monoamidato 33a ($\text{R}_1 = \text{Me}$, $\text{R}_2 = n\text{-Bu}$): A un matraz cargado con monofenil fosfonato 32 (4,0 g, 5,35 mmol), se agregó clorohidrato de éster n-bútilico de L-alanina (4,0 g, 2210 mmol), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (6,6 g, 32 mmol), y finalmente piridina (30 mL) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 60-70°C durante 1 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre acetato de etilo y HCl (0,2 N) y la capa orgánica se separó. La fase de acetato de etilo se lavó con agua, NaHCO_3 saturado, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice (se pre-trató con 10% de $\text{MeOH}/\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$, se eluyó con 40% de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$ y $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$) para dar 2 isómeros de 33a en un rendimiento total de 51%.

Isómero A (1,1 g): RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,88 (m, 9H), 1,3 (m, 2H), 1,35 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,55-1,7 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 2,7-3,2 (m, 7H), 3,65-4,1 (m, 9H), 3,85 (s, 3H), 4,2 (m, 1x), 4,3 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 5,0 (m, 2H), 5,65 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,0 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,1-7,3 (m, 7H), 7,7 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 20,5. Isómero B (1,3 g) RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,88 (m, 9 H), 1. 3 (m, 2 H), 1,35 (d, $J = 7$ Hz, 3 H), 1,55 (m, 2 H), 1,55-1,7 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 2,7-3,2 (m, 7H), 3,65-4,1 (m, 9H), 3,85 (s, 3H), 4,2-4,35 (m, 3H), 5,0 (m, 2H), 5,65 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,0 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,1-7,3 (m, 7H), 7,7 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 19,4.

Ejemplo 4

Monoamidato 33b ($\text{R}_1 = \text{Me}$, $\text{R}_2 = i\text{-Pr}$) se sintetizó en una manera similar a 33a en 77% de rendimiento. Isómero A: RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,9 (2d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,2 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 1,38 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1,55-1,9 (m, 3H), 2,7-3,2 (m, 7H), 3,65-4,1 (m, 8H), 3,85 (s, 3H), 4,2 (m, 1H), 4,3 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 5,0 (m, 2H), 5,65 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,0 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,1-7,3 (m, 7H), 7,7 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 20,4. Isómero B: RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,9 (2d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,2 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 1,38 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1,55-1,9 (m, 3H), 2,7-3,2 (m, 7H), 3,65-4,1 (m, 8H), 3,85 (s, 3H), 4,2 (m, 1H), 4,3 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 5,0 (m, 2H), 5,65 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,0 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,1-7,3 (m, 7H), 7,7 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 19,5.

Sección D de ejemplos

Ejemplo 1

El anhídrido cíclico 1 (6,57 g, 51,3 mmol) se trató de conformidad al procedimiento de Brown y col., J. Amer. Chem. Soc. 1955, 77, 1089-1091 proporcionando el amino alcohol 3 (2,00 g, 33%). Por el intermedio 2: RMN ^1H (CD_3OD) δ 2,40 (s, 2H), 1,20 (s, 6H).

Ejemplo 2

El amino alcohol 3 (2,0 g, 17 mmol) se agitó en 30 ml de 1:1 THF: agua. Se agregó bicarbonato de sodio (7,2 g, 86 mmol), seguido por el anhídrido Boc (4,1 g, 19 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora, al tiempo en el cual el CCD en 5% de metanol/DCM con un tinte de ninhidrina mostró terminación. La reacción se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró, y la mezcla resultante se procesó por cromatografía en sílice en 1:1 de hexano: acetato de etilo proporcionando 2 fracciones, "superior" y "inferior" cada uno tiene la masa correcta. Por RMN, el producto correcto 4 fue "inferior" (0,56 g, 14%) RMN ^1H (CDCl_3) δ 3,7 (t, 2H), 3,0 (d, 2H), 1,45 (t, 2H) 1,4 (s, 9H), 0,85 (s, 6H), EM (ESI): 240 (M + 23).

Ejemplo 3

Se agregó hidruro de sodio (60% de emulsión en el aceite) a una solución del alcohol 4 (1,1 g, 5,2 mmol) en DMF seco en un matraz de 3 cuellos bajo nitrógeno seco. Poco después se agregó el triflato 35 (2,4 g, 5,7 mmol) con agitación durante 1.5 hrs. La espectrometría de masa mostró la presencia del material de partida (240, M+23), así agregó 100 mg más 60% de emulsión de hidruro de sodio así como -1 g del triflato con 1 hora adicional de agitación. La reacción se apagó por adición de NaHCO_3 saturado luego se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó con salmuera y MgSO_4 y se diluyó en sílice con 1:1 hexano:acetato de etilo proporcionando 5 (0,445 g, 15%). El RMN mostró alguna contaminación con el material de partida alcohol 4. RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,28 (s, 10H), 5,00

ES 2 290 485 T3

(m, 4H), 3,70 (t, 2H), 2,94, (d, 2H), 1,44 (t, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,83 (s, 6H) EM (ESI):514 (M+23).

Ejemplo 4

5 Se agitó éster fosfonato 5 (0,445 g, 0,906 mmol) con 20% de TFA en DCM. El CCD (5 ml) mostró que se terminó en tiempo de 1 hora. La reacción formó azeótropo con tolueno, luego se corrió en una columna de gel de sílice con 10% de metanol en DCM. Subsecuentemente, el producto se disolvió en acetato de etilo y se agitó con bicarbonato de sodio saturado: agua (1:1), se secó con salmuera y sulfato de magnesio proporcionando la amina libre 6 (30 mg, 8,5%). RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,30 (s, 10H), 5,00 (m, 4H), 3,67 (d, 2H), 3,47, (t, 2H), 2,4-2,6 (sa) 1,45 (t, 2H), 0,82 (s, 6H), EM (ESI): 393 (M+1).

Ejemplo 5

15 Se disolvieron la Amina 6 (30 mg, 0,08 mmol) y el epóxido 7 (21 mg, 0,08 mmol) en 2 mL de IprOH y se calentó hasta reflujo durante 1 hr luego se monitorizó por CCD en 10% de McOH/DCM. Se agregaron -20 mg más el epóxido 7 y se continuó hasta reflujo durante 1 hr. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se agitó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio. Se procesó por cromatografía de gel de sílice usando primero 5% y luego 10% de McOH en EtOAc proporciona la amina 8 (18 mg, 36%). RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,30 (s, 10H), 7,20-7,14 (m, 5H), 5,25-4,91 (m, 4H), 3,83, (m, 1H), 3,71 (d, 2H) 3,64 (m, 1H), 3,54 (t, 2H), 3,02-2,61 (m, 5H), 2,65-2,36 (dd, 2H) (t, 2H), 1,30 (s, 9H) 0,93 (s, 9H) 0,83 (t, 2H) EM (ESI) 655 (M+1).

Ejemplo 6

25 La amina 8 (18 mg, 0,027 mmol) se disolvió en 1 ml de DCM luego cloruro del ácido 9 (6 mg, 0,2 mmol) seguido por trietilamina (0,004 ml, 0,029 mmol). La reacción se monitorizó por CCD. Al terminar la reacción se diluyó con DCM agitado con ácido cítrico al 5%, bicarbonato de sodio saturado, salmuera, y se secó con MgSO₄. Se purificó en sílice (1:1 Hexano:EtOAc) proporcionando la sulfonamida 10 (10,5 mg, 46%). RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,69 (d, 2H), 7,30 (s, 10H), 7,24-7-18 (m, 5H), 5,00 (m, 4H), 4,73, (d, 1H), 4,19 (s, 1H) 3,81 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (d, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,11-2,95 (m, 5H), 2,75 (m, 1H), 1,25 (s, 1H), 0,90 (s, 6H) EM (ESI) 847 (M+NA⁺).

Ejemplo 7

35 Se agitó la sulfonamida 10 (10,5 mg, 0,013 mmol) a temperatura ambiente en 20% de TFA/DCM. Una vez que la desprotección de Boc se completó por CCD (Hexano:EtOAc 1:1) y EM, la reacción formó azeótropo con tolueno. La sal TFA de la amina se disolvió en acetonitrilo (0,5 mg) y a esto se agregó el carbonato 11 (4,3 mg, 0,014 mmol) seguido por DMAP (4,6 mg, 0,038 mg). Se agitó a temperatura ambiente hasta que el CCD (Hexano:EtOAc 1:1) mostró que se completó. El solvente se evaporó y el residuo se re-disolvió en EtOAc luego se agitó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó con MgSO₄, se purificó en sílice con Hexano: EtOAc proporcion el compuesto 12 (7,1 mg, 50%). RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,75 (d, 2H), 7,24-7,35 (15H), 6,98 (d, 2H), 5,62 (d, 1H), 5,04 (m, 4H), 4,98 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,61-3,91 (9H), 3,23-3,04 (5H), 2,85 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 1,61 (d, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 0,96 (d, 6H) EM (ESI): 903 (M+23).

Ejemplo 8

45 El compuesto 12 (6,1 mg, 0,007 mmol) se disolvió en 1 mL 3:1 EtOH:EtoAc. Se agregó catalizador de paladio (10% de en C, 1mg) y la mezcla se purificó tres veces hasta vacío con 1 atmósfera de gas de hidrógeno usando un balón. La reacción se agitó durante 2 hrs, cuando EM y TLC mostraron que se completo. La reacción se filtró a través de Celite con EtOH lavado y todo el solvente se evaporó proporcionando el compuesto final 13 (5 mg, 100%). RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,79 (d, 2H) 7,16-7,24 (5H) 7,09 (d, 2H) 5,58 (d, 1H) 4,92 (m, 1H) 3,97 (m, 1H), 3,92 (dd, 1H) 3,89 (s, 3H) 3,66-3,78 (8H) 3,40 (d, 1H), 3,37 (dd, 1H), 3,15 (m, 1H) 3,12 (dd, 1H) 2,96 (d, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,74 (m, 1H) 2,53 (m, 1H) 1,70 (m, 2H), 1,53 (m, 1H) 1,32 (m, 1H) 1,04 (d, 6H) EM (ESI): 723 (M+23).

Ejemplo 9

55 Se disolvió Alcohol de Amino 14 (2,67 g, 25,9 mmol) en THF con agitación y se agregó Boc Anhídrido (6,78 g, 31,1 20 mmol). Resulta en calentamiento y evolución del gas. Se agregó TEA (3,97 mL, 28,5 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. En la mañana, la reacción se apagó por la adición de NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se separó afuera y se agitó con agua, se secó con salmuera y MgSO₄ para 25 proporcionar el 15 el cual se usó sin purificación adicional.

60 (100% de rendimiento) (alguna contaminación): RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,76 (t, 1H) 3,20, (d, 2H), 2,97 (d, 2H), 1,44 (s, 9H), 0,85 (s, 6H).

Ejemplo 10

65 A una solución del alcohol 15 (500 mg, 2,45 mmol) en THF seco se enfrió bajo N₂ seco con agitación. A esto se agregó n-butillitio (1,29 ml, 2,71 mmol) como una solución en hexano en una manera similar a aquella descrita en Tetrahedron. 1995, 51 #35, 9737-9746. El triflato 35 (1,15 g, 2,71 mmol) se agregó puro con una jeringa tarada. La re-

ES 2 290 485 T3

acción se agitó durante 4 horas, luego se apagó con NaHCO_3 saturado. La mezcla luego se dividió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se secó con salmuera y MgSO_4 , luego se procesó por cromatografía en sílice en Hexano:EtOAc 1:1 proporcionando el fosfonato 16 (445 mg, 38%) RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,37 (m, 10H), 5,09 (m, 4H), 3,73-3,75 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,02 (d, 2H), 1,43 (s, 9H), 0,86 (s, 6H).

Ejemplo 11

El fosfonato 16 (249 mg, 0,522 mmol) se agitó en 20% de TFA/DCM durante 1 hr. La reacción luego formó azeótropo con tolueno. El residuo se re-disolvió en EtOAc, luego se agitó con agua NaHCO_3 saturado (1:1). La capa orgánica se secó con salmuera y MgSO_4 y el solvente se retiró proporcionando la amina 17 (143 mg, 73%) RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,30 (s, 10H), 5,05 (m, 4H), 3,73 (d, 2H), 3,23 (s, 2H), 2,46 (sa, 2H), 0,80 (s, 6H) RMN ^{31}P (CDCl_3): δ 23,77 (s).

Ejemplo 12

La amina 17 (143 mg, 0,379 mmol) y el expóxido 7 (95 mg, 0,360 mmol) se disolvieron en 3 ml de IprOH y se calentó a 85°C durante 1 hr. La reacción se enfrió a temperatura ambiente durante la noche luego se calentó a 85°C durante 1 hr más de la mañana. La reacción luego se diluyó con EtOAc, se agitó con agua, se secó con salmuera MgSO_4 y se concentró. El residuo se eluyó en sílice en un gradiente del 5% hasta el 10% de MeOH en DCM proporcionando el compuesto 18 (33 mg, 14%).

Ejemplo 13

El compuesto mezclado 18 (33 mg, 0,051 mmol) y compuesto 9 de clorosulfonilo (11 mg, 0,054 mmol) en 2 ml de DCM luego se agregó TEA (0,0075 ml, 0,054 mmol), se agitó durante 5 hrs. El CC en EtOAc:hexano 1:1 mostró la reacción incompleta. Se colocó en el congelador durante toda una noche. Por la mañana, se tomó afuera del congelador, se agitó durante 2 hrs, el CCD se mostró completo. La preparación se ejecutó con 5% de ácido cítrico, NaHCO_3 saturado, luego se secó con salmuera y MgSO_4 . La mezcla de reacción se concentró y se procesó por cromatografía en una columna de pipeta Monster en hexano:EtOAc 1:1 luego hexano:EtOAc 7:3 para ayudar al compuesto 19 (28 mg, 67%) RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,37 (d, 2H), 7,20 (m, 15 H), 6,90 (d, 2H), 5,07-4,93 (m, 4H), 4,16 (sa, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75-3,37 (m, 4H), 3,36 (d, 1H), 3,20-2,93 (m, 6H), 2,80-2,75 (dd, 1H).

Ejemplo 14

El compuesto 19 (28 mg, 0,35 mmol) se agitó en 4 ml de DCM con adición de 1 ml de TFA. Se agitó durante 45 minutos, tiempo al cual la desprotección se completó como se nota por CCD así como EM. Formó azeótropo con tolueno. El residuo se disolvió en 1 ml de CH_3CN , se enfrió a 0°C . Se agregó Bisfuran para-Nitro fenol carbonato 11 (12 mg, 0,038 mmol), dimetil amino piridina (~1 mg, 0,008 mmol) y diisopropiletilamina (0,018 ml, 0,103 mmol). La mezcla se agitó y se permitió llegar a temperatura ambiente y se agitó hasta CCD en hexano:EtOAc 1:1 hasta que se mostró completo. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se dividió entre NaHCO_3 saturado y EtOAc. La capa orgánica se secó con salmuera y MgSO_4 , luego se procesó por cromatografía en sílice con hexano:EtOAc proporcionando el compuesto (20 mg, 67%). ^1RMN (CDCl_3): δ 7,76 (d, 2H), 7,34-7,16 (m, 15 H), 7,07 (d, 2H), 5,56 (d, 1H), 5,09 (m, 4H), 4,87 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,60 (d, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,25 (d, 2H), 3,32 (d, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,02 (m, 1H) 2,85 (d, 1H), 2,83 (m, 1H) 2,52 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,31 (m, 1H), 0,98 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

Ejemplo 15

El compuesto 20 (7 mg, 0,008 mmol) se trató en una manera idéntica al ejemplo 8 proporcionando el compuesto 21 (5 mg, 90%) RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,80 (d, 2H), 7,25-7,16 (m, 5H), 7,09 (d, 2H), 5,58 (d, 1H), 4,92 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,57 (d, 1H), 3,41 (d, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,29 (d, 1H), 3,25 (d, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,01 (d, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,02 (s, 3H), 0,99 (s, 3H).

Ejemplo 16

El compuesto 15 (1,86 g, 9,20 mmol) se trató con el triflato 22 en una manera idéntica al ejemplo 10 proporcionando el compuesto 23 (0,71 g, 21,8%) RMN ^1H (CDCl_3): δ 5,21 (sa, 1H) 4,16-4,07 (m, 4H), 3,71-3,69 (d, 2H), 3,24 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,34-1,28 (m, 6H), 0,86 (s, 6H).

Ejemplo 17

Se disolvió el compuesto 23 (151 mg, 0,427 mmol) en 10 ml de DCM y se agregó 1,0 ml de TFA. La reacción se agitó hasta que se completó la reacción. La reacción formó azeótropo con tolueno y el residuo luego se disolvió en THF y se trató con perlas de resina Dowex básicas. Después, se filtraron las perlas continuamente y el solvente se removió para ayudar al compuesto 24 (100 mg, 92%) RMN ^1H (CDCl_3): δ 4,15-4,05 (m, 4H), 3,72-3,69 (d, 2H), 3,27 (s, 2H), 1,30-1,26 (m, 6H), 0,81 (s, 6H).

ES 2 290 485 T3

Ejemplo 18

El compuesto 24 (100 mg, 0,395 mmol) se trató en una manera idéntica al ejemplo 12 para ayudar al compuesto 25 (123 mg, 60%). RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,26-7,13 (m, 5H), 4,48-4,83 (d, 1H), 4,17-4,06 (m, 4H), 3,75 (d, 2H), 3,56 (sa, 114), 3,33 (s, 2H), 2,93-2,69 (m, 4H), 2,44-2,55 (dd, 2H), 1,32 (m, 6H), 0,916 (s, 6H).

Ejemplo 19

El compuesto 25 (88 mg, 0,171 mmol) se trató en una manera idéntica al ejemplo 13 proporcionando el compuesto 26 (65 mg, 55%) RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,26-7,13 (m, 5H), 4,48-4,83 (d, 1H) 4,17-4,06 (m, 4H), 3,75 (d, 2H) 3,56 (sa, 1H), 3,33 (s, 2H), 2,93-2,69 (m, 4H), 2,44-2,55 (dd, 2H), 1,32 (m, 6H), 0,916 (s, 6H).

Ejemplo 20

El compuesto 26 (65 mg, 0,171 mmol) se trató en una manera idéntica al ejemplo 14 proporcionando el compuesto 27 (49 mg, 70%) RMN ¹H: (CDCl₃): δ 7,75 (d, 2H), 7,25-7,24 (m, 4 H), 7,18 (m, 1H), 6,99 (d, 2H), 5,63 (d, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,16 (m, 4H), 3,94 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,35 (m, 6H), 1,00 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

Ejemplo 21

La amina 28 protegida Boc (103 mg, 0,153 mmol) se disolvió en DCM (5 ml). La solución agitada se enfrió a 0°C. BBr₃ como una solución 1,0 M en DCM (0,92 ml, 0,92 mmol) se agregó gota a gota durante 10 min, y la reacción se permitió continuar agitando a 0°C durante 20 min. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó continuamente durante 2 horas. La reacción luego se enfrió a 0°C y se apagó por adición gota a gota de MeOH (1 ml). La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se suspendió en metanol el cual se removió bajo presión reducida. El procedimiento se repitió por el EtOAc y finalmente tolueno proporcionando la sal HBr de amina libre 29 (107 mg, >100%) la cual se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 22

La sal HBr de amina 29 (50 mg, 0,102 mmol) se suspendió en 2 ml de CH₃CN con agitación luego se enfrió a 0°C. Se agregó DMAP (25 mg, 0,205 mmol), seguido por Carbonato 11. La reacción se agitó a 0°C durante 1,5 hrs luego se permitió calentar a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche. Se agregaron algunas gotas de ácido acético a la mezcla de reacción, la cual se concentró y se re-diluyó con acetato de etilo, se agitó con 10% de ácido cítrico luego NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó con salmuera y MgSO₄ y se eluyó en sílice proporcionando el di-fenol 30 (16 mg, 28%) RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,61, (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 6,62 (d, 2H), 5,55 (d, 1H), 4,93 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,79 (m, 5H), 3,35 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,88 (m, 3H), 2,41 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,31 (dd, 1H), 0,89-0,82 (dd, 6H).

Ejemplo 23

A una solución de di-fenol (100 mg, 0,177 mmol) hecha en CH₃CN que se secó sobre K₂CO₃. A estos, se agregó filtrado (0,084 ml, 0,23 mmol), seguido por CsCO₃ (173 mg, 0,531 mmol). La reacción se agitó durante 1 hr. La CCD (5% de IprOH/DCM) mostró 2 manchas que no dejaron materiales de partida. El solvente se evaporó y el residuo se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, luego se secó con salmuera y MgSO₄. La mezcla se separó por cromatografía de columna en sílice con 3% de IrOH en DCM. La mancha de arriba 31 (90 mg, 46%) se confirmó que puede ser el producto de alquilación bis. La mancha de abajo requiere además purificación en lamina de gel de sílice proporcionando un producto de monoalquilación simple 32 (37 mg, 26%). El otro posible producto de alquilación no se observó. RMN: RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,57, (d, 2H), 7,37 (M, 10H), 7,03 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 6,73 (d, 2H), 5,69 (d, 1H), 5,15-5,09 (m, 4H), 5,10 (m, 1H), 4,32 (d, 2H), 4,02 (d, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,93-3,81 (m, 2H), 3,74 (d, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 0,94-0,86 (dd, 6H) por 32; δ 7,68 (d, 2H), 7,33-7,35 (m, 20H), 7,11 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 5,26 (d, 1H), 5,11 (m, 8H), 5,00 (m, 1H), 4,23 (d, 2H), 4,19 (d, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,82-3,83 (m, 3H), 3,68-3,69 (m, 2H), 3,12-2,75 (m, 7H), 1,82 (m, 1H), 1,62-1,52 (d, 2H), 0,89-0,86 (dd, 6H).

Ejemplo 24

Ref: J. Med. Chem. 1992, 35 10, 1681-1701

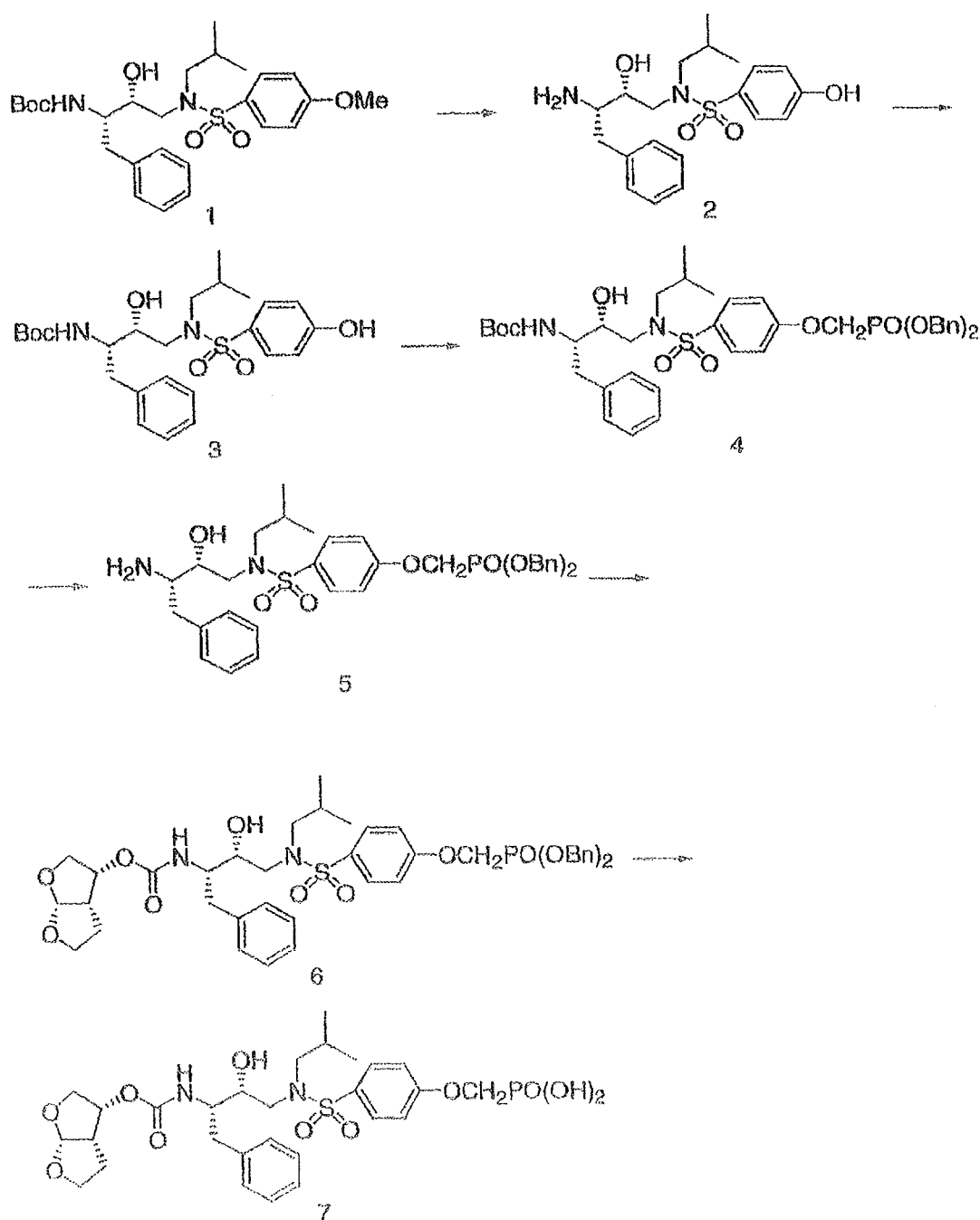
A una solución de osfonato 32 (100 mg, 0,119 mol) en dioxano seco se agregó Cs₂CO₂ (233 mg, 0,715 mmol), seguido por sal de clorohidrato del cloruro de 2-(dimetilamino)etilo (69 mg, 0,45 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente y se monitorizó por CCD. Cuando se determinó que quedó el material de partida, se agregó Cs₂CO₃ adicional (233 mg, 0,715 mmol) así como la sal amina (69 mg, 0,48 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a 60°C. En la mañana cuando el CCD mostró terminada la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y se concentró. El producto amina 33 (40 mg, 37%) se purificó en sílice. La descomposición se observó cuando las manchas inferiores aparecían con el tiempo, se usó 15% de MeOH en DCM en sílice.

Ejemplo 25

Se disolvió la amina 33 (19 mg, 0,021 mmol) en 1,5 ml de DCM. Esta solución se agitó en un baño de hielo. Se agregó ácidos metansulfónico (0,0015 ml, 0,023 mol) y la reacción se agitó durante 20 minutos. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El producto de la sal de mesilato amina 34 (20 mg, 95%) se precipitó afuera por adición de hexano. RMN ^1H (CD_3OD): δ 7,69 (d, 2H), 7,35 (m, 10H), 7,15 (m, 4H) 6,85 (m, 2H), 5,49 (d, 1H), 5,10 (m, 4H), 4,83 (m, 1H), 4,62 (d, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,84 (s, 6H), 2,78 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,27 (m, 1H), 0,77 (dd, 6H).

Sección E de Ejemplos

Esquema 1

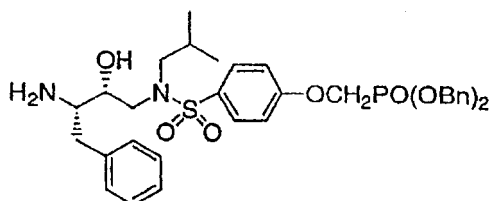


ES 2 290 485 T3

Ejemplo 1

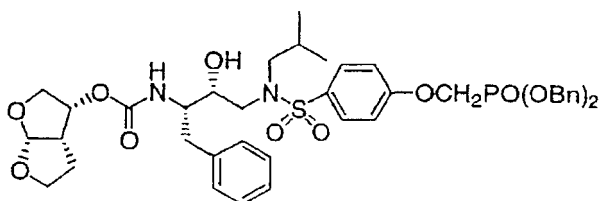
A una solución de fenol 3 (336 mg, 0,68 mmol) en THF (10 ml) se agregó Cs_2CO_3 (717 mg, 2,2 mmol) y se filtró (636 mg, 1,5 mmol) en THF (3 ml). Después la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente, la mezcla se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó durante Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se procesó por cromatografía en gel de sílice (se eluyó 40-50% de EtOAc/hexano) para dar dibencilfosfonato 4 (420 mg, 80%) como aceite incoloro.

Ejemplo 2



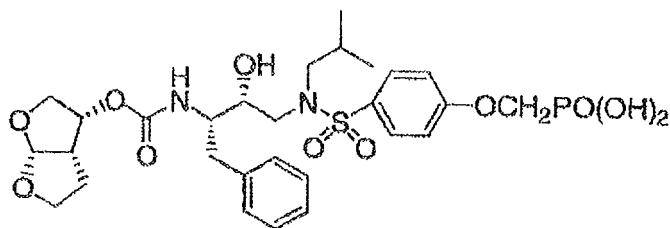
A una solución de dibencilfosfonato 4 (420 mg, 0,548 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se agregó TFA (0,21 ml, 2,74 mmol). Después la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se agregó TFA adicional (0,84 ml, 11 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida y el residuo se dividió entre EtOAc y NaHCO_3 1M. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó bajo presión reducida dando la amina 5 (325 mg, 89%),

Ejemplo 3



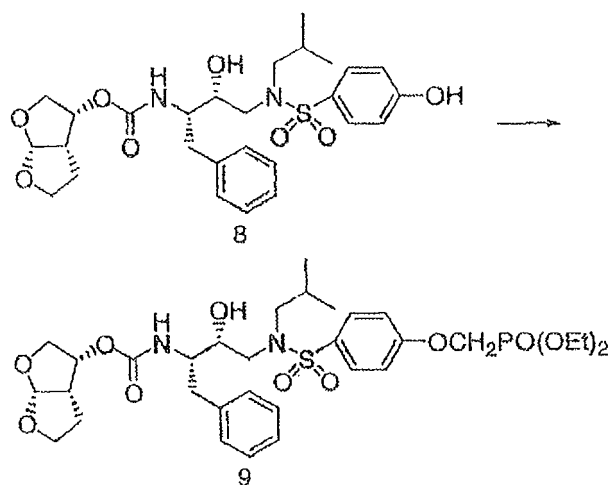
A una solución de carbonato (79 mg, 0,27 mmol), se agregó la amina 5 (178 mg, 0,27 mmol), y CH_3CN (10 ml) DMAP (66 mg, 0,54 mmol) a 0°C . Después la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se procesó por cromatografía en gel de sílice (se eluyó 60-90% de EtOAc/hexano) para dar una mezcla de carbamato 6 y se agitó el carbonato. La mezcla se purificó además por CLLR en cromatografía de fase inversa C18 (se eluyó 60% de CH_3CN /agua) dando el carbamato 6 (49 mg, 22%) como aceite incoloro. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (d, 2H), 7,22 (m, 15 H), 6,95 (d, 2H), 5,62 (d, 1H), 5,15 (dt, 4H), 5,00 (m, 2H), 4,21 (d, 2H), 3,88 (m, 4H), 3,67 (m, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,98 (m, 3H), 2,80 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 0,93 (d, 3H), 0,88 (d, 3H).

Ejemplo 4

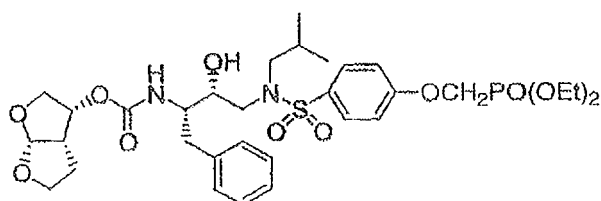


A una solución de carbamato 6 (21 mg, 0,026 mmol) en EtOH/EtOAc (2 ml/1 ml) se agregó Pd/C al 10% (11 mg). Después la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de H_2 (balón) durante 2 horas, la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se evaporó bajo presión reducida dando el ácido fosfónico 7 (17 mg, 100%) como un sólido incoloro. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,73 (d, 2H), 7,19 (m, 5H), 7,13 (d, 2H), 5,53 (d, 1H), 4,26 (d, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,64 (m, 5H), 3,38 (d, 1H), 3,13 (d, 1H), 3,03 (dd, 1H), 2,86 (m, 3H), 2,48 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,28 (m, 2H), 1,13 (t, 1H), 0,88 (d, 3H), 0,83 (d, 3H).

Esquema 2

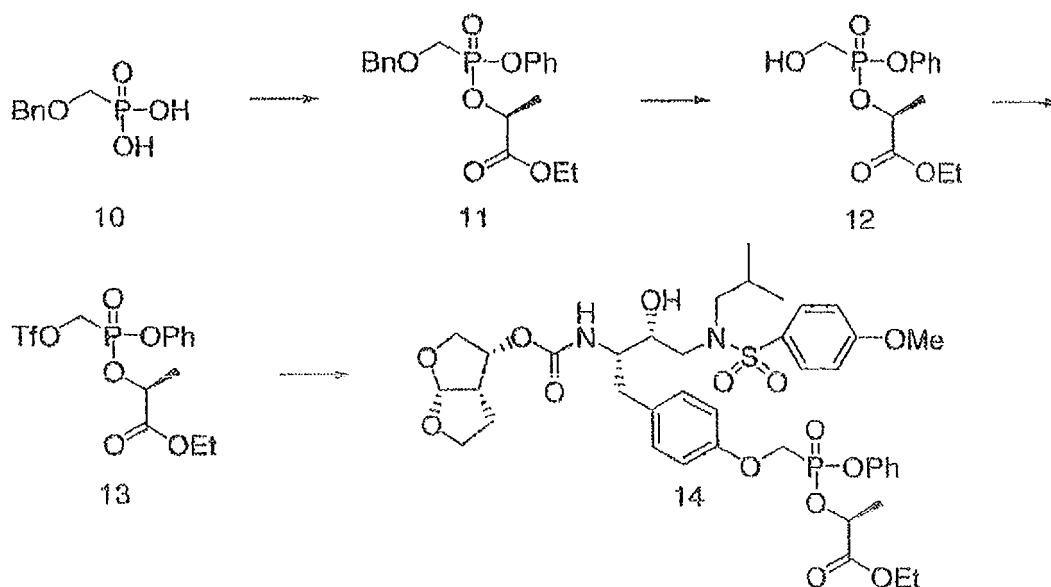


Ejemplo 5

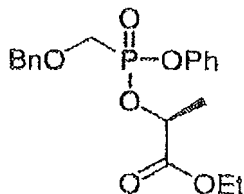


A una solución del fenol 8 (20 mg, 0,036 mmol) y el triflato (22 mg, 0,073 mmol) en THF (2 ml) se agregó Cs₂CO₃ (29 mg, 0,090 mmol). Después la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente, la mezcla se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó durante Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de capa delgada preparativa (se eluyó 80% de EtOAc/hexano) dando el dietilfosfonato 9 (21 mg, 83%) como aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, 2H), 7,25 (m, 5H), 7,07 (d, 2H), 5,64 (d, 1H), 5,01 (m, 2H), 4,25 (m, 6H), 3,88 (m, 4H), 3,70 (m, 3H), 2,97 (m, 6H), 1,70 (m, 4H), 1,38 (t, 6H), 0,92 (d, 3H), 0,88 (d, 3H). RMN ³¹P (300 MHz, CDCl₃) δ 18,1.

Esquema 3

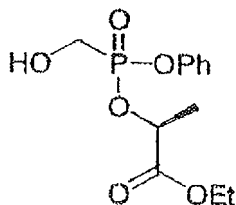


Ejemplo 6



A una solución del ácido fosfónico 10 (520 mg, 2,57 mmol) en CH_3CN (5 ml) se agregó cloruro de tionilo (0,75 ml, 10,3 mmol) y se calentó a 70°C en un baño de aceite. Después la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 70°C , la mezcla se concentró y formó azeótropo con tolueno. A una solución del cloridato en bruto en tolueno (5 ml) se agregó tetrazol (18 mg, 0,26 mmol) a 0°C . A esta mezcla se agregó fenol (121 mg, 1,28 mmol) y trietilamina (0,18 ml, 1,28 mmol) en tolueno (3 ml) a 0°C . Después la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h, se agregó lactato de etilo (0,29 ml, 2,57 mmol) y trietilamina (0,36 ml, 2,57 mmol) en tolueno (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, tiempo al cual la mezcla se dividió entre EtOAc y NH_4Cl saturado. La fase orgánica se lavó con NH_4Cl saturado, NaHCO_3 1M, y salmuera, luego se secó durante Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se procesó por cromatografía en gel de sílice (se eluyó 20-40% de EtOAc/hexano) dando 2 diastereómeros de fosfonato 11 (66 mg, 109 mg, 18% del total) como aceites incoloros.

Ejemplo 7A

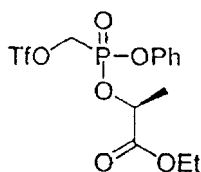


A una solución del fosfonato 11 isómero A (66 mg, 0,174 mmol) en EtOH (2 ml) se agregó Pd/C al 10% (13 mg). Después la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de H_2 (balón) durante 6 h, la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se evaporó bajo presión reducida dando alcohol 12 isómero A (49 mg, 98%) como aceite incoloro.

Ejemplo 7B

A una solución del fosfonato 11 isómero B (110 mg, 0,291 mmol) en EtOH (3 ml) se agregó Pd/C al 10% (22 mg). Después la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de H_2 (balón) durante 6 h, esto se filtró a través de Celite. El filtrado se evaporó bajo presión reducida dando el alcohol 12 isómero B (80 mg, 95%) como aceite incoloro.

Ejemplo 8A



A una solución del alcohol 12 isómero A (48 mg, 0,167 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se agregó 2,6-lutidina (0,03 ml, 0,250 mmol) y anhídrido trifluorometansulfónico (0,04 ml, 0,217 mmol) a -40°C (baño de hielo seco- CH_3CN). Después la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. a -40°C , la mezcla se calentó a 0°C y se dividió entre Et_2O y H_3PO_4 1M. La fase orgánica se lavó con H_3PO_4 1M (3 veces), se secó durante Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó bajo presión reducida dando el triflato 13 isómero A (70 mg, 100%) como aceite amarillo pálido.

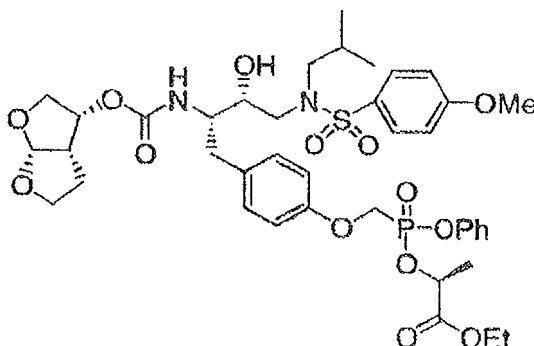
Ejemplo 8B

A una solución del alcohol 12 isómero B (80 mg, 0,278 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) se agregó 2,6-lutidina (0,05 ml, 0,417 mmol) y anhídrido trifluorometansulfónico (0,06 ml, 0,361 mmol) a -40°C (baño de hielo seco- CH_3CN). Después la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. a -40°C , la mezcla se calentó a 0°C y se dividió entre Et_2O

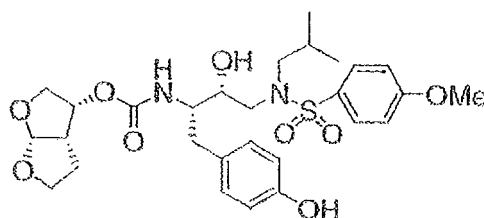
ES 2 290 485 T3

y H_3PO_4 1M. La fase orgánica se lavó con H_3PO_4 1M (3 veces), se secó durante Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó bajo presión reducida dando el triflato 13 isómero B (115 mg, 98%) como aceite amarillo pálido.

Ejemplo 9A



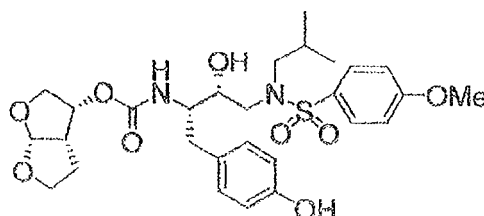
A una solución del fenol (64 mg, 0,111 mmol):



y el triflato 13 isómero A (70 mg, 0,167 mmol) en THF (2 ml) se agregó Cs_2CO_3 (72 mg, 0,222 mmol). Después la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente, la mezcla se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se procesó por cromatografía en gel de sílice (se eluyó 60-80% de EtOAc/hexano) dando una mezcla. La mezcla se purificó además por CLAR en cromatografía de fase inversa C18 (se eluyó 55% de CH_3CN /agua) dando fosfonato 14 isómero A (30 mg, 32%) como aceite incoloro. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (d, 2H), 7,26 (m, 6H), 7,00 (m, 5H), 5,65 (d, 1H), 5,14 (m, 1H), 5,00 (m, 2H), 4,54 (dd, 1H), 4,44 (dd, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,96 (dd, 1H), 3,86 (m, 5H), 3,72 (m, 3H), 3,14 (m, 1H), 2,97 (m, 4H), 2,79 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,62 (m, 3H), 1,50 (d, 3H), 1,25 (m, 3H), 0,93 (d, 3H), 0,88 (d, 3H). RMN ^{31}P (300 MHz, CDCl_3) δ 17,4.

Ejemplo 9B

A una solución del fenol (106 mg, 0,183 mmol):



y el triflato 13 isómero B (115 mg, 0,274 mmol) en THF (2 ml) se agregó Cs_2CO_3 (119 mg, 0,366 mmol). Después la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente, la mezcla se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó durante Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se procesó por cromatografía en gel de sílice (se eluyó 60-80% de EtOAc/hexano) para dar una mezcla. La mezcla se purificó además por CLAR en cromatografía de fase inversa C18 (se eluyó 55% de CH_3CN /agua) dando el fosfonato 14 isómero B (28 mg, 18%) como un sólido incoloro. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (d, 2H), 7,26 (m, 6H), 6,94 (m, 5H), 5,66 (d, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,99 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,85 (m, 5H), 3,72 (m, 3H), 3,13 (m, 1H), 2,97 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,60 (m, 6H), 1,22 (m, 3H), 0,93 (d, 3H), 0,88 (d, 3H). RMN ^{31}P (300 MHz, CDCl_3) δ 15,3.

ES 2 290 485 T3

Resolución de diaestereómeros del compuesto 14

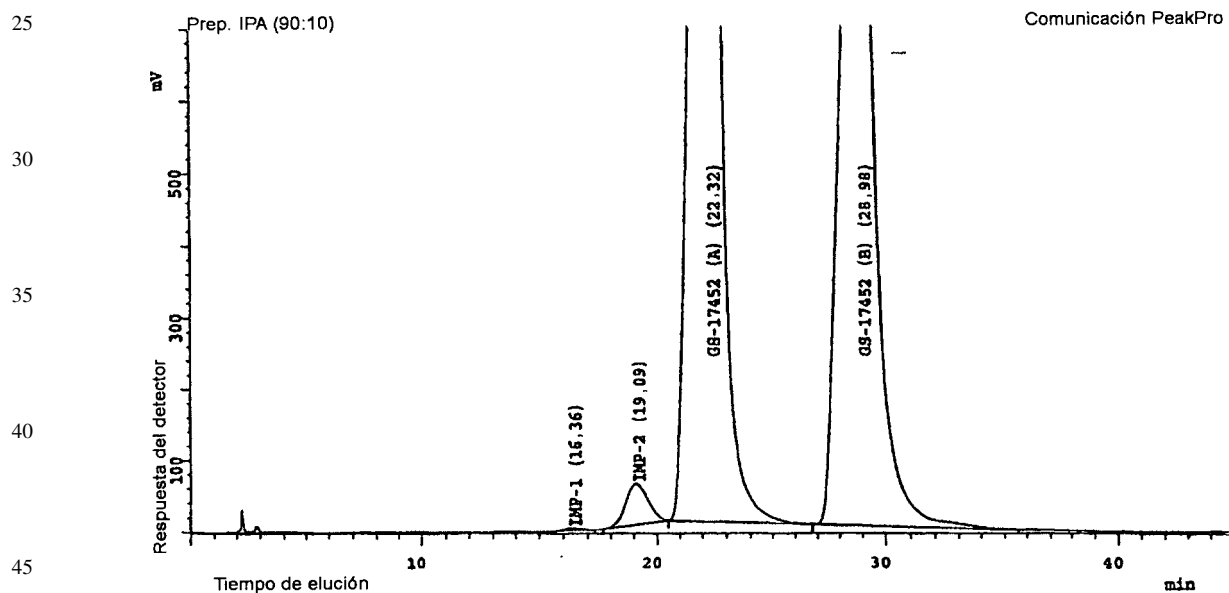
El análisis se realizó en una columna Econosil Alltech analítica, condiciones descritas abajo, con un total de alrededor de 0,5 mg de 14 inyectado en la columna. Este lote fue una mezcla de diastereómeros mayor y menor donde el carbono éster lactato es una mezcla de configuraciones R y S. Arriba de 2 mg se podría resolver en la columna analítica. Inyecciones a mayor escala (hasta 50 mg de 14) se ejecutaron en una columna semi-preparativa Alltech Econosil, con las condiciones descritas abajo.

Las fracciones de diastereómero aisladas se destilaron hasta secarse en un evaporador rotatorio bajo vacío de la habitación, seguido por un destilado de alto vacío final en una bomba de vacío. Los solventes cromatográficos se desalojaron por dos porciones de diclorometano posterior, el destilado de alto vacío final hasta ayudar en la remoción de solventes de huella, y hasta producir una espuma terrosa.

El volumen de la resolución de diastereómero se realizó con n-heptano sustituido por hexanos por consideraciones de seguridad.

Disolución de muestras: Mientras una mezcla de solvente polar limpia se describe abajo, la muestra se puede disolver en una fase móvil con una cantidad mínima del alcohol etílico agregado a la disolución de la muestra.

Columna analítica, Inyección 0,45 mg, Hexanos-IPA (90:10)



Condiciones CLAR

Columna: Alltech Econosil, 5 μ m, 4.6 x 250 mm

Fase móvil: Hexanos - Alcohol de isopropilo (90:10)

Caudal: 1,5 ml/min.

Tiempo de funcionamiento: 50 min.

Detección: UV a 242 nm

Temperatura: Ambiente

Tamaño de inyección: 100 μ l

Muestra Prep.: -5 mg/ml, se disolvió en hexanosalcohol de etilo (75:25)

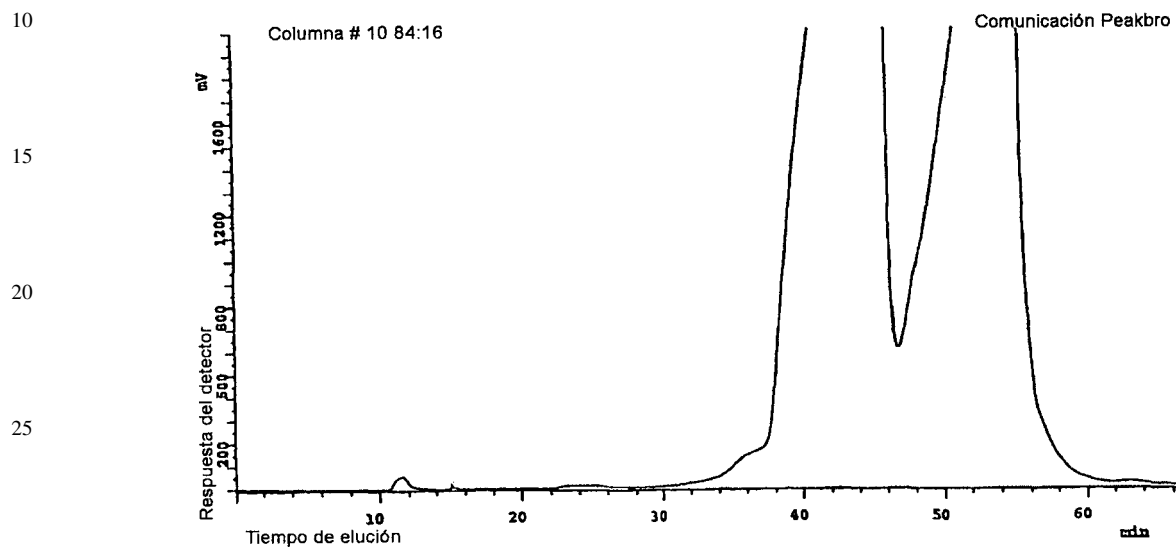
ES 2 290 485 T3

Tiempos de retención :14~22 min.

:14~29 min.

:impureza menos polar ~ 19 min.

Columna Semi-Preparativa, Inyección 50 mg, *n*-Heptano-IPA (84:16)



Condiciones CLAR

Columna: Alltech Econosil, 10 μ M, 22 x 250 mm

Fase móvil: *n*-Heptano - Alcohol isopropílico (84:16)

Caudal: 10 ml/min.

Tiempo corrido: 65 min.

Detección: UV a 257 nm

Temperatura: Ambiente

Tamaño de inyección: -50 mg

Disolución: 2 ml más fase móvil ~ 0,75 ml alcohol etílico

Tiempo de retención :14~41 min.

:14~54 min.

:impureza menos polar ~ No resuelta

Ejemplo Sección F

Ejemplo 1

Ácido fosfónico 2: a una solución del compuesto 1 (A. Flohr y col., J. Med. Chem., 42, 12, 1999; 2633-2640) (4,45 g, 17 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) a temperatura ambiente se agregó bromotrimetilsilano (1,16 ml, 98,6 mmol). La solución se agitó durante 19 h. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida dando el ácido fosfónico aceitoso 2 (3,44 g, 100%). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,30 (m, 5H), 4,61 (s, 2 H), 3,69 (d, 2H).

ES 2 290 485 T3

Ejemplo 2

Compuesto 3: A una solución del ácido fosfónico 2 (0,67 g, 3,3 mmol) en CH_3CN (5 ml) se agregó cloruro de tionilo (1 ml, 13,7 mmol) y la solución se calentó a 70°C durante 2,5 h. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida y se secó a vacío para proporcionar un dicloruro de fofonilo aceitoso. El intermedio de cloruro en bruto se disolvió en CH_2Cl_2 (20 ml) y se enfrió en un baño de hielo/agua. Se agregó lactato de etilo (1,5 ml, 13,2 mmol) y trietilamina (1,8 ml, 13,2 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y se diluyó con más CH_2Cl_2 (100 ml). La solución orgánica se lavó con HCl 0,1 N, NaHCO_3 acuoso saturado, y salmuera, se secó (MgSO_4) se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se procesó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto 3 aceitoso (0,548 g, 41%). RMN^1H (CDCl_3) δ 7,30 (m, 5H), 5,00-5,20 (m, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,20 (m, 4H), 3,90 (d, 2H), 1,52 (t, 6H), 1,20 (t, 6H).

Ejemplo 3

Alcohol 4: Una solución del compuesto 3 (0,54 g, 1,34 mmol) en EtOH (15 ml) se trató con Pd/C al 10% (0,1 g) bajo H_2 (100 psi (7,03 kg/cm²)) durante 4 h. La mezcla se filtró y el filtrado se trató con Pd/C al 10% fresco (0,1 g) bajo H_2 (1 atmósfera) durante 18 h. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó proporcionando el alcohol 4 (0,395 g, 94%) como aceite. RMN^1H (CDCl_3) δ 4,90-5,17 (m, 2H), 4,65 (c, 2H), 4,22 (m, 4H), 4,01 (m, 2H), 1,55 (t, 6H), 1,21 (t, 6H); RMN^{31}P (CDCl_3) δ 22,8.

Ejemplo 4

Triflato 5: A una solución de alcohol 4 (122,8 mg, 0,393 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) a -40°C se agregó 2,6-lutidina (0,069 ml, 0,59 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,086 ml, 0,51 mmol). Se agitó continuamente a 0°C durante 2 horas y la mezcla se dividió en CH_2Cl_2 y NaHCO_3 saturado. La capa orgánica se lavó con HCl 0,1N, NaCl saturado, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto 5 (150 mg, 87%) se usó por la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN^1H (CDCl_3) δ 5,0-5,20 (m, 2H), 4,93 (d, 2H), 4,22 (m, 4H), 1,59 (m, 6H), 1,29 (t, 6H).

Ejemplo 5

Fosfonato 6: Una solución de fenol 8 (véase esquema, sección A, esquema 1 y 2) (32 mg, 0,055 mmol) y el triflato 5 (50 mg, 0,11 mmol) en THF (1,5 ml) a temperatura ambiente se trató con Cs_2CO_3 (45,6 mg, 0,14 mmol). La mezcla se agitó durante 2,5 h y se dividió en EtOAc y NaHCO_3 saturado. La capa orgánica se lavó con HCl 0,1N, NaCl saturado, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (30-70% EtOAc /hexano) proporcionando el fosfonato 6 (41 mg, 84%) como un sólido. RMN^1H (CDCl_3) δ 7,71 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 5,65 (d, 1H), 4,90-5,22 (m, 3H), 4,40 (m, 2H), 4,20 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,65-4,00 (m, 5H), 2,70-3,20 (m, 6H), 1,52-1,87 (m, 12H), 1,25 (m, 6H), 0,85-0,90 (m, 6H); RMN^{31}P (CDCl_3) δ 20,0.

Ejemplo 6

Compuesto 7: A una solución del ácido fosfónico 2 (0,48 g, 2,37 mmol) en CH_3CN (4 mL) se agregó cloruro de tionilo (0,65 ml, 9,48 mmol) y la solución se calentó a 70°C durante 2,5 h. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida y se secaron a vacío para proporcionar un dicloruro de fosfonilo aceitoso. El intermedio de cloruro en bruto se disolvió en CH_2Cl_2 (5 ml) y se enfrió en hielo/baño de agua. Se agregó glicolato de etilo (0,9 ml, 9,5 mmol) y trietilamina (1,3 ml, 9,5 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se diluyó con más CH_2Cl_2 (100 ml). La solución orgánica se lavó con HCl 0,1N, NaHCO_3 acuoso saturado, y NaCl saturado, se secó (MgSO_4) se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se procesó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto 7 aceitoso (0,223 g, 27%). RMN^1H (CDCl_3) δ 7,30 (m, 5H), 4,65 (m, 6H), 4,25 (c, 4H), 3,96 (d, 2H), 1,27 (t, 6H); RMN^{31}P (CDCl_3) δ 24,0.

Ejemplo 7

Alcohol 8: A una solución del compuesto 7 (0,22 g, 0,65 mmol) en EtOH (8 ml) se trató con Pd/C al 10% (0,04 g) bajo H_2 (1 atmósfera (101325,2738 pascales)) durante 4 h. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar el alcohol 8 (0,156 g, 96%) como aceite. RMN^1H (CDCl_3) δ 4,66 (m, 4H), 4,23 (c, 4H), 4,06 (d, 2H), 1,55 (t, 6H), 1,26 (t, 6H); RMN^{31}P (CDCl_3) δ 26,8.

Ejemplo 8

Triflato 9: A una solución del alcohol 8 (156 mg, 0,62 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) a -40°C se agregó 2, 6-lutidina (0,11 ml, 0,93 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,136 ml, 0,8 mmol). Se agitó continuamente a 0°C durante 2 h. y la mezcla se dividió en CH_2Cl_2 y NaHCO_3 saturado. La capa orgánica se lavó con HCl 0,1 N, NaCl saturado, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto 9 (210 mg, 88%) se usó por la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN^1H (CDCl_3) δ 4,90 (d, 2H), 4,76 (d, 4H), 4,27 (c, 4H), 1,30 (t, 6H).

ES 2 290 485 T3

Ejemplo 9

Fosfonato 10: A una solución del fenol 8 (30 mg, 0,052 mmol) y el triflato 9 (30 mg, 0,078 mmol) en THF (1,5 mL) a temperatura ambiente se trató con Cs_2CO_3 (34 mg, 0,1 mmol). La mezcla se agitó durante 2,5 h y se dividió en EtOAc y NaHCO_3 saturado. La capa orgánica se lavó con HCl 0,1 N, NaCl saturado, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (30-70% EtOAc/hexano) para proporcionar el fenol sin reaccionar (xx) (12 mg, 40%) y el fosfonato 10 (16,6 mg, 38%) como un sólido. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,71 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 5,65 (d, 1H), 5,00 (m, 2H), 4,75 (m, 4H), 4,48 (d, 2H), 4,23 (q, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,65-4,00 (m, 5H), 2,70-3,20 (m, 6H), 2,23 (s.a., 2H), 1,52-1,87 (m, 4H), 1,25 (t, 6H), 0,85-0,90 (m, 6H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 22,0.

Ejemplo 10

Compuesto 11: A una solución del ácido fosfónico 2 (0,512 g, 2,533 mmol) en CH_3CN (5 ml) se agregó cloruro de tionilo (0,74 ml, 10 mmol) y la solución se calentó a 70°C durante 2,5 h. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida y se secaron a vacío proporcionando un dicloruro de fosfonilo aceitoso. El intermedio de cloruro en bruto se disolvió en tolueno (8 ml) y se enfrió en un baño de hielo /agua. Se agregó una cantidad catalítica de tetrazol (16 mg, 0,21 mmol) seguido por la adición de una solución de trietilamina (0,35 ml, 2,53 mmol) y fenol (238 mg, 2,53 mmol) en tolueno (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se agregó a una solución de glicolato de etilo (0,36 ml, 3,8 mmol) y trietilamina (0,53 ml, 3,8 mmol) en tolueno (3 ml) gota a gota. La mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente y se dividió en EtOAc y HCl 0,1N. La solución orgánica se lavó con NaHCO_3 acuosa saturada, y NaCl saturado, se secó (MgSO_4) se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se procesó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el difenilfosfonato como un subproducto (130 mg) y el compuesto 11 (0,16 g, 18%). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,15-7,40 (m, 10H), 4,58-4,83 (m, 4H), 4,22 (c, 2H), 4,04 (dd, 2H), 1,24 (t, 3H).

Ejemplo 11

Alcohol 12: A una solución del compuesto 11 (0,16 g, 0,44 mmol) en EtOH (5 ml) se trató con Pd/C al 10% (0,036 g) bajo H_2 (1 atmósfera (101325,2738 pascales)) durante 22 h. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó proporcionando el alcohol 12 (0,112 g, 93%) como aceite. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,15-7,36 (m, 5H), 4,81 (dd, 1H), 4,55 (dd, 1H), 4,22 (c, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,78 (s.a., 1H), 1,26 (t, 6H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 22,9.

Ejemplo 12

Triflato 13: A una solución del alcohol 12 (112 mg, 0,41 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) a -40°C se agregó 2,6-lutidina (0,072 ml, 0,62 mmol) y anhídrido trifluorometansulfónico (0,09 ml, 0,53 mmol). Se agitó continuamente a 0°C durante 3 h. y la mezcla se dividió en CH_2Cl_2 y NaHCO_3 saturado. La capa orgánica se lavó con HCl 0,1N, NaCl saturado, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (30% de EtOAc/hexano) proporcionando el triflato 13 (106 mg, 64%). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,36 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 4,80-5,10 (m, 3H), 4,60 (dd, 1H), 4,27 (q, 2H), 1,28 (t, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 11,1.

Ejemplo 13

Fosfonato 14: Una solución del fenol 8 (32 mg, 0,052 mmol) y el triflato 13 (32 mg, 0,079 mmol) en CH_3CN (1,5 ml) a temperatura ambiente se trató con Cs_2CO_3 (34 mg, 0,1 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h y se dividió en EtOAc y NaHCO_3 saturado. La capa orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 70%/hexano) proporcionando el fosfonato 14 (18 mg, 40%). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,71 (d, 2H), 6,75-7,35 (m, 11H), 5,65 (d, 1H), 5,00 (m, 2H), 4,50-4,88 (m, 3H), 4,20 (c, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,65-4,00 (m, 5H), 2,70-3,20 (m, 6H), 1,52-1,87 (m, 6H), 1,25 (t, 3H), 0,85-0,90 (m, 6H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 17,9,17,7.

Ejemplo 14

Piperidina 16: A una solución del compuesto 15 (3,1 g, 3,673 mmol) en MeOH (100 ml) se trató con Pd/C al 10% (0,35 g) bajo H_2 (1 atmósfera (101325,2738 pascales)) durante 18 h. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó proporcionando el fenol 16 (2 g, 88%). RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,76 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,65 (d, 2H), 5,59 (d, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,65-4,00 (m, 5H), 3,30-3,50 (m, 3H), 2,80-3,26 (m, 5H), 2,40-2,70 (m, 3H), 1,35-2,00 (m, 7H), 1,16 (m, 2H); EM (ESI) 620 (M+H).

Ejemplo 15

Formamida 17: La piperidina 16 obtenida anteriormente (193 mg, 0,3118 mmol) en DMF (4 ml) se trató con ácido fórmico (0,035 ml, 0,936 mmol), trietilamina (0,173 ml, 1,25 mmol) y EDCI (179 mg, 0,936 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 18 h y se dividió en EtOAc y NaHCO_3 saturado. La capa orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexano) proporcionando la formamida 17 (162 mg, 80%). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,96 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 5,63 (d, 1H), 5,37 (sa, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,52-3,95 (m, 7H), 2,70-3,20 (m, 8H), 1,48-2,00 (m, 7H), 1,02 (m, 2H).

ES 2 290 485 T3

Ejemplo 16

Dibencilfosfonato 18: A una solución del fenol 17 (123 mg, 0,19 mmol) y dibencil trifluorometansulfoniloxime-
tanfosfonato YY (120 mg, 0,28 25 mmol) en CH₃CN (1,5 ml) a temperatura ambiente se trató Cs₂CO₃ (124 mg, 0,38
5 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h y se dividió en CH₂Cl₂ y NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se lavó con HCl
0,1N, NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó
por cromatografía en gel de sílice (10% de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionando el fosfonato 18 (154 mg, 88%). RMN ¹H
(CDCl₃) δ 7,96 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,35 (m, 10H), 7,10 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 5,63 (d, 1H), 4,96-5,24
10 (m, 6H), 4,37 (m, 1H), 4,20 (d, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,52-3,95 (m, 7H), 2,55-3,20 (m, 8H), 1,48-2,00 (m, 7H), 1,02 (m,
2H). RMN ³¹P (CDCl₃) δ 20,3.

Ejemplo 17

Ácido fosfónico 19: A una solución del fosfonato 18 (24 mg, 0,026 mmol) en MeOH (3 ml) se trató con Pd/C al
15 10% (5 mg) bajo H₂ (1 atmósfera (101325,2738 pascales)) durante 4 h. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó
proporcionando el ácido fosfónico 19 como un sólido (18 mg, 93%). RMN ¹H(CD₃OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,67 (d, 2H),
7,18 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 5,60 (d, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,16 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,60-4,00 (m, 7H),
3,04-3,58 (m, 5H), 2,44-2,92 (m, 5H), 1,28-2,15 (m, 5x), 1,08 (m, 2H), RMN ³¹P (CDCl₃) δ 16,3.

20 Ejemplo 18

Dietilfosfonato 20: Una solución de fenol 17 (33 mg, 0,1 mmol) y dietiltrifluorometansulfoniloximetanfosfonato
XY (46 mg, 0,15 mmol) en CH₃CN (1,5 ml) a temperatura ambiente se trató Cs₂CO₃ (66 mg, 0,2 mmol). La mezcla se
agitó durante 3 h y se dividió en CH₂Cl₂ y NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se lavó con HCl 0,1N, NaCl saturado,
25 se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en
gel de sílice (10% MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar el 17 no reaccionado (17 mg, 26%) y dietil fosfonato 20 (24,5
mg, 41%). RMN ¹H(CDCl₃): δ 8,00 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 5,66 (d, 1H), 4,98-
5,10 (m, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,24 (m, 5H), 3,89 (s, 3H), 3,602-3,98 (m, 7H), 2,55-3,16 (m, 8H), 1,50-2,00 (m, 7H),
1,36 (t, 6H), 1,08 (m, 2H), RMN ³¹P (CDCl₃) δ 19,2.

30 Ejemplo 19

N-metil piperidina dietil fosfonato 21: Una solución del compuesto (22,2 mg, 0,0278 mmol) en THF (1,5 ml) a 0°C
se trató con una solución de borano en THF (1M, 0,083 mL). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y
35 el material de partida se consumió completo como se monitorizó por CCD. La mezcla de reacción se enfrió en un baño
de hielo/agua y se agregó metanol en exceso (1 ml) hasta que se apagó la reacción. La solución se concentró a vacío y
el producto en bruto se procesó por cromatografía en gel de sílice con MeOH/EtOAc para proporcionar el compuesto
21 (7 mg, 32%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,70 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 5,66 (d, 1H), 4,98-5,10
(m, 2H), 4,24 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,602-3,98 (m, 7H), 2,62-3,15 (m, 9H), 2,26 (s, 3H), 1,52-2,15 (m, 10H), 1,36 (t,
40 6H), RMN ³¹P (CDCl₃) δ 19,3.

Sección G del ejemplo

45 Ejemplo 1

El compuesto 1: A una solución del bromuro de 4-nitrobencilo (21,6 g, 100 mmol) en tolueno (100 mL) se agregó
trietil fosfito (17,15 mL, 100 mL). La mezcla se calentó a 120°C durante 14 hrs. La evaporación bajo presión reducida
dio un aceite marrón, el cual se purificó por cromatografía de columna instantánea (hexano/EtOAc= 2/1 hasta 100%
50 de EtOAc) proporcionando el compuesto 1.

Ejemplo 2

El Compuesto 2: A una solución del compuesto 1 (1,0 g) en etanol (60 ml) se agregó 10% de Pd-C (300 mg). La
55 mezcla se hidrógeno durante 14 hrs. Se agregó Celite y la mezcla se agitó durante 5 mins. La mezcla se filtró a través
de una almohadilla de celite, y se lavó con etanol. Se concentró dando el compuesto 2.

Ejemplo 3

Compuesto 3: A una solución del compuesto 3 (292 mg, 1,2 mmol) y el aldehído (111 mg, 0,2 mmol) en metanol
(3 ml) se agregó ácido acético (48 µl, 0,8 mmol). La mezcla se agitó durante 5 mins, y se agregó cianoborohidruro de
sodio (25 mg, 0,4 mmol). La mezcla se agitó durante 14 hrs, y se removió el metanol bajo presión reducida. Se agregó
agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó una solución NaOH 0,5 N (1X), agua (2x), y salmuera (1X),
y se secó sobre MgSO₄. La purificación por cromatografía de columna instantánea (CH₂Cl₂/MeOH = 100/3) dio el
65 compuesto 3.

ES 2 290 485 T3

Ejemplo 4

Compuesto 4: A una solución del compuesto 3 (79 mg, 0,1 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se agregó ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla se agitó durante 2 hrs, y los solventes se evaporaron bajo presión reducida. Se co-evaporaron con EtOAc y CH_2Cl_2 da un aceite. El aceite se disolvió en THE (1 ml) y se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (0,9 ml, 0,9 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hr, y el solvente se removió. Se purificó por cromatografía de columna instantánea ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 100/7$) para dar el compuesto 4.

Ejemplo 5

Compuesto 5: A una solución del compuesto 4 (0,1 mmol) 25 en acetonitrilo (1 ml) a 0°C se agregó DMAP (22 mg, 0,18 mmol), seguido por bisfurancarboxato (27 mg, 0,09 mmol). La mezcla se agitó durante 3 hrs a 0°C , y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución NaOH 0,5 N (2x), agua (2x), y salmuera (1X), y se secó sobre MgSO_4 . Se 5 purificó por cromatografía de columna instantánea ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 100/3$ hasta 100/5) proporcionando el compuesto 5 (50 mg) RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,70 (2 H, d, J = 8,9 Hz), 7,11 {2 H, d, J = 8,5 Hz}, 6,98 (2 H, d, J = 8,9 Hz), 6,61 (2 H, d, J = 8,5 Hz), 5,71 (1 H, d, J = 5,2 Hz), 5,45 (1 H, m), 5,13 (1 H, m), 4,0 (6 H, m), 3,98-3,70 (4 H, m), 3,86 (3 H, s), 3,38 (2 H, m), 3,22 (1 H, m), 3,02 (5 H, m), 2,8 (1 H, m), 2,0-1,8 (3 H, m), 1,26 (6 H, t, J = 7,0 Hz), 0,95 (3 H, d, J = 6,7 Hz), 0,89 (3 H, d, J = 6,7 Hz).

Ejemplo 6

Compuesto 6: A una solución del compuesto 5 (30 mg, 0,04 mmol) en MeOH (0,8 ml) se agregó 37% de formaldehído (30 μl , 0,4 mmol), seguido por ácido acético (23 ml, 0,4 mmol). La mezcla se agitó durante 5 mins, y se agregó cianoborohidruro de sodio (25 mg, 0,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 14 hrs, y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución NaOH 0,5 N (2x), agua (2x), y salmuera, y se secó sobre MgSO_4 . Se 25 purificó por cromatografía de columna instantánea ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 100/3$) para dar el compuesto 6 (11 mg): RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,60 (2 H, d, J = 8,9 Hz), 7,17 (2 H, m), 6,95 (2 H, d, J = 8,9 Hz), 6,77 (2 H, d, J = 8,5 Hz), 5,68 (1 H, d, J = 5,2 Hz), 5,21 (1 H, m), 5,09 (1 H, m), 4,01 (6 H, m), 3,87 (3 H, s), 3,8-3,3 (4 H, m), 3,1-2,6 (7 H, m), 2,90 (3 H, s), 1,8 (3 H, m), 1,25 (6 H, m), 0,91 (6 H, m).

Ejemplo 7

Compuesto 7: A una solución del compuesto 1 (24,6 g, 89,8 mmol) en acetonitrilo (500 ml) se agregó TMSBr (36 ml, 269 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 14 hrs, y se evaporó bajo presión reducida. La mezcla se co-evaporó con MeOH (2x), tolueno (2x), EtOAc (2x), y CH_2Cl_2 para dar un sólido amarillo (20 g). A la suspensión del sólido amarillo anterior (15,8 g, 72,5 mmol) en tolueno (140 ml) se agregó DMF (1,9 mL), seguido por cloruro de tionilo (53 ml, 725 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 5 hrs, y se evaporaron bajo presión reducida. La mezcla se co-evaporó con tolueno (2x), EtOAc, y CH_2Cl_2 (2x) para proporcionar un sólido marrón. A la solución del sólido marrón en CH_2Cl_2 a 0°C se agregó alcohol de bencilo (29 ml, 290 mmol), seguido por adición 40 lenta de piridina (35 ml, 435 mmol). La mezcla de reacción se permitió calentar a 25°C y se agitó durante 14 hrs. Los solventes se removieron bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua (3x) y salmuera (1X), y se secó sobre MgSO_4 . Se concentró para dar un aceite oscuro, el cual se purificó por cromatografía de columna instantánea (hexanos/EtOAc = 2/1 hasta 1/1) para proporcionar el compuesto 7.

Ejemplo 8

Compuesto 8: A una solución del compuesto 7 (15,3 g) en ácido acético (190 ml) se agregó polvo de cinc (20 g). La mezcla se agitó durante 14 hrs, y se agregó celite. La suspensión se filtró a través de celite, y se lavó con EtOAc. La solución se concentró bajo presión reducida hasta secarse. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con MaOH 2N 50 (2x), agua (2x), y salmuera (1X), y se secó sobre MgSO_4 . Se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto 8 como aceite (15 g).

Ejemplo 9

Compuesto 9: A una solución del compuesto 8 (13,5 g, 36,8 mmol) y aldehído (3,9 g, 7,0 mmol) en metanol (105 ml) se agregó ácido acético (1,68 ml, 28 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos, y se agregó cianoborohidruro de sodio (882 mg, 14 mmol). La mezcla se agitó durante 14 hrs, y se removió el metanol bajo presión reducida. Se agregó agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución NaOH 0,5 N (1x), agua (2x), y salmuera (1X), y se secó sobre MgSO_4 . Se purificó por cromatografía de columna instantánea ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 100/3$) para dar el 60 compuesto 9 (6,0 g).

Ejemplo 10

Compuesto 10: A una solución del compuesto 9 (6,2 g, 6,8 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se agregó el ácido trifluoroacético (20 ml). La mezcla se agitó durante 2 hrs, y los solventes se evaporaron bajo presión reducida. Se co-evaporaron con EtOAc y CH_2Cl_2 para dar un aceite. El aceite se disolvió en THF (1 ml) y se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (0,9 ml, 0,9 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hr, y el solvente se removió. Se purificó por cromatografía de columna instantánea ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 100/7$) dando el compuesto 10.

ES 2 290 485 T3

Ejemplo 11

Compuesto 11: A una solución del compuesto 10 (5,6 mmol) en acetonitrilo (60 ml) a 0°C se agregó DMAP (1,36 g, 11,1 mmol), seguido por bisfurancarboxato (1,65 g, 5,6 mmol). La mezcla se agitó durante 3 hrs a 0°C, y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución NaOH 0,5 N (2x), y salmuera (1X), y se secó sobre MgSO₄. Se purificó por cromatografía de columna instantánea (CH₂Cl₂/MeOH = 100/3 hasta 100/5) proporcionando el compuesto 11 (3,6 g): RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,70 (2 H, d, J = 8,9 Hz), 7,30 (10 H, m), 7,07 (2 H, m), 6,97 (2 H, d, J = 8,9 Hz), 6,58 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 5,70 (1 H, d, J = 5,2 Hz), 5,42 (1 H, m), 5,12 (1 H, m), 4,91 (4 H, m), 4,0-3,7 (6 H, m), 3,85 (3 H, s), 3,4 (2H, m), 3,25 (1H, m), 3,06 (2 H, d, J = 21 Hz), 3,0 (3 H, m), 2,8 (1 H, m), 1,95 (1 H, m), 1,82 (2 H, m), 0,91 (6 H, m).

Ejemplo 12

Compuesto 12: A una solución del compuesto 11 (3,6 g) en etanol (175 ml) se agregó 10% de Pd-C (1,5 g). La mezcla de reacción se hidrogenó durante 14 hrs. La mezcla se agitó con celite durante 5 mins, y se filtró a través de una almohadilla de celite. Se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto 12 como un sólido blanco (2,8 g): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,68 (2 H, m), 7,08 (2 H, m), 6,93 (2 H, m), 6,48 (2 H, m), 5,95 (1 H, m), 5,0 (2 H, m), 3,9-3,6 (6 H, m), 3,82 (3 H, s), 3,25 (3 H, m), 3,05 (4 H, m), 2,72 (2 H, d, J = 20,1 Hz), 2,0-1,6 (3 H, m), 0,81 (6 H, m).

Ejemplo 13

Compuesto 13: El compuesto 12 (2,6 g, 3,9 mmol) y el clorohidrato del éster de etil L-anilina (3,575 g, 23 mmol) se co-evaporó con piridina (2x). La mezcla se disolvió en piridina (20 ml) y se agregó diisopropiletilamina (4,1 ml, 23 mmol). A la mezcla de arriba se agregó a una solución de Aldritiol (3,46 g, 15,6 mmol) y trifenilfosfina (4,08 g, 15,6 g) en piridina (20 ml). La mezcla de reacción se agitó 25 durante 20 hrs, y los solventes se evaporaron bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con una solución NaOH 0,5 N (2x), agua (2x), y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. Se concentró bajo presión reducida para dar un aceite amarillo, el cual se purificó por cromatografía de columna instantánea (CH₂Cl₂/MeOH = 100/5 hasta 100/10) proporcionando el compuesto 13 (750 mg): RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,71 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 7,13 (2 H, m), 6,98 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 6,61 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 5,71 (1 H, d, J = 5,2 Hz), 5,54 (1 H, m), 5,16 (1 H, m), 4,15 (6 H, m), 4,1-3,6 (6 H, 10 m), 3,86 (3 H, s), 3,4-3,2 (3 H, m), 3,1-2,8 (8 H, m), 2,0 (1 H, m), 1,82 (2 H, m), 1,3 (12 H, m), 0,92 (6 H, m).

Ejemplo 14

Compuesto 14: A una solución de 4-hidroxipiperidina (19,5 g, 193 mmol) en THF a 0°C se agregó una solución de hidróxido de sodio (160 ml, 8,10 g, 203 mmol), seguido por di-terc-butil bicarbonato (42,1 g, 193 mmol). La mezcla se calentó a 25°C, y se agitó durante 12 horas. El THF se removió bajo presión reducida, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2x) y salmuera, y se secó sobre MgSO₄ el compuesto 14 como un sólido blanco (35 g).

Ejemplo 15

Compuesto 15: A una solución del alcohol 14 (5,25 g, 25 mmol) en THF (100 ml) se agregó hidruro de sodio (1,2 g, 30 mmol, 60%). La suspensión se agitó durante 30 mins, y se agregó clorometil metil sulfuro (2,3 ml, 27,5 mmol). El material de partida alcohol 14 todavía existe después de 12 hrs. Se agregó dimetil sulfóxido (50 ml) y clorometil metil sulfuro (2,3 ml, 27,5 mmol). La mezcla se agitó durante 3 hrs adicionales, y el THF se removió bajo presión reducida. La reacción se apagó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. Se purificó por cromatografía de columna instantánea (hexanos/EtOAc = 8/1) para dar el compuesto 15 (1,24 g).

Ejemplo 16

El compuesto 16: A una solución del compuesto 15 (693 mg, 2,7 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) a -78°C se agregó a una solución del cloruro de sulfurilo (214 μL, 2,7 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml). La mezcla de reacción se mantuvo a -78°C durante 3 hrs, y los solventes se removieron para dar un sólido blanco. El sólido blanco se disolvió en tolueno (7 ml), y se agregó trietil fosfito (4,5 mL, 26,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 12 hrs. El solvente y el reactivo en exceso se removieron bajo presión reducida para dar compuesto 16.

Ejemplo 17

Compuesto 17: A una solución del compuesto 17 (600 mg) en CH₂Cl₂ (10 mL) se agregó ácido trifluoroacético (2 mL). La mezcla se agitó durante 2 hrs, y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite. El aceite se diluyó con cloruro de metileno y se agregó una base de resina. La suspensión se filtró y la fase orgánica se concentró para dar el compuesto 17.

ES 2 290 485 T3

Ejemplo 18

Compuesto 18: A una solución del compuesto 17 (350 mg, 1,4 mmol) y aldehído (100 mg, 0,2 mmol) en metanol (4 mL) se agregó ácido acético (156 μ L, 2,6 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min., y se agregó cianoborohidruro de sodio (164 mg, 2,6 mmol). La mezcla se agitó durante 14 hrs, y el metanol se removió bajo presión reducida. Se agregó agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución NaOH 0,5 N (1X), agua (2x), y salmuera (1x), y se secó sobre MgSO₄. Se purificó por cromatografía de columna instantánea (CH₂Cl₂/MeOH = 100/3) para dar el compuesto 18 (62 mg).

10 Ejemplo 19

Compuesto 19: A una solución del compuesto 18 (62 mg, 0,08 mmol) en THF (3 mL) se agregó ácido acético (9 μ L, 0,15 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (0,45 mL, 1,0 N, 0,45 mmol). La mezcla se agitó durante 3 hr, y el solvente se removió. Se purificó por cromatografía de columna instantánea (CH₂Cl₂/MeOH = 100/5) para dar un aceite. A una solución del aceite anterior en CH₂Cl₂ (2 mL) se agregó ácido trifluoroacético (2 mL). La mezcla se agitó durante 1 hrs, y se concentró bajo presión reducida. Se co-evaporó con EtOAc y CH₂Cl₂ para dar el compuesto 19.

Ejemplo 20

20 Compuesto 20: A una solución del compuesto 19 (55 mg 0,08 mmol) en acetonitrilo (1 mL) a 0°C se agregó DMAP (20 mg, 0,16 mmol), seguido por bisfurancarboxato (24 mg, 0,08 mmol). La mezcla se agitó durante 3 hrs a 0°C, y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución NaOH 0,5 N (2x), agua (2x), y salmuera (1x), y se secó sobre MgSO₄. Se purificó por cromatografía de columna instantánea (CH₂Cl₂/MeOH = 100/3 hasta 100/5) para proporcionar el compuesto 20 (46 mg): RMN ¹H(CDCI₃) δ 7,70 (2 H, d, J = 8,9 Hz), 7,01 (2 H, d, J = 8, 9 Hz), 5,73 (1 H, d, J = 5,1 Hz), 5,51 (1 H, m), 5,14 (1 H, m), 4,16 (1 H, m), 4,06 (1 H, m), 3,94 (3H, m), 3,86 (3 H, s), 3,80 (1 H, m), 3,75 (2 H, d, J = 9,1 Hz), 3,58 (1 H, m), 3,47 (1 H, m), 3,30 (1 H, m), 3,1-2,6 (8 H, m), 2,3 (2H, m), 2,1-1,8 (5 H, m), 1,40 (2H, m), 1,36 (6 H, t, J = 7,0 Hz), 0,93 (3 H, d, J = 6,7 Hz), 0,86 (3 H, d, J = 6,7 Hz).

30 Ejemplo 21

Compuesto 21: El compuesto 21 se hizo de Boc-4-Nitro-LFenilalanina (Fluka) siguiendo el procedimiento del Compuesto 2 en la sección de Esquemas A, Esquema 1.

35 Ejemplo 22

Compuesto 22: A una solución de clorocetona 21 (2,76 g, 8 mmol) en THF (50 mL) y agua (6 ml) a 0°C (temperatura interna) se agregó NaBH₄ sólido (766 mg, 20 mmol) en diversas porciones durante un periodo de 15 min manteniendo mientras la temperatura interna bajo 5°C. La mezcla se agitó durante 1,5 hrs a 0°C y el solvente se removió bajo presión reducida. La mezcla se apagó con KHSO₃ saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. La concentración dio un sólido, el cual se recrystalizó del EtOAc/hexano (1/1) para proporcionar el cloroalcohol 22 (1,72 g).

Ejemplo 23

45 Compuesto 23: A una suspensión de cloroalcohol 22 (1,8 g, 5,2 mmol) en EtOH (50 mL) se agregó a una solución de KOH en etanol (8,8 mL, 0,71 N, 6,2 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y etanol se removió bajo presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua (2x), NH₄Cl saturado (2x), agua, y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. La concentración bajo presión reducida proporcionó epóxido 23 (1,57 g) como un sólido cristalino blanco.

Ejemplo 24

55 Compuesto 24: A una solución de epóxido 23 (20 g, 65 mmol) en 2-propanol (250 mL) se agregó isobutilamina (65 mL) y la solución se puso a reflujo durante 90 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se co-evaporó con MeOH, CH₃CN, y CH₂Cl₂ para dar un sólido blanco. A una solución del sólido blanco en CH₂Cl₂ (300 mL) a 0°C se agregó trietilamina (19 mL, 136 mmol), seguido por la adición de cloruro 4-metoxibencensulfonilo (14,1 g, 65 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, y se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. La concentración bajo presión reducida dio el compuesto 24 como un sólido blanco (37,5 g).

Ejemplo 25

65 Compuesto 25: A una solución del compuesto 24 (37,5 g, 68 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL) a 0°C se agregó una solución de tribromoborano en CH₂Cl₂ (340 mL, 1,0 N, 340 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 0°C durante 1 hr, y se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas adicionales. La mezcla se enfrió a 0°C, y metanol (200 mL) se agregó lentamente. La mezcla se agitó durante 1 hr y los solventes se removieron bajo presión reducida

ES 2 290 485 T3

para dar un aceite marrón. El aceite marrón se co-evaporó con EtOAc y tolueno para proporcionar el compuesto 25 como un sólido de color marrón, el cual se secó a vacío durante 48 hrs.

Ejemplo 26

Compuesto 26: A una solución del compuesto 25 en THF (80 mL) se agregó una solución de bicarbonato de sodio saturado (25 mL), seguido por una solución de Boc₂O (982 mg, 4,5 mmol) en THF (20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 5 hrs. THF se removió bajo presión reducida, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua (2x) y Salmuera (1x), y se secó sobre MgSO₄. La purificación por cromatografía de columna instantánea (hexanos/EtOAc = 1/1) dio el compuesto 26 (467 mg).

Ejemplo 27

Compuesto 27: A una solución del compuesto 26 (300 mg, 0,56 mmol) en THF (6 mL) se agregó Cs₂CO₃ (546 mg, 1,68 mmol), seguido por una solución del triflato (420 mg, 1,39 mmol) en THF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 hrs. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua (3x) y salmuera (1x), y se secó sobre MgSO₄. La purificación por cromatografía de columna instantánea (hexanos/EtOAc = 1/1 hasta 1/3) dio el compuesto 27 (300 mg).

Ejemplo 28

Compuesto 28: A una solución del compuesto 27 (300 mg, 0,38 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) se agregó ácido trifluoroacético (2 mL). La mezcla se agitó durante 2,5 hrs, y se concentró bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con solución NaOH 0,5 N (3x), agua (2x), y salmuera (1x), y se secó sobre MgSO₄. La concentración dio un sólido blanco. A la solución del sólido blanco anterior en acetonitrilo (3 mL) a 0°C se agregó DMAP (93 mg, 0,76 mmol), seguido por bisfurancarboxonato (112 mg, 0,38 mmol). La mezcla se agitó durante 3 hrs a 0°C, y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución NaOH 0,5 N (2x), agua (2x), y salmuera (1x), y se secó sobre MgSO₄. La purificación por cromatografía de columna instantánea (CH₂Cl₂/MeOH = 100/3 hasta 100/5) proporcionó el compuesto 28 (230 mg): RMN ¹H(CDCl₃) δ 8,16 (2 H, d, J = 8,5 Hz), 7,73 (2 H, d, J = 9,2 Hz), 7,42 (2 H, d, J = 8,5 Hz), 7,10 (2 H, d, J = 9,2 Hz), 5,65 (1 H, d, J = 4,8 Hz), 5,0 (2 H, m), 4,34 (2 H, d, J = 10 Hz), 4,25 (4 H, m), 4,0-3,6 (6 H, m), 3,2-2,8 (7 H, m), 1,82 (1 H, m), 1,6 (2 H, m), 1,39 (6 H, t, J = 7,0 Hz), 0,95 (6 H, m).

Ejemplo 29

Compuesto 29: A una solución del compuesto 28 (50 mg) en etanol (5 mL) se agregó Pd-C al 10% (20 mg). La mezcla se hidrogenó durante 5 hrs. Se agregó Celite, y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite. La concentración bajo presión reducida dio el compuesto 29 (50 mg): RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,72 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 7,07 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 7,00 (2 H, d, J = 8,5 Hz), 6,61 (2 H, d, J = 8,5 Hz), 5,67 (1 H, d, J = 5,2 Hz), 5,05 (1 H, m), 4,90 (1 H, m), 4,34 (2 H, d, J = 10,3 Hz), 4,26 (2 H, m), 4,0-3,7 (6 H, m), 3,17 (1 H, m), 2,95 (4 H, m), 2,75 (2 H, m), 1,82 (1 H, m), 1,65 (2 H, m), 1,39 (6 H, t, J = 7,0 Hz), 0,93 (3 H, d, J = 6,4 Hz), 0,87 (3 H, d, J = 6,4 Hz).

Ejemplo 30

Compuesto 30: A una solución del compuesto 29 (50 mg, 0,07 mmol) y formaldehído (52 μl, 37%, 0,7 mmol) en metanol (1 mL) se agregó ácido acético (40 μl, 0,7 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos, y cianoborohidruro de sodio (44 mg, 0,7 mmol) se agregó. La mezcla se agitó durante 14 hrs, y metanol se removió bajo presión reducida. Se agregó agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución NaOH 0,5 N (1x), agua (2x), y salmuera (1x), y se secó sobre MgSO₄. La purificación por cromatografía de columna instantánea (CH₂Cl₂/MeOH = 100/3) dio el compuesto 30 (40 mg): RMN ¹H(CDCl₃) δ 7,73 (2 H, d, J = 8,9 Hz), 7,10 (4 H, m), 6,66 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 5,66 (1 H, d, J = 5,2 Hz), 5,02 (1 H, m), 4,88 (1 H, m), 4,32 (2 H, d, J = 10,1 Hz), 4,26 (4 H, m), 3,98 (1 H, m), 3,85 (3 H, m), 3,75 (2 H, m), 3,19 (1 H, m), 2,98 (4 H, m), 2,93 (6 H, s), 2,80 (2 H, m), 1,82 (1 H, m), 1,62 (2 H, m), 1,39 (6 H, t, J = 7,0 Hz), 0,90 (6 H, m).

Ejemplo 31

Compuesto 31: A una suspensión del compuesto 25 (2,55 g, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) a 0°C se agregó trietilamina (2,8 mL, 20 mmol), seguido por TMSCl (1,26 mL, 10 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, y se entibió hasta 25°C y se agitó durante 1 hora adicional. La concentración dio un sólido amarillo. El sólido amarillo se disolvió en acetonitrilo (30 mL) y se enfrió a 0°C. A esta solución se agregó DMAP (1,22 g, 10 mmol) y Bisfurancarboxonato (1,48 g, 5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 hrs durante 1 hora adicional a 25°C. Acetonitrilo se removió bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con ácido cítrico al 5% (2x), agua (2x), y salmuera (1x), y se secó sobre MgSO₄. La concentración dio un sólido amarillo. El sólido amarillo se disolvió en THF (40 mL), y se agregaron ácido acético (1,3 mL, 20 mmol) y fluoruro tetrabutilamonio (8 mL, 1,0 N, 8 mmol). La mezcla se agitó durante 20 minutos, y THF se removió bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de columna instantánea (hexanos/EtOAc = 1/1) dio el compuesto 31 (1,5 g).

ES 2 290 485 T3

Ejemplo 32

Compuesto 32: A una solución del compuesto 31 (3,04 g, 5,1 mmol) en THF (75 ml) se agregó Cs_2CO_3 (3,31 g, 10,2 mmol), seguido por una solución del triflato (3,24 g, 7,65 mmol) en THF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 hrs, y THF se removió bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua (3x) y salmuera (1x), y se secó sobre MgSO_4 . La purificación por cromatografía de columna instantánea (hexanos/EtOAc = 1/1 hasta 1/3) dio el compuesto 32 (2,4 g): RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,17 (2 H, d, J = 8,5 Hz), 7,70 (2 H, J = 9,2 Hz), 7,43 (2 H, d, J = 8,5 Hz), 7,37 (10H, m), 6,99 (2 H, d, J = 9,2 Hz), 5,66 (1 H, d, J = 5,2 Hz), 5,15 (4 H, m), 5,05 (2 H, m), 4,26 (2 H, d, J = 10,2 Hz), 3,9-3,8 (4 H, m), 3,75 (2 H, m), 3,2-2,8 (7 H, m), 1,82 (1 H, m), 1,62 (2 H, m), 0,92 (6 H, m).

Ejemplo 33

Compuesto 33: A una solución del compuesto 32 (45 mg) en ácido acético (3 mL) se agregó cinc (200 mg). La mezcla se agitó durante 5 hrs. Se agregó celite, y la mezcla se filtró y se lavó con EtOAc. La solución se concentró hasta secarse y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución NaOH 0,5 N, agua, y salmuera, y se secó sobre MgSO_4 . La purificación por cromatografía de columna instantánea (CH_2Cl_2 /isopropanol = 100/5) dio el compuesto 33 (25 mg): RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,67 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 7,36 (10 H, m), 6,98 (4 H, m), 6,60 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 5,67 (1 H, d, J = 4,9 Hz), 5,12 (4 H, m), 5,05 (1 H, m), 4,90 (1 H, m), 4,24 (2 H, d, J = 10,4 Hz), 4,0-3,6 (6 H, m), 3,12 (1 H, m), 3,95 (4 H, m), 2,75 (2 H, m), 1,80 (1 H, m), 1,2 (2 H, m), 0,9 (6H, m).

Ejemplo 34

Compuesto 34: A una solución del compuesto 32 (2,4 g) en etanol (140 mL) se agregó Pd-C al 10% (1,0 g). La mezcla se hidrogenó durante 14 hrs. Se agregó celite, y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La mezcla espesa se filtró a través de una almohadilla de celite, y se lavó con piridina. La concentración bajo presión reducida dio el compuesto 34: RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,67 (2 H, d, J = 8,9 Hz), 7,14 (2 H, d, J = 8,9 Hz), 6,83 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 6,41 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 5,51 (1 H, d, J = 5,2 Hz), 5,0-4,8 (2 H, m), 4,15 (2 H, d, J = 10,0 Hz), 3,9-3,2 (8 H, m), 3,0 (2 H, m), 2,8 (4 H, m), 2,25 (1 H, m), 1,4 (2 H, m), 0,8 (6 H, m).

Ejemplo 35

Compuesto 35: El compuesto 34 (1,62 g, 2,47 mmol) y clorhidrato del éster butilo L-alanina (2,69 g, 14,8 mmol) se co-evaporaron con piridina (2x). La mezcla se disolvió en piridina (12 mL) y se agregó diisopropiletilamina (2,6 mL, 14,8 mmol). A la mezcla anterior se agregó una solución de Aldritiol (3,29 g, 14,8 mmol) y trifenilfosfina (3,88 g, 14,8 g) en piridina (12 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 20 hrs, y los solventes se evaporaron bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con solución NaOH 0,5 N (2x), agua (2x), y salmuera, y se secó sobre MgSO_4 . La concentración bajo presión reducida dio un aceite amarillo, el cual se purificó por cromatografía de columna instantánea (CH_2Cl_2 /MeOH = 100/5 hasta 100/15) para proporcionar el compuesto 35 (1,17 g): RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,70 (2 H, d, J=8,6 Hz), 7,05 (2 H, d, J=8,6 Hz), 6,99 (2 H, d, J=8,0 Hz), 6,61 (2 H, d, J=8,0 Hz), 5,67 (1 H, d, J=5,2 Hz), 5,05 (1 H, m), 4,96 (1 H, m), 4,28 (2 H, m), 4,10 (6 H, m), 4,0-3,6 (6 H, m), 3,12 (2 H, m), 2,92 (3 H, m), 2,72 (2 H, m), 1,82 (1 H, m), 1,75-1,65 (2 H, m), 1,60 (4 H, m), 1,43 (6 H, m), 1,35 (4 H, m), 0,91 (12 H, m).

Ejemplo 36

Compuesto 37: El compuesto 36 (100 mg, 0,15 mmol) y clorhidrato del éster butilo L-alanina (109 mg, 0,60 mmol) se co-evaporaron con piridina (2x). La mezcla se disolvió en piridina (1 mL) y se agregó diisopropiletilamina (105 μL , 0,6 mmol). A la mezcla anterior se agregó una solución de Aldritiol (100 mg, 0,45 mmol) y trifenilfosfina (118 mg, 0,45 mmol) en piridina (1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 20 hrs, y los solventes se evaporaron bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (2x), y salmuera, y se secó sobre MgSO_4 . La concentración bajo presión reducida dio un aceite, el cual se purificó por cromatografía de columna instantánea (CH_2Cl_2 /MeOH = 100/5 hasta 100/15) para proporcionar compuesto 37 (21 mg): RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,71 (2 H, d, J=8,8 Hz), 7,15 (2 H, d, J=8,2 Hz), 7,01 (2 H, d, J=8,8 Hz), 6,87 (2 H, d, J=8,2 Hz), 5,66 (1 H, d, J=5,2 Hz), 5,03 (1 H, m), 4,95 (1 H, m), 4,2-4,0 (8H, m), 3,98 (1 H, m), 3,89 (3 H, s), 3,88-3,65 (5 H, m), 3,15 H, m), 2,98 (4 H, m), 2,82 (2 H, m), 1,83 (1 H, m), 1,63 (4 H, m), 1,42 (6 H, m), 1,35 (4 H, m), 0,95 (12 H, m).

Ejemplo 37

Compuesto 38: El compuesto 36 (100 mg, 0,15 mmol) y clorhidrato del éster de etilo L-leucina (117 mg, 0,60 mmol) se co-evaporaron con piridina (2x). La mezcla se disolvió en piridina (1 mL) y se agregó diisopropiletilamina (105 μL , 0,6 mmol). A la mezcla anterior se agregó a una solución de Aldritiol (100 mg, 0,45 mmol) y trifenilfosfina (118 mg, 0,45 mmol) en piridina (1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 20 hrs, y los solventes se evaporaron bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (2x), y salmuera, y se secó sobre MgSO_4 . La concentración bajo presión reducida dio un aceite, el cual se purificó por cromatografía de columna instantánea (CH_2Cl_2 /MeOH = 100/5 hasta 100/15) para proporcionar compuesto 38 (12 mg): RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,72 (2 H, d, J=8,5 Hz), 7,14 (2 H, d, J=8,0 Hz), 7,00 (2 H, d, J=8,5 Hz), 6,86 (2 H, d, J=8,0 Hz), 5,66 (1 H, d, J=5,2 Hz), 5,05 (1 H, m), 4,95 (1 H, m), 4,2-4,0 (8H, m), 4,0-3,68 (6 H, m), 3,88 (3 H, s), 3,2-2,9 (5 H, m), 2,80 (2 H, m), 1,80 (1 H, m), 1,65 (4 H, m), 1,65-1,50 (4 H, m), 1,24 (6 H, m), 0,94 (18 H, m).

ES 2 290 485 T3

Ejemplo 38

Compuesto 39: El compuesto 36 (100 mg, 0,15 mmol) y clorhidrato del éster de butilo L-leucina (117 mg, 0,60 mmol) se co-evaporaron con piridina (2x). La mezcla se disolvió en piridina (1 mL) y diisopropiletilamina (105 11L, 0,6 mmol) se agregó. A la mezcla anterior se agregó una solución de Aldritiol (100 mg, 0,45 mmol) y trifenilfosfina (118 mg, 0,45 mmol) en piridina (1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 20 hrs, y los solventes se evaporaron bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (2x), y salmuera, y se secó sobre MgSO_4 . La concentración bajo presión reducida dio un aceite, el cual se purificó por cromatografía de columna instantánea ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=100/5$ hasta 100/15) para proporcionar compuesto 39 (32 mg): RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,72 (2 H, d, J=8,8 Hz), 7,15 (2 H, d, J=8,0 Hz), 7,0 (2 H, d, J=8,8 Hz), 6,89 (2 H, d, J=8,0 Hz), 5,66 (1 H, d, J=4,3 Hz), 5,07 (1 H, m), 4,94 (1 H, m), 4,2-4,0 (8 H, m), 3,89 (3 H, s), 4,0-3,6 (6 H, m), 3,2-2,9 (5 H, m), 2,8 (2 H, m), 1,81 (1 H, m), 1,78-1,44 (10 H, m), 1,35 (4 H, m), 0,95 (24 H, m).

Ejemplo 39

Compuesto 41: El compuesto 40 (82 mg, 0,1 mmol) y clorhidrato del éster de isopropilo L-alanina (92 mg, 0,53 mmol) se co-evaporaron con piridina (2x). La mezcla se disolvió en piridina (1 mL) y diisopropiletilamina (136 μL , 0,78 mmol). A la mezcla anterior se agregó una solución de Aldritiol (72 mg, 0,33 mmol) y trifenilfosfina (87 mg, 0,33 mmol) en piridina (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 20 hrs, y los solventes se evaporaron bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (2x), y salmuera, y se secó sobre MgSO_4 . La concentración bajo presión reducida dio un aceite, el cual se purificó por cromatografía de columna instantánea ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=100/1$ hasta 100/3) para proporcionar el compuesto 41 (19 mg): RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,71 (2 H, d, J=8,9 Hz), 7,2-7,35 (5 H, m), 7,15 (2 H, m), 7,01 (2 H, d, J=8,9 Hz), 6,87 (2 H, m), 5,65 (1 H, d, J=5,4 Hz), 5,05-4,93 (2 H, m), 4,3 (2 H, m), 4,19 (1 H, m), 3,98 (1 H, m), 3,88 (3 H, s), 3,80 (2 H, m), 3,70 (3 H, m), 3,18 (1 H, m), 2,95 (4 H, m), 2,78 (2 H, m), 1,82 (1 H, m), 1,62 (2 H, m), 1,35 (3 H, m), 1,25-1,17 (6 H, m), 0,93 (3 H, d, J=6,4 Hz), 0,88 (3 H, d, J=6,4 Hz).

Ejemplo 40

Compuesto 42: El compuesto 40 (100 mg, 0,13 mmol) y 10 clorhidrato del éster de butilo L-glicina (88 mg, 0,53 mmol) se co-evaporaron con piridina (2x). La mezcla se disolvió en piridina (1 mL) y se agregó diisopropiletilamina (136 μL , 0,78 mmol). A la mezcla anterior se agregó una solución de Aldritiol (72 mg, 0,33 mmol) y trifenilfosfina (87 mg, 0,33 mmol) en piridina (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 20 hrs, y los solventes se evaporaron bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (2x), y salmuera, y se secó sobre MgSO_4 . La concentración bajo presión reducida dio un aceite, el cual se purificó por cromatografía de columna instantánea ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=100/1$ hasta 100/3) para proporcionar el compuesto 42 (18 mg): RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,71 (2 H, d, J=9,2 Hz), 7,35-7,24 (5 H, m), 7,14 (2 H, m), 7,00 (2 H, d, J=8,8 Hz), 6,87 (2 H, m), 5,65 (1 H, d, J=5,2 Hz), 5,04 (1 H, m), 4,92 (1 H, m), 4,36 (2 H, m), 4,08 (2 H, m), 3,95 (3 H, m), 3,88 (3 H, s), 3,80 (2 H, m), 3,76 (3 H, m), 3,54 (1 H, m), 3,15 (1 H, m), 2,97 (4 H, m), 2,80 (2 H, m), 1,82 (1 H, m), 1,62 (4 H, m), 1,35 (2 H, m), 0,9 (9 H, m).

Ejemplo Sección H

Ejemplo 1

Sulfonamida 1: A una suspensión de epóxido (20 g, 54,13 mmol) en 2-propanol (250 mL) se agregó isobutilamina (54 mL, 541 mmol) y la solución se puso a reflujo durante 30 min. La solución se evaporó bajo presión reducida y el sólido en bruto se disolvió en CH_2Cl_2 (250 mL) y se enfrió a 0°C. Trietilamina (15,1 mL, 108,26 mmol) se agregó seguido por la adición de cloruro de 4-nitrobencensulfonilo (12 g, 54,13 mmol) y la solución se agitó durante 40 min a 0°C, se calentó a temperatura ambiente durante 2 h, y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc y NaHCO_3 saturado. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se recrystalizó de EtOAc/hexano para dar la sulfonamida (30,59 g, 90%) como un sólido blanco apagado.

Ejemplo 2

Fenol 2: A una solución de sulfonamida 1 (15,58 g, 24,82 mmol) en EtOH (450 mL) y CH_2Cl_2 (60 mL) se trató con Pd/C al 10% (6 g). La suspensión se agitó bajo una atmósfera de H_2 (balón) a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ al 6%) para dar el fenol (11,34 g, 90%) como un sólido blanco.

Ejemplo 3

Dibencilfosfonato 3: A una solución de fenol 2 (18,25 g, 35,95 mmol) en CH_3CN (200 mL) se agregó Cs_2CO_3 (23,43 g, 71,90 mmol) y el triflato (19,83 g, 46,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc y NaCl saturado. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por

ES 2 290 485 T3

cromatografía de columna sobre gel de sílice (2/1-EtOAc/hexano) para dar el dibencilfosfonato (16,87 g, 60%) como un sólido blanco.

Ejemplo 4

Amina 4: A una solución de dibencilfosfonato (16,87 g, 21,56 mmol) en CH_2Cl_2 (60 ml) a 0°C se trató con ácido 25 trifluoroacético (30 mL). La solución se agitó durante 30 min a 0°C y luego se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se dividió entre EtOAc y NaOH 0,5 N. La fase orgánica se lavó con NaOH 0,5 N (2x), agua (2x), NaCl saturado, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó bajo presión reducida para dar la amina (12,94 g, 88%) como un sólido blanco.

Ejemplo 5

Carbonato 5: A una solución de (S)-(+)-3-hidroxitetrahydrofurano (5,00 g, 56,75 mmol) en CH_2Cl_2 (80 ml) se agregó trietilamina (11,86 mL, 85,12 mmol) y bis(4-nitrofenil)carbonato (25,90 g, 85,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se dividió entre CH_2Cl_2 y NaHCO_3 saturado. La capa CH_2Cl_2 se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2/1-EtOAc/hexano) para dar el carbonato (8,62 g, 60%) como aceite amarillo pálido el cual se solidificó durante la refrigeración.

Ejemplo 6

Carbamato 6: se han usado dos procedimientos.

Procedimiento 1: A una solución de 4 (6,8 g, 9,97 mmol) y 5 25 (2,65 g, 10,47 mmol) en CH_3CN (70 mL) a 0°C se agregó 4-(dimetilamino)piridina (2,44 g, 19,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaOH 0.5 N, NaHCO_3 saturado, H_2O , se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/ CH_2Cl_2 al 3%) para dar el carbamato (3,97 g, 50%) como un sólido amarillo pálido.

Procedimiento 2: A una solución de 4 (6,0 g, 8,80 mmol) y 5 (2,34 g, 9,24 mmol) en CH_3CN (60 mL) a 0°C se agregó 4-(dimetilamino)piridina (0,22 g, 1,76 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3,07 mL, 17,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y se calentó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se disolvió en EtOAc y se lavó con NaOH 0,5 N, NaHCO_3 saturado, H_2O , se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/ CH_2Cl_2 al 3%) para dar el carbamato (3,85 g, 55%) como un sólido amarillo pálido.

Ejemplo 7

Ácido fosfónico 7: A una solución de 6 (7,52 g, 9,45 mmol) en MeOH (350 mL) se agregó Pd/C al 10% (3 g). La suspensión se agitó bajo una atmósfera de H_2 (balón) a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró y se secó bajo vacío para dar el ácido fosfónico (5.24 g, 90%) como un sólido blanco.

Ejemplo 8

Amida Cbz 8: A una solución de 7 (5,23 g, 8,50 mmol) en CH_3CN (50 mL) se agregó N,O-bis(trimetilsilil) cetamida (16,54 mL, 68 mmol) y luego se calentó hasta 70°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se co-evaporó con tolueno y se secó bajo vacío para proporcionar el intermedio sililado el cual se usó directamente sin ninguna purificación adicional. A una solución del intermedio sililado en CH_2Cl_2 (40 mL) a 0°C se agregó piridina (1,72 mL, 21,25 mmol) y cloroformiato de bencilo (1,33 mL, 9,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y se calentó a temperatura ambiente durante la noche. A una solución de MeOH (50 mL) HCl acuoso al 1% (150 mL) se agregó a 0°C y se agitó durante 30 min. CH_2Cl_2 se agregó y dos capas se separaron. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró, se concentró, se co-evaporó con tolueno, y se secó bajo vacío para dar la amida Cdz (4,46 g, 70%) como un sólido blanco apagado.

Ejemplo 9

Difenilfosfonato 9: A una solución de 8 (4,454 g, 5,94 mmol) y fenol (5,591 g, 59,4 mmol) en piridina (40 mL) se calentó hasta 70°C y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (4,903 g, 23,76 mmol) se agregó. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 4 h y se enfrió a temperatura ambiente. EtOAc se agregó y el producto lateral 1,3-diciclohexil urea se filtró completamente. El filtrado se concentró y se disolvió en CH_3CN (20 mL) a 0°C . La mezcla se trató con resina de intercambio de iones DOWEX 50W x 8-400 y se agitó durante 30 min a 0°C . La resina se filtró completamente y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/ CH_2Cl_2 al 4%) para dar el difenilfosfonato (2,947 g, 55%) como un sólido blanco.

ES 2 290 485 T3

Ejemplo 10

Ácido monofosfónico 10: A una solución de 9 (2,945 g, 3,27 mmol) en CH₃CN (25 mL) a 0°C se agregó NaOH 1N (8,2 mL, 8,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. resina de intercambio de iones DOWEX 50W x 8-400 se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0°C. La resina se filtró completamente y el filtrado se concentró y se co-evaporó con tolueno. El producto en bruto se trituró con EtOAc/hexano (1/2) para dar el ácido monofosfónico (2,427 g, 90%) como un sólido blanco.

Ejemplo 11

Monofosfoamidato Cbz protegido 11: A una solución de 10 (2,421 g, 2,93 mmol) y clorhidrato del éster isopropilo L-alanina (1,969 g, 11,73 mmol) en piridina (20 mL) se calentó hasta 70°C y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (3,629 g, 17,58 mmol) se agregó. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 h y se enfrió a temperatura ambiente. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se dividió entre EtOAc y HCl 0,2 N. La capa EtOAc se lavó con HCl 0,2 N, H₂O, NaHCO₃ saturado, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/CH₂Cl₂ al 4%) para dar el monoamidato (1,569 g, 57%) como un sólido blanco.

Ejemplo 12

Monofosfoamidato 12: A una solución de 11 (1,569 g, 1,67 mmol) en EtOAc (80 ml) se agregó PD/C al 10% (0,47 g). La suspensión se agitó bajo una atmósfera de H₂ (balón) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂ hasta 2-propanol/CH₂Cl₂ al 1-8%) para dar el monofosfoamidato 12α (1,12 g, 83%, GS 108577, 1:1 mezcla diaestereomérica A/E) como un sólido blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,45 (dd, 2H), 7,41-7,17 (m, 7H), 6,88 (dd, 2H), 6,67 (d, J=8,4 Hz, 2H), 5,16 (amplio s, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,37-4,22 (m, 5H), 3,82-3,67 (m, 7H), 2,99-2,70 (m, 6H), 2,11-1,69 (m, 3H), 1,38 (m, 3H), 1,19 (m, 6H), 0,92 (d, J=6,3 Hz, 3H), 0,86 (d, J=6,3 Hz, 3H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 20,5, 19,6, 12b (29 mg, 2%, GS108578, diaestereómero A) como un sólido blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,43 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,35-7,17 (m, 7H), 6,89 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,67 (d, J=8,4 Hz, 2H), 5,16 (amplio s, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,38-4,32 (m, 4H), 4,20 (m, 1H), 3,82-3,69 (m, 7H), 2,99-2,61 (m, 6H), 2,10 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,38 (d, J=7,2 Hz, 3H), 1,20 (d, J=6,3 Hz, 6H), 0,92 (d, J=6,3 Hz, 3H), 0,86 (d, J=6,3 Hz, 3H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 20,5, 12c (22 mg, 1,6%, GS 108579, diaestereómero B) como un sólido blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,45 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,36-7,20 (m, 7H), 6,87 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,67 (d, J=8,4 Hz, 2H), 5,15 (amplio s, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,34-4,22 (m, 5H), 3,83-3,67 (m, 7H), 2,99-2,64 (m, 6H), 2,11-1,68 (m, 3H), 1,33 (d, J=6,9 Hz, 3H), 1,20 (d, J=6,0 Hz, 6H), 0,92 (d, J=6,3 Hz, 3H), 0,86 (d, J=6,3 Hz, 3H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 19,6.

Ejemplo 13

Sulfonamida 13: A una suspensión de epóxido (1,67 g, 4,52 mmol) en 2-propanol (25 mL) se agregó isobutilamina (4,5 mL, 45,2 mmol) y la solución se puso a reflujo durante 25 min. La solución se evaporó bajo presión reducida y el sólido en bruto se disolvió en CH₂Cl₂ (20 mL) y se enfrió a 0°C. Trietilamina (1,26 mL, 9,04 mmol) se agregó seguido por el tratamiento de cloruro 3-nitrobencensulfonilo (1,00 g, 4,52 mmol). La solución se agitó durante 40 min a 0°C, se calentó a temperatura ambiente durante 2 h, y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (1/1-EtOAc/hexano) para dar la sulfonamida (1,99 g, 70%) como un sólido blanco.

Ejemplo 14

Fenol 14: Sulfonamida 13 (1,50 g, 2,39 mmol) se suspendió en HOAc (40 mL) y HCl concentrado (20 mL) y se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se dividió entre MeOH/CH₂Cl₂ al 10% y NaHCO₃ saturado. Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO₃, H₂O, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para dar un sólido amarillo. El producto en bruto se disolvió en CHCl₃ (20 mL) y se trató con trietilamina (0,9 ml, 6,45 mmol) seguido por la adición de Boc₂O (0,61 g, 2,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El producto se dividió entre CHCl₃ y H₂O. La capa CHCl₃ se lavó con NaHCO₃, H₂O, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ al 1-5%) para dar el fenol (0,52 g, 45%) como un sólido amarillo pálido.

Ejemplo 15

Dibencilfosfonato 15: A una solución de fenol 14 (0,51 g, 0,95 mmol) en CH₃CN (8 ml) se agregó Cs₂CO₃ (0,77 g, 2,37 mmol) y el triflato (0,8 g, 1,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc y NaCl saturado. La fase orgánica se secó Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ al 3%) para dar el dibencilfosfonato (0,62 g, 80%) como un sólido blanco.

ES 2 290 485 T3

Ejemplo 16

Amina 16: A una solución de dibencilfosfonato 15 (0,61 g, 0,75 mmol) en CH_2Cl_2 (8 mL) a 0°C se trató con ácido trifluoroacético (2 mL). La solución se agitó durante 30 min a 0°C y luego se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se dividió entre EtOAc y NaOH 0,5 N. La fase orgánica se lavó con NaOH 0,5 N (2x), agua (2x), NaCl saturado, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se evaporó bajo presión reducida para dar la amina (0,48 g, 90%) la cual se usó directamente sin ninguna purificación adicional.

10 Ejemplo 17

Carbamato 17: A una solución de Amina 16 (0,48 g, 0,67 mmol) en CH_3CN (8 mL) a 0°C se trató con (3R,3aR,6aS)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-2-il 4-nitrofenilo carbonato (0,2 g, 0,67 mmol, se preparó de conformidad a Ghosh y col., J. Med. Chem. 1996, 39, 3278) y 4-(dimetilamino)piridina (0,17 g, 1,34 mmol). Después de agitar durante 2 h a 0°C , el solvente de reacción se evaporó bajo presión reducida y el residuo se dividió entre EtOAc y NaOR 0,5 N. La fase orgánica se lavó con NaOH 0,5 N (2 x), ácido cítrico al 5% (2x), NaHCO_3 saturado, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/ CH_2Cl_2 al 3%) dando el carbamato (0,234 g, 40%) como un sólido blanco.

20 Ejemplo 18

Analina 18: A una solución de carbamato 17 (78 mg, 0,09 mmol) en 2 mL HOAc se agregó polvo de cinc. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y se filtró a través de un tapón pequeño de celite. El filtrado se concentró y se co-evaporó con tolueno. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/ CH_2Cl_2 al 5%) para dar la analina (50 mg, 66%) como un sólido blanco.

Ejemplo 19

Ácido fosfónico 19: A una solución de analina (28 mg, 0,033 mmol) en MeOH (1 mL) y HOAc (0,5 mL) se agregó Pd/C al 10% (14 mg). La suspensión se agitó bajo una atmósfera de H_2 (balón) a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón pequeño de celite. El filtrado se concentró, se co-evaporó con tolueno, y se secó bajo vacío para dar el ácido fosfónico (15 mg, 68%, GS 17424) como un sólido blanco: RMN ^1H (DMSO- d_6) 5 7,16-6,82 (m, 8H), 5,50 (d, 1H), 4,84 (m, 1H), 3,86-3,37 (m, 9H), 2,95-2,40 (m, 1,98 (m, 1H), 1,42-1,23 (m, 2H), 0,84 (d, J=6,3 Hz, 3H), 0,79 (d, J=6,3 Hz, 3H). EM (ESI) 657 (M-H).

35 Ejemplo 20

Fenol 21: Una suspensión de sal de aminobromohidrato 20 (22,75 g, 44 mmol) en CH_2Cl_2 (200 mL) a 0°C se trató con trietilamina (24,6 mL, 176 mmol) seguido por adición lenta de clorotrimetilsilano (11,1 mL, 88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se calentó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se removió bajo presión reducida para dar un sólido amarillo. El producto en bruto se disolvió en CH_2Cl_2 (300 mL) y se trató con trietilamina (18,4 mL, 132 mmol) y Boc_2O (12 g, 55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto se dividió entre CH_2Cl_2 y H_2O . La capa CH_2Cl_2 se lavó con NaHCO_3 , H_2O , se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El producto en bruto se disolvió en THF (200 mL) y se trató con TBAF 1,0 M (102 mL, 102 mmol) y HOAc (13 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre CH_2Cl_2 y H_2O , se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/ CH_2Cl_2 al 1-3%) para dar el fenol (13,75 g, 58%) como un sólido blanco.

50 Ejemplo 21

Dibencilfosfonato 22: A una solución de fenol 21 (13,70 g, 25,48 mmol) en THF (200 mL) se agregó Cs_2CO_3 (16,61 g, 56,96 mmol) y el triflato (16,22 g, 38,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc y NaCl saturado. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (MeOH/ CH_2Cl_2 al 3%) dando el dibencilfosfonato (17,59 g, 85%) como un sólido blanco.

Ejemplo 22

Amina 23: A una solución de dibencilfosfonato 22 (17,58 g, 21,65 mmol) en CH_2Cl_2 (60 mL) a 0°C se trató con ácido trifluoroacético (30 mL). La solución se agitó durante 30 min a 0°C y luego se calentó a temperatura ambiente durante 1,5 h adicionales. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se dividió entre EtOAc y NaOH 0,5 N. La fase orgánica se lavó con NaOH 0,5 N (2x), agua (2x), NaCl saturado, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó bajo presión reducida para dar la amina (14,64 g, 95%) la cual se usó directamente sin cualquier purificación adicional.

Ejemplo 23

Carbamato 24: A una solución de amina 23 (14,64 g, 20,57 mmol) en CH₃CN (200 mL) a 0°C se trató con (3R,3aR,6aS)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-2-il 4-nitrofenilo carbonato (6,07 g, 20,57 mmol, se preparó de conformidad a Ghosh y col., J. Med. Chem. 1996, 39, 3278) y 4-(dimetilamino)piridina (5,03 g, 41,14 mmol). Después se agitó durante 2 h a 0°C, el solvente de reacción se evaporó bajo presión reducida y el residuo se dividió entre EtOAc y NaOH 0.5 N. La fase orgánica se lavó con NaOH 0.5N (2 x), ácido cítrico al 5% (2x), NaHCO₃ saturado, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/CH₂Cl₂ al 3%) para dar el carbamato (10 g, 56%) como un sólido blanco.

Ejemplo 24

Ácido fosfónico 25: A una solución de carbamato 24 (8 g, 9,22 mmol) en EtOH (500 ml) se agregó Pd/C al 10% (4 g). La suspensión se agitó bajo una atmósfera de H₂ (balón) a temperatura ambiente durante 30 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite. La pasta de celite se suspendió en piridina y se agitó durante 30 min y se filtró. Este proceso se repitió dos veces. La solución combinada se concentró bajo presión reducida para dar el ácido fosfónico 5,46 g, 90%) como un sólido blanco apagado.

Ejemplo 25

Amida Cbz 26: A una solución de 25 (5,26 g, 7,99 mmol) en CH₃CN (50 mL) se agregó N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (15,6 mL, 63,92 mmol) y luego se calentó hasta 70°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se co-evaporó con tolueno y se secó bajo vacío para proporcionar el intermedio sililado el cual se usó directamente sin ninguna purificación adicional. A una solución del intermedio sililado en CH₂Cl₂ (40 mL) a 0°C se agregó piridina (1,49 mL, 18,38 mmol) y cloroformiato bencilo (1,25 mL, 8,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y se calentó a temperatura ambiente durante la noche. A una solución de MeOH (50 ml) y HCl acuoso al 1% (150 mL) se agregó a 0°C y se agitó durante 30 min. CH₂Cl₂ se agregó y dos capas se separaron. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró, se co-evaporó con tolueno, y se secó bajo vacío para dar la amida Cdz (4,43 g, 70%) como un sólido blanco apagado.

Ejemplo 26

Difenilfosfonato 27: A una solución de 26 (4,43 g, 5,59 mmol) y fenol (4,21 g, 44,72 mmol) en piridina (40 mL) se calentó hasta 70°C y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (4,62 g, 22,36 mmol) se agregó. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 36 h y se enfrió a temperatura ambiente. EtOAc se agregó y el producto lateral 1,3-diciclohexil urea se filtró completamente. El filtrado se concentró y se disolvió en CH₃CN (20 ml) a 0°C. La mezcla se trató con resina de intercambio de iones DOWEX 50W x 8-400 y se agitó durante 30 min a 0°C. La resina se filtró completamente y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2/1-EtOAc/hexano hasta EtOAc) para dar el difenilfosfonato (2,11 g, 40%) como un sólido amarillo pálido.

Ejemplo 27

Ácido monofosfónico 28: A una solución de 27 (2,11 g, 2,24 mmol) en CH₃CN (15 mL) a 0°C se agregó NaOH 1N (5,59 mL, 5,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. resina de intercambio de iones DOWEX 50W x 8-400 se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0°C. La resina se filtró completamente y el filtrado se concentró y se co-evaporó con tolueno. El producto en bruto se trituró con EtOAc/hexano (1/2) para dar el ácido monofosfónico (1,75 g, 90%) como un sólido blanco.

Ejemplo 28

Monofosfoamidato Cbz protegido 29: A una solución de 28 (1,54 g, 1,77 mmol) y clorhidrato del éster de isopropilo L-alanina (2.38 g, 14.16 mmol) en piridina (15 ml) se calentó hasta 70°C y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (2,20 g, 10,62 mmol) se agregó. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante la noche y se enfrió a temperatura ambiente. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se dividió entre EtOAc y HCl 0,2 N. La capa EtOAc se lavó con HCl 0,2 N, H₂O, NaHCO₃ saturado, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ al 3%) para dar el monofosfoamidato (0,70 g, 40%) como un sólido blanco apagado.

Ejemplo 29

Monofosfoamidato 30a-b: A una solución de 29 (0,70 g, 0,71 mmol) en EtOH (10 mL) se agregó Pd/C al 10% (0,3 g). La suspensión se agitó bajo una atmósfera de H₂ (balón) a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón pequeño de celite. El filtrado se concentró y los productos en bruto se purificaron por cromatografía de columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ al 7-10%) para dar los monoamidatos 30a (0,106 g, 18%, GS 77369, 1/1 mezcla diaestereomérica) como un sólido blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,71 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,73-7,16 (m, 5H), 7,10-6,98 (m, 4H), 6,61 (d, J=8,1 Hz, 2H), 5,67 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,1-4,91 (m, 2H), 4,44 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,00-3,61 (m, 6H), 3,18-2,74 (m, 7H), 1,86-1,64 (m, 3H), 1,38 (m, 3H), 1,20 (m, 6H), 0,93 (d, J=6,6 Hz, 3H), 0,87 (d, J=6,6 Hz, 3H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 19,1, 18; EM (ESI) 869 (M+Na), 30b (0,200 g, 33%, GS 77425, 1/1

ES 2 290 485 T3

mezcla diaestereomérica) como un sólido blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,73 (dd, J=8,7 Hz, J=1,5 Hz, 2H), 7,36-7,16 (m, 5R), 7,09-7,00 (m, 4H), 6,53 (d, J=8,7 Hz, 2H), 5,66 (d, J=5,4 Hz, 1H), 5,06-4,91 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,00-3,60 (m, 6H), 3,14 (m, 3H), 3,00-2,65 (m, 6H), 1,86-1,60 (m, 3H), 1,35 (m, 3H), 1,20 (m, 9H), 0,92 (d, J=6,6 Hz, 3H), 0,87 (d, J=6,6 Hz, 3H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 19,0, 17,9. EM (ESI) 897 (M+Na).

Ejemplo 30

Síntesis de Bisamidatos 32: A una solución de ácido fosfónico 31 (100 mg, 0,15 mmol) y clorhidrato de éster de etilo L-valina (108 mg, 0,60 mmol) se disolvió en piridina (5 mL) y el solvente se destiló bajo presión reducida a 40-60°C. El residuo se trató con una solución de Ph₃P (117 mg, 0,45 mmol) y disulfuro 2,2'-dipiridilo (98 mg, 0,45 mmol) en piridina (1 mL) seguido por adición de N,N-diisopropiletilamina (0,1 mL, 0,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos días. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice para dar el bisamidato (73 mg, 53%, GS 17389) como un sólido blanco: RMN ¹H(CDCl₃) δ 7,72 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,15 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,00 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,86 (d, J=8,1 Hz, 2H), 5,66 (d, J=4,8 Hz, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,95 (d, J=8,7 Hz, 1H), 4,23-4,00 (m, 4H), 3,97-3,68 (m, 11H), 3,39-2,77 (m, 9H), 2,16 (m, 2H), 1,82-1,60 (m, 3H), 1,31-1,18 (m, 6H), 1,01-0,87 (m, 18H); RMN ³¹P(CDCl₃) δ 21,3; EM (ESI) 950 (M+Na).

Ejemplo 31

El triflato 34: A una solución de fenol 33 (2,00 g, 3,46 mmol) en THF (15 mL) y CH₂Cl₂ (5 mL) se agregó N-feniltrifluorometanosulfonimida (1,40 g, 3,92 mmol) y carbonato de cesio (1,40 g, 3,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró. El producto en bruto se dividió entre CH₂Cl₂ y NaCl saturado, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ al 3%) para dar el triflato (2,09 g, 85%) como un sólido blanco.

Ejemplo 32

Aldehído 35: A una suspensión del filtrado 34 (1,45 g, 2,05 mmol), acetato de paladio (II) (46 mg, 0,20 mmol) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (84 mg, 0,2 mmol) en DMF (8 mL) bajo atmósfera CO (balón) se agregó lentamente trietilamina (1,65 mL, 11,87 mmol) y trietilsilano (1,90 mL, 11,87 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C bajo una atmósfera CO (balón) y se agitó durante la noche. El solvente se concentró bajo presión reducida y se dividió entre CH₂Cl₂ y H₂O. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/CH₂Cl₂ al 4%) para dar el aldehído (0,80 g, 66%) como un sólido blanco.

Ejemplo 33

Alcohol Bencilo Sustituido 36: A una solución de aldehído 35 (0,80 g, 1,35 mmol) en THF (9 mL) y H₂O (1 mL) a -10°C se agregó NaBH₄ (0,13 g, 3,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -10°C y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con NaHSO₄, H₂O, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/CH₂Cl₂ al 6%) para dar el alcohol (0,56 g, 70%) como un sólido blanco.

Ejemplo 34

Bromuro Bencilo Sustituido 37: A una solución de alcohol 36 (77 mg, 0,13 mmol) en THF (1 mL) y CH₂Cl₂ (1 mL) a 0°C se agregó trietilamina (0,027 mL, 0,20 mmol) y cloruro metansulfonilo (0,011 mL, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se calentó a temperatura ambiente durante 3 h. Bromuro de litio (60 mg, 0,69 mmol) se agregó y se agitó durante 45 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se dividió entre CH₂Cl₂ y H₂O, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ al 2%) para dar el bromuro (60 mg, 70%).

Ejemplo 35

Dietilfosfonato 38: A una solución de bromuro 37 (49 mg, 0,075 mmol) y trietilfosfito (0,13 mL, 0,75 mmol) en tolueno (1,5 mL) se calentó hasta 120°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ al 6%) para dar el dietilfosfonato (35 mg, 66%, GS 191338) como un sólido blanco: RMN ¹H(CDCl₃) δ 7,72 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,27-7,16 (m, 4H), 7,00 (d, J=8,7 Hz, 2H), 5,66 (d, J=5,1 Hz, 1H), 5,00 (m, 2H), 4,04-3,73 (m, 13H), 3,13-2,80 (m, 9H), 1,82-1,64 (m, 3H), 1,25 (t, J=6,9 Hz, 6H), 0,92 (d, J=6,3 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,3 Hz, 3H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 26,4; EM (ESI) 735 (M+Na).

Ejemplo 36

N-terc-butoxicarbonil-O-bencil-L-serina 39: A una solución de Boc-L-serina (15 g, 73,09 mmol) en DMF (300 mL) a 0°C se agregó NaH (6,43 g, 160,80 mmol, 60% en aceite mineral) y se agitó durante 1,5 h a 0°C. Después de la adición de bromuro de bencilo (13,75 g, 80,40 mmol), la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y

ES 2 290 485 T3

se agitó durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en H₂O. El producto en bruto se dividió entre H₂O y Et₂O. La fase acuosa se acidificó hasta un pH<4 con HCl 3 N y se extrajo con EtOAc tres veces. La solución EtOAc combinada se lavó con H₂O, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para dar el N-terc-butoxicarbonil-O-bencil-L-serina (17,27 g, 80%).

5

Ejemplo 37

10 Diazocetona 40: A una solución de N-tercbutoxicarbonil-O-bencil-L-serina 39 (10 g, 33,86 mmol) en THF seco (120 mL) a -15°C se agregó 4-metilmorfolina (3,8 mL, 34,54 mmol) seguido por la adición lenta de isobutylcloroformiato (4,40 mL, 33,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y diazometano (-50 mmol, generado a partir de Diazald 15 g de conformidad con Aldrichímica Acta 1983, 16, 3) en éter (-150 mL) se vació dentro de la mezcla de la solución de anhídrido. La reacción se agitó durante 15 min y se colocó luego en un baño de hielo a 0°C y se agitó durante 1 h. La reacción se permitió hasta calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, NaHCO₃ saturado, NaCl saturado, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna (EtOAc/hexano) para proporcionar la diazocetona (7,50 g, 69%) como aceite amarillo.

15

Ejemplo 38

20 Clorocetona 41: A una suspensión de diazocetona 40 (7,50 g, 23,48 mmol) en éter (160 mL) a 0°C se agregó HCl 4N en dioxano (5,87 mL, 23,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. El solvente de reacción se evaporó bajo presión reducida para dar la clorocetona el cual se usó directamente sin cualquier purificación adicional.

Ejemplo 39

25

Cloroalcohol 42: A una solución de clorocetona 41 (7,70 23,48 mmol) en THF (90 mL) se agregó agua (10 mL) y la solución se enfrió a 0°C. A una solución de NaBH₄ (2,67 70,45 mmol) en agua (4 mL) se agregó gota a gota durante un periodo de 10 min. La mezcla se agitó durante 1 h a 0°C y KHSO₄ saturado se agregó lentamente hasta el pH<4 seguido por NaCl saturado. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (1/4 EtOAc/hexano) para dar el cloroalcohol (6,20 g, 80%) como una mezcla diaestereomérica.

30

Ejemplo 40

35 Epóxido 43: A una solución de cloroalcohol 42 (6,20 g, 18,79 mmol) en EtOH (150 mL) se trató con KOH 0,71 M (1,27 g, 22,55 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida y el residuo se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (1/6 EtOAc/hexano) para proporcionar el epóxido deseado 43 (2,79 g, 45%) y una mezcla de diastereómeros 44 (1,43 g, 23%).

40

Ejemplo 41

45 Sulfonamida 45: A una suspensión de epóxido 43 (2,79 g, 8,46 mmol) en 2-propanol (30 mL) se agregó isobutylamina (8,40 mL, 84,60 mmol) y la solución se puso a reflujo durante 1 h. La solución se evaporó bajo presión reducida y el sólido en bruto se disolvió en CH₂Cl₂ (40 mL) y se enfrió a 0°C. Trietilamina (2,36 mL, 16,92 mmol) se agregó seguido por la adición de cloruro 4-metoxibencensulfonilo (1,75 g, 8,46 mmol). La solución se agitó durante 40 min a 0°C, se calentó a temperatura ambiente, y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se usó directamente sin cualquier purificación adicional.

50

Ejemplo 42

55 Éter Sililo 46: A una solución de sulfonamida 45 (5,10 g, 8,46 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) se trató con trietilamina (4,7 mL, 33,82 mmol) y TMSOTf (3,88 mL, 16,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se dividió entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ saturado. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂ y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl saturado, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (1/6 EtOAc/hexano) para dar el éter sililo (4,50 g, 84%) como aceite espeso.

60

Ejemplo 43

65 Alcohol 47: A una solución de éter sililo 46 (4,5 g, 7,14 mmol) en MeOH (50 mL) se agregó Pd/C al 10% (0,5 g). La suspensión se agitó bajo una atmósfera de H₂ (balón) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ al 3%) para dar el alcohol (3,40 g, 85%) como un sólido blanco.

ES 2 290 485 T3

Ejemplo 44

Aldehído 48: A una solución de alcohol 47 (0,60 g, 1,07 mmol) en CH_2Cl_2 (6 mL) a 0°C se agregó reactivo Dess Martin (0,77 g, 1,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h y se dividió entre CH_2Cl_2 y NaHCO_3 . La fase orgánica se lavó con H_2O , se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (1/4 EtOAc/hexano) para dar el aldehído (0,45 g, 75%) como un sólido amarillo pálido.

Ejemplo 45

Sulfonamida 50: A una suspensión de epóxido (2,00 g, 5,41 mmol) en 2-propanol (20 mL) se agregó amina 49 (4,03 g, 16,23 mmol) (se preparó en 3 etapas partiendo del 4-(aminometil)piperidina de conformidad con Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001, 11, 1261). La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C y se agitó durante 1 h. La solución se evaporó bajo presión reducida y el sólido en bruto se disolvió en CH_2Cl_2 (20 mL) y se enfrió a 0°C . Trietilamina (4,53 mL, 32,46 mmol) se agregó seguido por la adición de cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (3,36 g, 16,23 mmol). La solución se agitó durante 40 min a 0°C , se calentó a temperatura ambiente durante 1,5 h, y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc y NaHCO_3 saturado. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/ CH_2Cl_2 al 3%) para dar la sulfonamida (2,50 g, 59%).

Ejemplo 46

Amina 51: A una solución de sulfonamida 50 (2,50 g, 3,17 mmol) en CH_2Cl_2 (6 mL) a 0°C se trató con ácido trifluoroacético (3 mL). La solución se agitó durante 30 min a 0°C y luego se calentó a temperatura ambiente durante 1,5 h adicionales. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se dividió entre EtOAc y NaOH 0.5 N. La fase orgánica se lavó con NaOH 0,5 N (2x), agua (2x) y NaCl saturado, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó bajo presión reducida para dar la amina (1,96 g, 90%) la cual se usó directamente sin cualquier purificación adicional.

Ejemplo 47

Carbamato 52: A una solución de amina 51 (1,96 g, 2,85 mmol) en CH_3CN (15 mL) a 0°C se trató con carbonato (3R,3aR,6aS)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-2-il 4-nitrofenilo (0,84 g, 2,85 mmol, se preparó de conformidad a Ghosh y col., J. Med. Chem. 1996, 39, 3278.) y 4-(dimetilamino)piridina (0,70 g, 5,70 mmol). Después se agitó durante 2 h a 0°C , el solvente de reacción se evaporó bajo presión reducida y el residuo se dividió entre EtOAc y NaOH 0,5 N. La fase orgánica se lavó con NaOH 0,5 N (2x), ácido cítrico al 5% (2x), NaHCO_3 saturado, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/ CH_2Cl_2 al 3%) para dar el carbamato (1,44 g, 60%) como un sólido blanco.

Ejemplo Sección I

Ejemplo 1

Carbonato 2: A una solución de (R)-(+)-3-hidroxitetrahydrofurano (1,23 g, 14 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL) se agregó trietilamina (2,9 mL, 21 mmol) y bis(4-nitrofenil)carbonato (4,7 g, 15,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se dividió entre CH_2Cl_2 y NaHCO_3 saturado. La capa CH_2Cl_2 se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2/1-EtOAc/hexano) para dar el carbonato (2,3 g, 65%) como aceite amarillo pálido la cual se solidificó una vez colocada.

Ejemplo 2

Carbanato 3: A una solución de 1 (0,385 g, 0,75 mmol) y 2 (0,210 g, 0,83 mmol) en CH_3CN (7 mL) a temperatura ambiente se agregó N,N-diisopropiletilamina (0,16 mL, 0,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 44 h. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO_3 saturado, salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (1/1-EtOAc/hexano) para dar el carbamato (0,322 g, 69%) como un sólido blanco: pf $98-100^\circ\text{C}$ (sin corregir).

Ejemplo 3

Fenol 4: A una solución de 3 (0,31 g, 0,49 mmol) en EtOH (10 mL) y EtOAc (5 mL) se agregó Pd/C al 10% (30 mg). La suspensión se agitó bajo una atmósfera de H_2 (balón) a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró y se secó bajo vacío para dar el fenol (0,265 g) en rendimiento cuantitativo.

ES 2 290 485 T3

Ejemplo 4

Dietilfosfonato 5: A una solución de fenol 4 (100 mg, 0,19 mmol) en THF (3 mL) se agregó Cs_2CO_3 (124 mg, 0,38 mmol) y el filtrado (85 mg, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc y NaCl saturado. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/ CH_2Cl_2 al 5%) para dar el dietilfosfonato (63 mg, 49%, GS 16573) como un sólido blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,65 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,21 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,95 (d, J=9 Hz, 2H), 6,84 (d, J=8,4 Hz, 2H), 5,06 (amplio, s, 1H), 4,80 (d, J=7,5 Hz, 1H), 4,19 (m, 6H), 3,83 (s, 3H), 3,80-3,70 (m, 6H), 3,09-2,72 (m, 6H), 2,00 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,32 (t, J=7,5 Hz, 6H), 0,86 (d, J=6,6 Hz, 3H), 0,83 (d, J=6,6 Hz, 3H); RMN ^{31}P δ 17,8.

Ejemplo 5

Dibencilfosfonato 6: A una solución de fenol 4 (100 mg, 0,19 mmol) en THF (3 ml) se agregó Cs_2CO_3 (137 mg, 0,42 mmol) y el triflato (165 mg, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc y NaCl saturado. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/ CH_2Cl_2 al 5%) para dar el dibencilfosfonato (130 mg, 84%, GS 16574) como un sólido blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,65 (d, J=9 Hz, 2H), 7,30 (m, 10H), 7,08 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,94 (d, J=9 Hz, 2H), 6,77 (d, J=8,7 Hz, 2H), 5,16-5,04 (m, 5H), 4,80 (d, J=8,1 Hz, 1H), 4,16 (d, J=10,2 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,75-3,71 (m, 6H), 3,10-2,72 (m, 6H), 2,00 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 0,86 (d, J=6,6 Hz, 3H), 0,83 (d, J=6,6 Hz, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 18,8.

Ejemplo 6

Ácido fosfónico 7: A una solución de 6 (66 mg, 0,08 mmol) en EtOH (3 ml) se agregó Pd/C al 10% (12 mg). La suspensión se agitó bajo una atmósfera de H_2 (balón) a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se trituró con EtOAc para dar el ácido fosfónico (40 mg, 78%, GS 16575) como un sólido blanco.

Ejemplo 7

Carbonato 8: A una solución de (S)-(+)-3-hidroxitetrahidrofurano (2 g, 22,7 mmol) en CH_3CN (50 mL) se agregó trietilamina (6,75 ml, 48,4 mmol) y carbonato N,N"-disuccinimidilo (6,4 g, 25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc y H_2O . La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (EtOAc como eluyente) seguido por la recristalización (EtOAc/hexano) para dar el carbonato (2,3 g, 44%) como un sólido blanco.

Ejemplo 8

Carbamato 9: A una solución de 1 (0,218 g, 0,42 mmol) y 8 (0,12 g, 0,53 mmol) en CH_3CN (3 mL) a temperatura ambiente se agregó N,N-diisopropiletilamina (0,11 mL, 0,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se evaporó y el residuo se dividió entre EtOAc y NaHCO_3 saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (1/1-EtOAc/hexano) para dar el carbamato (0,176 g, 66%) como un sólido blanco.

Ejemplo 9

Fenol 10: A una solución de 9 (0,176 g, 0,28 mmol) en EtOH (10 mL) se agregó Pd/C al 10% (20 mg). La suspensión se agitó bajo una atmósfera de H_2 (balón) a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró y se secó bajo vacío para dar el fenol (0,151 g, GS 10) en rendimiento cuantitativo.

Ejemplo 10

Dietilfosfonato 11: A una solución de fenol 10 (60 mg, 0,11 mmol) en THF (3 mL) se agregó Cs_2CO_3 (72 mg, 0,22 mmol) y el triflato (66 mg, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc y NaCl saturado. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/ CH_2Cl_2 al 5%) dando el dietilfosfonato (38 mg, 49%, GS 11) como un sólido blanco.

Ejemplo Sección J

Ejemplo 1

- 5 Triflato 1: A una solución de A (4 g, 6,9 mmol) en THF (30 mL) y CH_2Cl_2 (10 mL) se agregó Cs_2CO_3 (2,7 g, 8 mmol) y N-feniltrifluorometanosulfonimida (2,8 g, 8,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre CH_2Cl_2 y salmuera saturada dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se usó durante la siguiente reacción sin purificación adicional.

10 Ejemplo 2

- Aldehído 2: Una solución del triflato 1 anterior en bruto (-6,9 mmol) en DMF (20 mL) se desgasificó (alto vacío durante 5 min, purga de argón, repetido 3 veces). A esta solución se agregaron rápidamente $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (120 mg, 266 μmol) y bis(difenilfosfino)-propano (dppp, 220 mg, 266 μmol), y se calentó hasta 70°C. A esta mezcla de reacción se introdujo rápidamente monóxido de carbono, y se agitó a temperatura ambiente bajo una presión atmosférica de monóxido de carbono, seguido por adición lenta de TEA (5,4 mL, 38 mmol) y trietilsilano (3 mL, 18 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 16 h, luego se enfrió a temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida, se dividió entre CH_2Cl_2 y salmuera saturada. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y se purificó sobre columna gel de sílice para proporcionar aldehído 2 (2,1 g, 51%) como un sólido blanco.

20 Ejemplo 3

- Compuestos 3a-3e: Procedimiento representativo, 3c: Una solución de aldehído 2 (0,35 g, 0,59 mmol), clorhidrato del éster de isopropilo L-alanina (0,2 g, 1,18 mmol), ácido acético glacial (0,21 g, 3,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, seguido por adición de cianoborohidruro de sodio 3,5 mmol y metanol (0,5 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una 20 hora. La mezcla de reacción se lavó con solución de bicarbonato de sodio, salmuera saturada, y se cromatografió sobre gel de sílice para proporcionar 3c (0,17 g, 40%). RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$: δ 7,72 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 5,65 (d, 1H), 4,90-5,30 (m, 3H), 3,53-4,0 (m solapándose con s, 13H), 3,31 (q, 1H), 2,70-3,20 (m, 7H), 1,50-1,85 (m, 3H), 1,25-1,31 (m, 9H), 0,92 (d, 3H), 0,88 (d, 3H). EM: 706 (M + 1).

35

40

Compuesto	R ₁	R ₂	Aminoácido
3a	Me	Me	Ala
3b	Me	Et	Ala
3c	Me	iPr	Ala
3d	Me	Bn	Ala
3e	iPr	Et	Val

45 Ejemplo 4

- Sulfonamida 1: A una solución de amina en bruto A (1 g, 3 mmol) en CH_2Cl_2 se agregó TEA (0,6 g, 5,9 mmol) y cloruro 3-metoxibencensulfonilo (0,6 g, 3 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se procesó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar sulfonamida 1 (1,0 g, 67%).

Ejemplo 5

- Amina 2: A una solución fría a 0°C de sulfonamida 1 (0,85 g, 1,6 mmol) en CH_2Cl_2 (40 mL) se trató con BBr_3 en CH_2Cl_2 (10 mL de solución 1 M, 10 mmol). La solución se agitó a 0°C 10 min y luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se apagó con CH_3OH , se concentró bajo presión reducida, se hizo azeotrópica con CH_3CN tres veces. La amina en bruto 2 se usó durante la siguiente reacción sin purificación adicional.

60 Ejemplo 6

- Carbamato 3: A una solución de amina en bruto 2 (0,83 mmol) en CH_3CN (20 mL) y se trató con (3R,3aR,6aS)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-2-il 4-nitrofenilo carbonato (245 mg, 0,83 mmol, se preparó de conformidad a Ghosh y col., J. Med. Chem. 1996, 39, 3278.) y N,N-dimetilaminopiridina (202 mg, 1,7 mmol). Después se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, el solvente de reacción se evaporó bajo presión reducida y el residuo se dividió entre CH_2Cl_2 y NaHCO_3 saturado tres veces. La fase orgánica se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el carbamato 3 (150 mg, 33%) como un sólido.

ES 2 290 485 T3

Ejemplo 7

Dietilfosfonato 4: A una solución de carbamato 3 (30 mg, 54 μ mol) en THF (5 mL) se agregó Cs_2CO_3 (54 mg, 164 mol) y el triflato # (33 mg, 109 μ mol). Después se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a temperatura ambiente, Cs_2CO_3 adicional (20 mg, 61 μ mol) y el triflato (15 mg, 50 μ mol) se agregaron y la mezcla se agitó durante 1 hora más. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida y el residuo se dividió entre CH_2Cl_2 y agua. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se procesó por cromatografía sobre gel de sílice y se repurificó por CLAR (50% CH_3CN -50% H_2O sobre columna C18) para dar el dietilfosfonato 4 (15 mg, 39%). RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,45 (m, 3H), 7,17-7,30 (m, 6H), 5,64 (d, 1H), 5,10 (d, 1H), 5,02 (q, 1H), 4,36 (d, 2H), 4,18-4,29 (2q traslapado, 4H), 3,60-3,98 (m, 7H), 2,70-3,10 (m, 7H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,44-1,70 (m, 2H + H_2O), 1,38 (t, 6H), 0,94 (d, 3H), 0,90 (d, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3): 18,7 ppm; EM (ESI) 699 (M + H).

Ejemplo 8

Dibencilfosfonato 5: A una solución de carbamato 3 (100 mg, 182 μ mol) en THF (10 mL) se agregó Cs_2CO_3 (180 mg, 550 μ mol) y dibencilhidroximetil fosfonato triflato, Sección A, Esquema 2, Compuesto 9, (150 mg, 360 mol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida y el residuo se dividió entre CH_2Cl_2 y agua. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por CLAR (50% CH_3CN -50% H_2O sobre columna C18) para dar el dibencilfosfonato (110 mg, 72%). RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,41 (d, 2H), 7,35 (s, 10 H), 7,17-7,30 (m, 6H), 7,09-7,11 (m, 1H), 5,64 (d, 1H), 4,90-5,15 (m, 6H), 4,26 (d, 2H), 3,81-3,95 (m, 4H), 3,64-3,70 (m, 2H), 2,85-3,25 (m, 7H), 1,80-1,95 (m, 1H), 1,35-1,50 (m, 1H), 0,94 (d, 3H), 0,91 (d, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 19,4 ppm; EM (ESI): 845 (M + Na), 1666 (2M + Na).

Ejemplo 9

Ácido fosfónico 6: A una solución de dibencilfosfonato 5 (85 mg, 0,1 mmol) se disolvió en MeOH (10 mL) se trató con 10 Pd/C al 10% (40 mg) y se agitó bajo una atmósfera de H_2 (balón) durante la noche. La reacción se purificó con N_2 , el catalizador se removió por filtración a través de celite. El filtrado se evaporó bajo presión reducida para proporcionar ácido fosfónico 6 (67 mg, cuantitativamente). RMN ^1H (CD_3OD): δ 7,40-7,55 (m, 3H), 7,10-7,35 (m, 6H), 5,57 (d, 1H), 4,32 (d, 2H), 3,90-3,95 (m, 1H), 3,64-3,78 (m, 5H), 3,47 (m, 1H), 2,85-3,31 (m, 5H), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,00-2,06 (m, 1H), 1,46-1,60 (m, 1H), 1,30-1,34 (m, 1H), 0,9 (d, 3H), 0,90 (d, 3H); RMN ^{31}P (CD_3OD): 16,60 ppm; EM (ESI): 641 (M-H).

Ejemplo 10

Sulfonamida 1: A una solución de amina en bruto A (0,67 g, 2 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL) se agregó TEA (0,24 g, 24 mmol) y cloruro 3-acetoxi-4-metoxibencensulfonilo en bruto (0,58 g, 2,1 mmol, se preparó de conformidad a Kratzl y col., Monatsh. Chem. 1952, 83, 1042-1043), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se procesó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar sulfonamida 1 (0,64 g, 54%). EM: 587 (M + Na), 1150 (2M + Na) Fenol 2: Sulfonamida 1 (0,64 g, 1,1 mmol) se trató con NH_3 saturado en MeOH (15 mL) a temperatura ambiente durante 15 min., luego se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice para proporcionar fenol 2 (0,57 g, 96%).

Ejemplo 11

Dibencilfosfonato 3a: A una solución de fenol 2 (0,3 g, 0,57 mmol) en THF (8 mL) se agregó Cs_2CO_3 (0,55 g, 1,7 mmol) y dibencilhidroximetil fosfonato triflato (0,5 g, 1,1 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se apagó con agua y se dividió entre CH_2Cl_2 y solución acuosa de cloruro de amonio saturado. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se procesó por cromatografía sobre gel de sílice (40% EtOAc/60% hexano) para dar el dibencilfosfonato 3a (0,36 g, 82%), RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,20-7,40 (m, 17H), 6,91 (d, 1H), 5,10-5,25 (solapamiento 2 c(ab), 4H), 4,58-4,70 (m, 1H), 4,34 (d, 2H), 3,66-3,87 (m + s, 5H), 2,85-3,25 (m, 6H), 1,80-1,95 (m, 1H), 1,58 (s, 9H), 0,86-0,92 (2d, 6H).

Ejemplo 12

Dietilfosfonato 3b: A una solución de fenol 2 (0,15 g, 0,28 mmol) en THF (4 mL) se agregó Cs_2CO_3 (0,3 g, 0,92 mmol) y dietilhidroximetil fosfonato triflato (0,4 g, 1,3 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se apagó con agua y se dividió entre CH_2Cl_2 y solución acuosa NaHCO_3 saturada. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se procesó por cromatografía sobre gel de sílice (CH_3OH - CH_2Cl_2 al 1%) para dar el dietilfosfonato 3b (0,14 g, 73%).

Ejemplo 13

Amina 4a: A una solución de 3a (0,35 g, 0,44 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se trató con TFA (0,75 g, 6,6 mmol) a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se evaporó bajo presión reducida, se hizo azeotrópica con CH_3CN dos veces, se secó para proporcionar amina 4a en bruto. Esta 4a en bruto se usó durante la siguiente reacción sin purificación adicional.

ES 2 290 485 T3

Ejemplo 14

Amina 4b: A una solución de 3b (60 mg, 89 μ mol) en CH_2Cl_2 (1 mL) se trató con TFA (0,1 mL, 1,2 mmol) a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se evaporó bajo presión reducida, se hizo azeotrópica con CH_3CN dos veces, se secó para proporcionar amina en bruto 4b (68 mg). Esta 4b en bruto se usó durante la siguiente reacción sin purificación adicional.

Ejemplo 15

Carbamato 5a: una solución enfriada en hielo de amina en bruto 4a (0,44 mmol) en CH_3CN (10 mL) y se trató con (3R,3aR,6aS)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-2-il 4-nitrofenil carbonato (120 mg, 0,4 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (DMAP, 110 mg, 0,88 mmol). Después de 4 h, más DMAP (0,55 g, 4,4 mmol) se agregó a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 1,5 h a temperatura ambiente, el solvente de reacción se evaporó bajo presión reducida y el residuo se dividió entre CH_2Cl_2 y NaHCO_3 saturado. La fase orgánica se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el carbamato en bruto 5a (220 mg) que contiene algún p-nitrofenol. El 5a en bruto se repurificó por CLAR (50% CH_3CN /50% H_2O) para proporcionar carbamato puro 5a (176 mg, 46%, 2 etapas). RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,20-7,36 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,64 (d, 1H), 5,10-5,25 (solapamiento 2 c (ab), 4H), 4,90-5,10 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,34 (d, 2H), 3,82-3,91 (m + s, 6H), 3,63-3,70 (m, 3H), 2,79-3,30 (m, 7H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,40-1,50 (m, 1H), 0,94 (d, 3H), 0,89 (d, 3H). RMN ^{31}P (CDCl_3): 17,2 ppm.

Ejemplo 16

Carbamato 5b: Una solución enfriada en hielo de amina en bruto 4b (89 mol) en CH_3CN (5 mL) y se trató con (3R,3aR,6aS)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-2-il 4-nitrofenil carbonato (26 mg, 89 μ mol) y N,N-dimetilaminopiridina (DMAP, 22 mg, 0,17 mmol). Después de 1 h a 0°C, más DMAP (10 mg, 82 mol) se agregó a la mezcla de reacción. Después de agitar 10 durante 2 h a temperatura ambiente, el solvente de reacción se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por CLAR (columna C18, 45% CH_3CN /55% H_2O) para proporcionar carbamato puro 5b (18,8 mg, 29%, 3 etapas). RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,38 (d, 2H), 7,20-7,36 (m, 6H), 7,0 (d, 1H), 5,64 (d, 1H), 4,96-5,03 (m, 2H), 4,39 (d, 2H), 4,20-4,31 (solapamiento 2c, 4H) 3,80-4,00 ((s solapándose con m, 7H), 3,60-3,73 (m, 2H), 3,64-3,70 (m, 2H), 2,85-3,30 (m, 7H), 1,80-1,95 (m, 1H), 1,55-1,75 (m, 1H), 1,35-1,50 (s solapándose con m, 7H), 0,94 (d, 3H), 0,88 (d, 3H). RMN ^{31}P (CDCl_3): 18,1 ppm.

Ejemplo 17

Ácido fosfónico 6: Una solución de dibencilfosfonato 5a (50 mg, 58 μ mol) se disolvió en MeOH (5 ml) y EtOAc (3 ml) y se trató con Pd/C al 10% (25 mg) y se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H_2 (balón) durante 8 h. El catalizador se filtró completamente. El filtrado se concentró y se redisolvió en MeOH (5 ml), se trató con Pd/C al 10% (25 mg) y se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H_2 (balón) durante la noche. El catalizador se filtró completamente. El filtrado se evaporó bajo presión reducida para proporcionar ácido fosfónico 6 (38 mg, cuantitativamente). RMN ^1H (CD_3OD): δ 7,42 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,10-7,25 (m, 6H), 5,58 7 (d, 1H), 4,32 (d, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,60-3,80 (m, 6H), 3,38 (d, 1H), 2,85-3,25 (m, 5H), 2,50-2,60 (m, 1H), 1,95-2,06 (m, 1H), 1,46-1,60 (m, 1H), 1,30-1,40 (m, 1H), 0,93 (d, 3H), 0,89 (d, 3H). RMN ^{31}P (CD_3OD): 14,8 ppm; EM (ESI): 671 (M-H).

Ejemplo 18

Amina 7: A una solución fría 0°C de dietilfosfonato 3b (80 mg, 0,118 mmol) en CH_2Cl_2 se trató con BBr_3 en CH_2Cl_2 (0,1 mL de solución 1 M, 1 mmol). La solución se agitó a 0°C 10 min y luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se redisolvió en CH_2Cl_2 (que contiene algún CH_3OH , se concentró, se hizo azeotrópico con CH_3CN tres veces). La amina en bruto 7 se usó durante la siguiente reacción sin purificación adicional.

Ejemplo 19

Carbamato 8: Una solución enfriada en hielo de amina en bruto 7 (0,118 mmol) en CH_3CN (5 ml) y se trató con (3R,3aR,6aS)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-2-il 4-nitrofenil carbonato (35 mg, 0,118 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (29 mg, 0,24 mmol), se calentó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, más DMAP (20 mg, 0,16 mmol) se agregó a la mezcla de reacción. Después de 2 h se agitó a temperatura ambiente, el solvente de reacción se evaporó bajo presión reducida y el residuo se dividió entre CH_2Cl_2 y NaHCO_3 saturado. La fase orgánica se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por CLAR sobre C18 (CH_3CN - H_2O al 55%) para proporcionar el carbamato deseado 8 (11,4 mg, 13,4%) como un sólido blanco apagado. RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,20-7,40 (m, 7H), 7,00 (d, 1H), 5,64 (d, 1H), 5,00-5,31 (m, 2H), 4,35 (d, 2H), 4,19-4,30 (solapamiento 2q, 4H), 3,80-4,00 (m, 4H), 3,68-3,74 (m, 2H), 3,08-3,20 (m, 3H), 2,75-3,00 (m, 4H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,55-1,75 (m, 1H), 1,38 (t, 6H), 0,91 (solapamiento 2d, 6H). RMN ^{31}P (CD_3OD): δ 19,5 ppm.

Ejemplo Sección K

Ejemplo 1

5 Monofenil-monolactato 3: Una mezcla de monoácido 1 (0,500 g, 0,7 mmol), alcohol 2 (0,276 g, 2,09 mmol) y dicitlohexilcarbodiimida (0,431 g, 2,09 mmol) en piridina seca (4 ml) se colocó dentro de un baño de aceite 70°C y se calentó durante dos horas. La reacción se monitorizó por ensayo TLC (SiO₂, acetato de etilo al 70% en hexanos como eluyente, producto R_f = 0,68, visualización por W). Los contenidos de reacción se enfriaron hasta temperatura ambiente con la ayuda de un baño frío y se diluyó con diclorometano (25 ml). Ensayo TLC puede mostrar la presencia
10 del material de partida. La mezcla de reacción diluida se filtró hasta remover los sólidos. El filtrado se enfrió luego a 0°C y se cargó con HCl 0,1 N (10 ml). La mezcla de pH 4 se agitó durante 10 minutos y se vació en un embudo separador hasta permitir que las capas se separaran. La capa orgánica inferior se colectó y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se filtró completamente y el filtrado se concentró hasta un aceite por medio de evaporador rotatorio (<30°C baño tibio). El producto en bruto de aceite se purificó sobre gel de sílice pretratado (se desactivó
15 usando metanol al 10% en diclorometano seguido por enjuague con acetato de etilo al 60% en diclorometano). El producto se eluyó con acetato de etilo al 60% en diclorometano para proporcionar el producto monofenil-monolactato 3 como una espuma blanca (0,497 g, 86% de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,75 (d, 2H), 7,40-7,00 (m, 14H), 5,65 (d, 1H), 5,20-4,90 (m, 4H), 4,70 (d, 1H), 4,55-4,50 (m, 1H), 4,00-3,80 (m, 4H), 3,80-3,60 (m, 3H), 3,25-2,75 (m, 7H), 1,50 (d, 3H), 1,30-1,20 (m, 7H), 0,95 (d, 3H), 0,85 (d, 8 m). RMN ³¹P(CDCl₃) δ 16,2, 13,9.

Ejemplo 2

Monofenil-monoamidato 5: Una mezcla de monoácido 1 (0,500 g, 0,70 mmol), clorohidrato de amina 4 (0,467 g, 2,78 mmol) y dicitlohexilcarbodiimida (0,862 g, 4,18 mmol) en piridina seca (8 ml) se colocó en un baño de aceite
25 60°C, y se calentó durante una hora (a esta temperatura, el producto se degrada si continua el calentamiento más allá de este punto). La reacción se monitorizó por ensayo TLC (SiO₂, acetato de etilo al 70% en hexanos como eluyente, producto R_f = 0,39, visualización por UV). Los contenidos se enfriaron a temperatura ambiente y se diluyeron con acetato de etilo (15 ml) hasta precipitar un sólido blanco. La mezcla se filtró hasta remover los sólidos y el filtrado se concentró por medio de evaporador rotatorio para un aceite. El aceite se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó
30 con HCl 0,1 N (2 x 20 mL), agua (1 x 20 mL) y bicarbonato de sodio diluido (1 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para un aceite por medio de evaporador rotatorio. El producto en bruto de aceite se disolvió en diclorometano (10 mL). Se cargó lentamente hexano a la solución agitada hasta que persistió la turbiedad. La mezcla turbia se agitó durante uno pocos minutos hasta que el ensayo TLC mostró que la capa de diclorometano/hexano no contiene el producto. La capa de diclorometano/hexanos se decantó y el sólido se purificó
35 además sobre gel de sílice primero se pre-trató con metanol al 10% en acetato de etilo y se enjuagó con acetato de etilo al 50% en hexanos. El producto 5 se eluyó con acetato de etilo al 50% en hexanos para proporcionar una espuma blanca (0,255 g, 44% de rendimiento) durante la remoción de los solventes. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,75 (d, 2H), 7,40-7,15 (m, 10H), 7,15-7,00 (t, 2H), 5,65 (d, 1H), 5,10-4,90 (m, 3H), 4,50-4,35 (m, 2H), 4,25-4,10 (m, 1H), 4,00-3,60 (m, 8H), 3,20-2,75 (m, 7H), 1,40-1,20 (m, 11H), 0,95 (d, 3H), 0,85 (d, 3H). RMN ³¹P RMN (CDCl₃) δ 19,1, 18,0.

Ejemplo 3

Bisamidato 8: A una solución de trifenilfosfina (1,71 g, 6,54 mmol) y Aldritiol (1,44 g, 6,54 mmol) en piridina seca (5 mL), se agitó durante al menos 20 minutos a temperatura ambiente, se cargó dentro de una solución de diácido
45 6 (1,20 g, 1,87 mmol) y clorohidrato de amina 7 (1,30 g, 7,47 mmol) en piridina seca (10 mL). Diisopropiletilamina (0,97 g, 7,48 mmol) se agregó luego a esta solución combinada y los contenidos se agitaron a temperatura ambiente durante 20 horas. La reacción se monitorizó por ensayo TLC (SiO₂, 5:5:1 acetato de etilo/hexanos/metanol como eluyente, producto R_f = 0,29, visualización por W). La mezcla de reacción se concentró por medio de evaporador rotatorio y se disolvió en diclorometano (50 mL). Salmuera (25 mL) se cargó hasta lavar la capa orgánica. La capa
50 acuosa se extrajo nuevamente con diclorometano (1 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron por medio de evaporador rotatorio para proporcionar un aceite. El producto en bruto de aceite se purificó en gel de sílice usando isopropanol al 4% en diclorometano como eluyente. Las fracciones combinadas que contienen el producto pueden tener contaminación de amina residual. Si fue de este modo, las fracciones se concentraron por medio de evaporador rotatorio y además se purificaron por cromatografía de gel
55 de sílice usando un gradiente de 1:1 acetato de etilo/hexanos hasta 5:5:1 solución de acetato de etilo/hexanos/metanol como eluyente para proporcionar el producto 8 como una espuma (0,500 g, 30% de rendimiento).

Ejemplo 4

Diácido 6: A una solución de dibencilfosfonato 9 (8,0 g 9,72 mmol) en etanol (160 mL) y acetato de etilo (65 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente se cargó Pd/C al 10% (1,60 g, 20% en peso). La mezcla se agitó y se evacuó por vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. Los contenidos se colocaron luego bajo presión atmosférica de hidrógeno por medio de un balón. La reacción se monitorizó por ensayo CCD (SiO₂
65 7:2,5: 0,5 diclorometano/metanol/hidróxido de amonio como eluyente, producto R_f = 0,05, visualización por W) y se juzgó completo en 4 hasta 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite para remover Pd/C y la torta filtro se enjuagó con mezcla de etanol/acetato de etilo (50 mL). El filtrado se concentró por medio de evaporación rotatoria seguido por diversas co-evaporaciones usando acetato de etilo (3 x 50 ml) para remover etanol. El diácido semi-sólido 6, libre de etanol, se llevó delante de la siguiente etapa sin purificación.

Ejemplo 5

Difenilfosfonato 10: A una solución de diácido 6 (5,6 g, 8,71 mmol) en piridina (58 mL) a temperatura ambiente se cargó fenol (5,95 g, 63,1 mmol). A esta mezcla, mientras se agitó, se cargó dicitclohexilcarbodiimida (7,45 g, 36,0 mmol). La mezcla amarilla turbia resultante se colocó en un baño de aceite 70-80°C. La reacción se monitorizó por ensayo CCD (SiO₂, 7:2,5: 0,5 diclorometano/metanol/hidróxido de amonio como eluyente, diácido R_f = 0,05, visualización por W por la desaparición de material de partida. SiO₂, acetato de etilo al 60% en hexanos como eluyente, difenilo R_f = 0,40, visualización por W) y se juzgó completo en 2 horas. A la mezcla de reacción se cargó acetato de isopropilo (60 mL) hasta producir una precipitación blanca. La mezcla espesa se filtró a través de una almohadilla de celite para remover el precipitado blanco y la torta filtro se enjuagó con acetato de isopropilo (25 mL). El filtrado se concentró por medio de evaporador rotatorio. Al aceite amarillo resultante se cargó una solución premezclada de agua (58 mL) y HCl 1N (55 mL) seguido por acetato de isopropilo (145 mL). La mezcla se agitó durante una hora en un baño de hielo. Después de separar las capas, la capa acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró por medio de evaporador rotatorio. El producto en bruto de aceite se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 50% en hexanos como eluyente para proporcionar el producto 10 como una espuma blanca (3,52 g, 51% de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,75 (d, 2H), 7,40-7,20 (m, 15H), 7,10 (d, 2H), 5,65 (d, 1H), 5,10-4,90 (m, 2H), 4,65 (d, 2H), 4,00-3,80 (m, 4H), 3,75-3,65 (m, 3H), 3,25-2,75 (m, 7H), 1,90-1,75 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 1H), 0,90 (d, 3H), 0,85 (d, 3H). RMN ³¹P (CDCl₃) δ 10,9.

Ejemplo 6

Monofenilo 1: A una solución de difenilo 10 (3,40 g, 4,28 mmol) en acetonitrilo (170 mL) a 0°C se cargó hidróxido de sodio 1N (4,28 mL). La reacción se monitorizó por ensayo CCD (SiO₂, 7:2,5:0,5 diclorometano/metanol/hidróxido de amonio como eluyente, difenilo R_f = 0,65, visualización por UV por la desaparición de material de partida. Producto monofenilo R_f = 0,80, visualización por UV). NaOH 1N adicional se agregó (si es necesario) hasta que la reacción se juzgó completa. A los contenidos de reacción a 0°C se cargó Dowex H⁺ (Dowex 50WX8-200) (4,42 g) y se agitó durante 30 minutos tiempo al cual el pH de la mezcla se extendió a pH 1 (se monitorizó por papel pH). La mezcla se filtró para remover la resina Dowex y el filtrado se concentró por medio de evaporación rotatoria (baño de agua <40°C). La solución resultante se co-evaporó con tolueno para remover agua (3 x 50 mL). La espuma blanca se disolvió en acetato de etilo (8 mL) seguido por adición lenta de hexanos (16 mL) durante 30 minutos hasta inducir la precipitación. Una solución premezclada de 2:1 solución hexanos/acetato de etilo (39 mL) se cargó al material precipitado y se agitó. El producto 1 se filtró y se enjuagó con solución premezclada de solución 2:1 hexanos/acetato de etilo (75 mL) y se secó bajo vacío para proporcionar un polvo blanco (2,84 g, 92% de rendimiento). RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,80 (d, 2H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 11H), 5,55 (d, 1H), 4,50 (d, 2H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,80-3,60 (m, 5H), 3,45 (bd, 11-1), 3,25-3,15 (m, 2H), 3,00-2,80 (m, 3H), 2,60-2,45 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,85-1,60 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,40-1,30 (m, 1H), 0,95 (d, 3H), 0,85 (d, 3H). ³¹P RMN (CDCl₃) δ 13,8. El producto monofenilo 1 es sensitivo para el gel de sílice. En contacto con gel de sílice 1 se convierte a un compuesto desconocido que contiene RMN ³¹P giro químico de 8 ppm. Sin embargo, el producto monofenilo deseado 1 se puede regenerar por tratamiento del compuesto desconocido con NaOH 2,5 M en acetonitrilo a 0°C durante una hora seguido por tratamiento Dowex H⁺ como se describió anteriormente.

Ejemplo 7

Dibencilfosfonato 9: A una solución de fenol 11 (6,45 g, 11,8 mmol) en tetrahidrofurano (161 mL) a temperatura ambiente se cargó reactivo de triflato 12 (6,48 g, 15,3 mmol). Se agregó carbonato de cesio (11,5 g, 35,3 mmol) y la mezcla se agitó y monitorizó por ensayo CCD (SiO₂, metanol al 15 5% en diclorometano como eluyente, producto dibencilo R_f = 0,26, visualización por W o tinta de ninhidrina y se calentó). Se agregó Cs₂CO₃ adicional hasta que la reacción se juzgó completa. A los contenidos de reacción se cargaron agua (160 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 160 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró por medio de evaporador rotatorio para proporcionar un aceite viscoso. El aceite en bruto se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice usando un gradiente de diclorometano al 100% hasta metanol al 1% en diclorometano proporcionando producto 9 como una espuma blanca (8,68 g, 90% de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,75 (d, 2H), 7,40-7,20 (m, 16H), 6,95 (d, 2H), 5,65 (d, 1H), 5,20-4,90 (m, 6H), 4,25 (d, 2H), 4,00-3,80 (m, 4H), 3,75-3,65 (m, 3H), 3,20-2,75 (m, 7H), 1,90-1,75 (m, 1H), 1,30-1,20 (m, 1H), 0,90 (d, 3H), 0,85 (d, 3H). RMN ³¹P (CDCl₃) δ 19,1.

Ejemplo 7a

Hidroxifenilsulfonamida 14: A una solución de metoxifenilsulfonamida 13 (35,9 g, 70,8 mmol) en diclorometano (3,5 L) a 0°C se cargó tribromuro de boro (1M en DCM, 40,1 mL, 425 mmol). El contenido de reacción se permitió para calentar hasta temperatura ambiente, se agitó durante dos horas, y se monitorizó por ensayo CCD (SiO₂, metanol al 10% en diclorometano como eluyente, producto dibencilo R_f = 0,16, visualización por UV). A los contenidos a 0°C se cargó lentamente óxido de propileno (82 g, 1,42 mmol). Se agregó metanol (200 mL) y la mezcla de reacción se concentró por medio de evaporador rotatorio para proporcionar un aceite viscoso. La mezcla del producto en bruto se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice usando metanol al 10% en diclorometano para proporcionar el producto 14 como una espuma (22 g, 80% de rendimiento). RMN ¹H (DEMO) δ 7,60 (d, 2H), 7,30-7,20 (m, 5H), 6,95 (d, 2H), 3,90-3,75 (m, 1H), 3,45-3,20 (m, 5H), 3,00-2,55 (m, 5H), 2,50-2,40 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 0,85 (d, 3H), 0,80 (d, 3H).

Ejemplo 8

Carbamato cisfurano 16: A una solución de amina 14 (20,4 g, 52,0 mmol) en acetonitrilo (600 mL) a temperatura ambiente se cargó dimetilaminopiridina (13,4 g, 109 mmol) seguido por reactivo p-nitrofenilcarbonato cisfurano 15 (14,6 g, 49,5 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante al menos 48 horas y monitorizó por ensayo CCD (SiO₂, metanol al 10% en diclorometano como eluyente, producto cisfurano R_f 0,34, visualización por UV). La mezcla de reacción se concentró por medio de evaporador rotatorio. La mezcla del producto en bruto se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo al 60% en hexanos hasta acetato de etilo al 70% en hexanos para proporcionar el producto 16 como un sólido (18,2 g, 64% de rendimiento). RMN ¹H (DMSO) δ 10,4 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,30-7,10 (m, 6H), 6,95 (d, 2H), 5,50 (d, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,65-3,50 (m, 4H), 3,30 (d, 1H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,80-2,65 (m, 3H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,45-1,20 (m, 2H), 0,85 (d, 3H), 0,80 (d, 3H).

Ejemplo Sección L

Ejemplo 1

Fosfonato monobencilo 2. Una solución de dibencilfosfonato 1 (150 mg, 0,175 mmol) se disolvió en tolueno (1 mL), se trató con DABCO (20 mg, 0,178 mmol) y se puso a reflujo bajo una atmósfera N₂ (balón) durante 3 h. El solvente se removió y el residuo se disolvió en HCl acuoso (5%). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación hasta producir el fosfonato monobencilo 2 (107 mg, 80%) como un polvo blanco. RMN ¹H(CD₃OD) δ 7,75 (d, J=5,4 Hz, 2H), 7,42-7,31 (m, 5H) 7,16 (d, J=5,4 Hz, 2H), 7,01 (d, J=5,4 Hz, 2H), 6,86 (d, J=5,4 Hz, 2H), 5,55 (d, J=3,3 Hz, 1H), 5,14 (d, J=5,1 Hz, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,24-3,66 (m solapándose con s, 11H), 3,45 (m, 2H), 3,14-2,82 (m, 6H), 2,49 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,51-1,34 (m, 2H), 0,92 (d, J=3,9 Hz, 3H), 0,87 (d, J=3,9 Hz, 3H); RMN ³¹P (CD₃OD) δ 20,5; EM (ESI) 761 (M-H).

Ejemplo 2

Monobencilo, etilo fosfonato 3 A una solución de fosfonato monobencilo 2 (100 mg, 0,13 mmol) en THF seco (5 mL) a temperatura ambiente bajo N₂ se agregó Ph₃P (136 mg, 0,52 mmol) y etanol (30 μL, 0,52 mmol). Después de enfriar a 0°C, DEAD (78 μL, 0,52 mmol) se agregó. La mezcla se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por usar cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano al 10% hasta 30%) para proporcionar el monobencilo, fosfonato etilo 3 (66 mg, 64%) como un sólido blanco. RMN ¹H(CDCl₃) 7,70 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,43-7,34 (m, 5H) 7,14 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,01 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,84 (d, J=8,4 Hz, 2H), 5,56 (d, J=5,4 Hz, 1H), 5,19 (d, J=8,7 Hz, 2H), 5,00 (m, 2H), 4,22-3,67 (m solapándose con s, 13H), 3,18-2,76 (m, 7H), 1,82-1,54 (m, 3H), 1,33 (t, J=7,0 Hz, 3H), 0,92 (d, J=6,6 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,6 Hz, 3H); RMN ³¹P(CDCl₃) δ 19,8; EM (ESI) 813 (M+Na).

Ejemplo 3

Fosfonato monoetilo 4 Una solución de monobencilo, fosfonato etilo 3 (60 mg) se disolvió en EtOAc (2 mL), se trató con Pd/C al 10% (6 mg) y se agitó bajo una atmósfera de H₂ (balón) durante 2 h. El catalizador se removió por filtración a través de celite. El filtrado se evaporó bajo presión reducida, el residuo se trituroó con éter y el sólido se colectó por filtración para proporcionar el fosfonato monoetilo 4 (50 mg, 94%) como un sólido blanco. RMN ¹H (CD₃OD) 7,76 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,18 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,01 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,89 (d, J=8,4 Hz, 2H), 5,58 (d, J=5,4 Hz, 1H), 5,90 (m, 1H), 4,22-3,67 (m solapándose con s, 13H), 3,18-2,50 (m, 7H), 1,98 (m, 1H), 1,56 (m, 2H), 1,33 (t, J=6,9 Hz, 3H), 0,92 (d, J=6,6 Hz, 3H), 0,87 (d, J=6,6 Hz, 3H); RMN ³¹P (CD₃OD) δ 18,7; EM (ESI) 700 (M-H)

Ejemplo 4

Monofenilo, fosfonato etilo 5 A una solución de ácido fosfónico 11 (800 mg, 1,19 mmol) y fenol (1,12 g, 11,9 mmol) en piridina (8 mL) se agregó etanol (69 μL, 1,19 mmol) y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (1 g, 4,8 mmol). La solución se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y se filtró. El filtrado se evaporó bajo presión reducida para remover piridina. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar monofenilo, fosfonato etilo 5 (600 mg, 65%) como un sólido blanco. RMN ¹H(CDCl₃) 7,72 (d, J=9 Hz, 2H), 7,36-7,18 (m, 5H), 7,15 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,98 (d, J=9 Hz, 2H), 6,87 (d, J=8,7 Hz, 2H), 5,64 (d, J=5,4 Hz, 1H), 5,00 (m, 2H), 4,34 (m, 4H), 3,94-3,67 (m solapándose con s, 9H), 3,18-2,77 (m, 7H), 1,82-1,54 (m, 3H), 1,36 (t, J=7,2 Hz, 3H), 0,92 (d, J=6,6 Hz, 3H), 0,87 (d, J=6,6 Hz, 3H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 16,1; EM (ESI) 799 (M+Na).

Ejemplo 5

Sulfonamida 6 A una suspensión de epóxido 5 (3 g, 8,12 mmol) en 2-propanol (30 mL) se agregó isobutilamina (8 mL, 81,2 mmol) y la solución se agitó a 80°C durante 1 h. La solución se evaporó bajo presión reducida y el sólido en bruto se disolvió en CH₂Cl₂ (40 mL) y se enfrió a 0°C. TEA (2,3 mL, 16,3 mmol) se agregó seguido por la adición de cloruro de 4-nitrobencensulfonilo (1,8 g, 8,13 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) y la solución se agitó durante 30 min a 0°C, se entibió a temperatura ambiente y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc y NaHCO₃

ES 2 290 485 T3

saturado. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó durante Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se recrystalizó del EtOAc/hexano para dar la sulfonamida 6 (4,6 g, 91%) como un sólido blanco apagado. EM (ESI) 650 (M+Na).

5 Ejemplo 6

Fenol 7. Una solución de sulfonamida 6 (4,5 g, 7,1 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL) a 0°C se trató con BBr_3 (1M en CH_2Cl_2 , 50 ml). La solución se agitó a 0°C hasta temperatura ambiente durante 48 h. CH_3OH (10 mL) se agregó cuidadosamente. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se dividió entre EtOAc y NaHCO_3 saturado. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó durante Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH/ CH_2Cl_2 al 10%) para dar el fenol 7 (2,5 g, 80%) como un sólido blanco apagado. EM (ESI) 528 (M+H).

15 Ejemplo 7

Carbamato 8. Una solución de sulfonamida 7 (2,5 g, 5,7 mmol) en CH_3CN (100 mL) y se trató con esponja de protón (3 g, 14 mmol) y seguido por (3R,3aR,6aS)-hexahidrofuro[2,3-10 b]furan-2-il 4-nitrofenilo carbonato (1,7 g, 5,7 mmol) a 0°C . Después de agitar durante 48 h a temperatura ambiente, el solvente de reacción se evaporó bajo presión reducida y el residuo se dividió entre EtOAc y HCl al 10%. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó durante Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH/ CH_2Cl_2 al 10%) proporcionando el carbamato 8 (2,1 g, 62%) como un sólido blanco. EM (ESI) 616 (M+Na).

25 Ejemplo 8

Dietilfosfonato 9. A una solución de carbamato 8 (2,1 g, 3,5 mmol) en CH_3CN (50 ml) se agregó Cs_2CO_3 (312 g, 918 mmol) y dietiltriflato (1,6 g, 5,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h. Después de remover el 25 solvente, el residuo se dividió entre EtOAc y NaCl saturado. La fase orgánica se secó durante Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se procesó por cromatografía en gel de sílice (MeOH/ CH_2Cl_2 al 1% hasta 5%) para proporcionar el dietilfosfonato 9 como un sólido blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,35 (d, J=9 Hz, 2H), 7,96 (d, J=9 Hz, 2H), 7,13 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,85 (d, J=8,4 Hz, 2H), 5,63 (d, J=5,1 Hz, 1H), 5,18-5,01 (m, 2H), 4,27-4,17 (m, 6H), 3,94-3,67 (m, 7H), 3,20-2,73 (m, 7H), 1,92-1,51 (m, 3H), 1,35 (t, J=7,2 Hz, 6H), 0,88-0,85 (m, 6H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 19,2; EM (ESI) 756 (M+Na).

35 Ejemplo 9

Amina 10. Una solución de dietilfosfonato 9 (1 g) se disolvió en EtOH (100 mL), se trató con Pd/C al 10% (300 mg) y se agitó bajo una atmósfera de H_2 (balón) durante 3 h. La reacción se purificó con N_2 , y el catalizador se removió por filtración a través de celite. Después de la evaporación del filtrado, el residuo se trituró con éter y el sólido se colectó por filtración para proporcionar la amina 10 (920 mg, 96%) como un sólido blanco. RMN ^1H (CDCl_3) RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,41 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,17 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,88 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,68 (d, J=8,4 Hz, 2H), 5,67 (d, J=5,1 Hz, 1H), 5,13-5,05 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,29-4,20 (m, 6H), 4,00-3,69 (m, 7H), 3,00-2,66 (m, 7H), 1,80-1,69 (m, 3H), 1,38 (m, 6H), 0,94 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,86 (d, J=6,4 Hz, 6H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 19,4; EM (ESI) 736 (M+Na).

45

Compuesto	R ₁	R ₂
16a	Gly-et	Gly-et
16b	Gly-Bu	Gly-Bu
16j	Phe-Bu	Phe-Bu
16k	NHEt	NHEt

50

55 Ejemplo 10

Síntesis de Bisamidatos 16a. Una solución de ácido fosfónico 11 (100 mg, 0,15 mmol) clorohidrato del éster etilo L-alanina (84 mg, 0,6 mmol) se disolvió en piridina (5 mL) y el solvente se destiló bajo presión reducida a $40-60^\circ\text{C}$. El residuo se trató con una solución de Ph_3P (118 mg, 0,45 mmol) y disulfuro 2,2'-dipiridilo (99 mg, 0,45 mmol) en piridina (1 ml) se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se procesó por cromatografía en gel de sílice (2-propanol/ CH_2Cl_2 al 1% hasta 5%). El producto purificado se suspendió en éter y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar bisamidato 16a (90 mg, 72%) como un sólido blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,72 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,15 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,01 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,01 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,87 (d, J=8,7 Hz, 2H), 5,68 (d, J=5,1 Hz, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,25 (d, J=9,9 Hz, 2H), 4,19 (q, 4H), 3,99-3,65 (m solapándose con s, 13H), 3,41 (m, 1H), 3,20-2,81 (m, 7H), 1,85-1,60 (m, 3H), 1,27 (t, J=7,2 Hz, 6H), 0,93 (d, J=6,3 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,3 Hz, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 21,8; EM (ESI) 843 (M+H).

65

ES 2 290 485 T3

Ejemplo 11

Síntesis de Bisamidatos 16b. A una solución de ácido fosfónico 11 (100 mg, 0,15 mmol) clorohidrato de éster de n-butilo L-alanina (101 mg, 0,6 mmol) se disolvió en piridina (5 mL) y el solvente se destiló bajo presión reducida a 40-60°C. El residuo se trató con una solución de Ph₃P (118 mg, 0,45 mmol) y disulfuro 2,2'-dipiridilo (99 mg, 0,45 mmol) en piridina (1 mL) se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se procesó por cromatografía sobre gel de sílice (2-propanol/CH₂Cl₂ al 1% hasta 5%). El producto purificado se suspendió en éter y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar bisamidato 16b (100 mg, 74%) como un sólido blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,72 (d, J=9 Hz, 2H), 7,15 (d, J=9 Hz, 2H), 7,01 (d, J=9 Hz, 2H), 6,87 (d, J=9 Hz, 2H), 5,67 (d, J=5,4 Hz, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,25 (d, J=9,9 Hz, 2H), 4,11 (t, J=6,9 Hz, 4H), 3,99-3,71 (m solapándose con s, 13H), 3,41 (m, 1H), 3,20-2,80 (m, 7H), 1,87-1,60 (m, 7H), 1,42 (m, 4H), 0,96-0,88 (m, 12H); RMN ³¹P(CDCl₃) δ 21,8; EM (ESI) 890 (M+H).

Ejemplo 12

Síntesis de Bisamidatos 16j. Una solución de ácido fosfónico 11 (100 mg, 0,15 mmol) clorohidrato de éster nbutilo L-fenilalanina (155 mg, 0,6 mmol) se disolvió en piridina (5 mL) y el solvente se destiló bajo presión reducida a 40-60°C. El residuo se trató con a una solución de Ph₃P (118 mg, 0,45 mmol) y disulfuro 2,2'-dipiridilo (99 mg, 0,45 mmol) en piridina (1 mL) se agitó durante 36 h a temperatura ambiente. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se procesó por cromatografía en gel de sílice (2-propanol/CH₂Cl₂ al 1% hasta 5%). El producto purificado se suspendió en éter y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar bisamidato 16j (106 mg, 66%) como un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,72 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,31-7,10 (m, 12H), 7,01 (d, J=9 Hz, 2H), 6,72 (d, J=8,7 Hz, 2H), 5,67 (d, J=5,1 Hz, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,35-3,98 (m, 7H), 3,90-3,61 (m solapándose con s, 10H), 3,19-2,78 (m, 11H), 1,87-1,25 (m, 11H), 0,96-0,88 (m, 12H); RMN ³¹P(CDCl₃) δ 19,3; EM (ESI) 1080 (M+H).

Ejemplo 13

Síntesis de Bisamidatos 16k. Una solución de ácido fosfónico 11 (80 mg, 0,12 mmol), etilamina (0,3 mL, 2M en THF, 0,6 mmol) se disolvió en piridina (5 mL) y el solvente 25 se destiló bajo presión reducida a 40-60°C. El residuo se trató con a una solución de Ph₃P (109 mg, 0,42 mmol) y disulfuro 2,2'-dipiridilo (93 mg, 0,42 mmol) en piridina (1 mL) se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se procesó por cromatografía en gel de sílice (2-propanol/CH₂Cl₂ al 1% hasta 5%). El producto purificado se suspendió en éter y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar bisamidato 16k (60 mg, 70%) como un sólido blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,72 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,15 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,01 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,87 (d, J=8,7 Hz, 2H), 5,67 (d, J=5,1 Hz, 1H), 5,05-4,95 (m, 2H), 4,15 (d, J=9,6 Hz, 2H), 3,99-3,72 (m solapándose con s, 9H), 3,18-2,81 (m, 11H), 2,55 (br, 1H), 1,85-1,65 (m, 3H), 1,18 (t, J=7,2 Hz, 6H), 0,93 (d, J=6,3 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,3 Hz, 3H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 21,6; EM (ESI) 749 (M+Na).

Compuesto	R ₁	R ₂
30a	OPh	Ala-Me
30b	OPh	Ala-Et
30c	OPh	(D) -Ala-iPr
30d	OPh	Ala-Bu
30e	OPh	Ala-Et

Ejemplo 14

Monoamidato 30a (R₁ = OPh, R₂ = Ala-Me) A un matraz se cargó con fosfonato monofenilo 29 (75 mg, 0,1 mmol), clorohidrato de éster metilo L-alanina (4,0 g, 22 mmol) y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (84 mg, 0,6 mmol), luego piridina (1 mL) se agregó bajo N₂. La mezcla resultante se agitó a 60-70°C durante 2 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se dividió entre acetato de etilo y HCl (0,2 N), la fase de acetato de etilo se lavó con agua y NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano 1:5) para dar 30a (25 mg, 30%) como un sólido blanco. RMN ¹H(CDCl₃) δ 7,72 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,73-7,24 (m, 5H) 7,19-7,15 (m, 2H), 7,01 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,90-6,83 (m, 2H), 5,65 (d, J=5,1 Hz, 1H), 5,01 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,97-3,51 (m solapándose con s, 12H), 3,20-2,77 (m, 7H), 1,81 (m, 1H), 1,58 (m, 3H), 0,92 (d, J=6,3 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,3 Hz, 3H); RMN ³¹P(CDCl₃) δ 20,4 y 19,3; EM(ESI) 856 (M+Na).

Ejemplo 15

Monoamidato 30b (R₁ = OPh, R₂ = Ala-Et) se sintetizó en la misma manera en 35% de rendimiento. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,72 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,73-7,24 (m, 5H) 7,19-7,15 (m, 2H), 7,01 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,90-6,83 (m, 2H),

ES 2 290 485 T3

5,65 (d, J=5,4 Hz, 1H), 5,01 (m, 3H), 4,30-3,67 (m solapándose con s, 14H), 3,18-2,77 (m, 7H), 1,81-1,35 (m, 6H), 1,22 (m, 3H), 0,92 (d, J=6,3 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,3 Hz, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 20,4 y 19,3; EM(ESI) 870 (M+Na).

Ejemplo 16

5 Monoamidato 30c (R1 = OPh, R2 = (D)-Ala-iPr) se sintetizó en la misma manera en 52% de rendimiento. Isómero A RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,72 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,73-7,24 (m, 5H), 7,19-7,15 (m, 2H), 7,01 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,90-6,83 (m, 2H), 5,66 (m, 1H), 5,01 (m, 3H), 4,30-3,67 (m solapándose con s, 14H), 3,18-2,77 (m, 7H), 1,81-1,35 (m, 6H), 1,23 (m, 6H), 0,92 (d, J=6,3 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,3 Hz, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 20,4; EM (ESI) 884 (M+Na),
10 isómero B RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,72 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,73-7,24 (m, 5H), 7,19-7,15 (m, 2H), 7,01 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,90-6,83 (m, 2H), 5,66 (m, 1H), 5,01 (m, 3H), 4,30-3,67 (m solapándose con s, 14H), 3,18-2,77 (m, 7H), 1,81-1,35 (m, 6H), 1,23 (m, 6H), 0,92 (d, J=6,3 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,3 Hz, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 19,3; EM (ESI) 884 (M+Na).

15 Ejemplo 17

Monoamidato 30d (R1 = OPh, R2 = Ala-Bu) se sintetizó en la misma manera en rendimiento del 25%. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,72 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,73-7,24 (m, 5H), 7,19-7,15 (m, 2H), 7,01 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,90-6,83 (m, 2H), 5,65 (d, J=5,4 Hz, 1H), 5,01 (m, 3H), 4,30-3,67 (m solapándose con s, 16H), 3,18-2,77 (m, 7H), 1,81-1,35 (m, 8H),
20 1,22 (m, 3H), 0,92 (d, J=6,3 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,3 Hz, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 20,4 y 19,4; EM(ESI) 898 (M+Na).

Ejemplo 18

Monoamidato 30e (R1 = OEn, R2 = Ala-Et) A un matraz se cargó con monobencil fosfonato 2 (76 mg, 0,1 mmol),
25 clorohidrato de éster metilo L-alanina (4,0 g, 22 mmol) y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (84 mg, 0,6 mmol), luego piridina (1 mL) se agregó bajo N_2 . La mezcla resultante se agitó a 60-70°C durante 2 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se dividió entre acetato de etilo y HCl (0,2 N), la fase de acetato de etilo se lavó con agua y NaHCO_3 , se secó durante Na_2SO_4 se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano 1:5) para dar 30a (25 mg,
30 30%) como un sólido blanco. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,72 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,38-7,34 (m, 5H), 7,13 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,00 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,86-6,80 (m, 2H), 5,65 (d, J=5,4 Hz, 1H), 5,15-5,01 (m, 5H), 4,30-3,67 (m solapándose con s, 14H), 3,18-2,77 (m, 7H), 1,81-1,35 (m, 6H), 1,22 (m, 3H), 0,92 (d, J=6,3 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,3 Hz, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 23,3 y 22,4; EM (ESI) 884 (M+Na).

35

Compuesto	R ₁	R ₂
31a	OPh	Lac-iPr
31b	OPh	Lac-Et
31c	OPh	Lac-Bu
31d	OPh	(R)-Lac-Me
31e	OPh	(R)-Lac-Et

45

Ejemplo 19

Monolactato 31a (R1 = ORh, R2 = Lac-iPr): A un matraz se cargó con fosfonato monofenilo 29 (1,5 g, 2 mmol),
50 isopropil-(s)-lactato (0,88 mL, 6,6 mmol) y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (1,36 g, 6,6 mmol), luego piridina (15 mL) se agregó bajo N_2 . La mezcla resultante se agitó a 60-70°C durante 2 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se lavó con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavó con NH_4Cl , salmuera agua, se secó durante Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/ CH_2Cl_2 1:5) para dar 31a (1,39 g, 81%) como un sólido blanco. isómero A RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,72 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,73-7,19 (m, 5H), 7,15 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,00 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,92 (d, J=8,4 Hz, 2H), 5,65 (d, J=5,4 Hz, 1H), 5,15-5,00 (m, 4H), 4,56-4,44 (m, 2H), 3,96-3,68 (m solapándose con s, 9H), 3,13-2,78 (m, 7H), 1,81-1,23 (m, 6H), 1,22 (m, 6H), 0,92 (d, J=6,6 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,6 Hz, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 17,4; EM (ESI) 885 (M+Na). isómero B RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,72 (d, J=8,7 Hz, 2H),
55 7,73-7,19 (m, 5H), 7,14 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,00 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,88 (d, J=8,4 Hz, 2H), 5,64 (d, J=5,4 Hz, 1H), 5,15-5,00 (m, 4H), 4,53-4,41 (m, 2H), 3,96-3,68 (m solapándose con s, 9H), 3,13-2,78 (m, 7H), 1,81-1,23 (m, 6H), 1,22 (m, 6H), 0,92 (d, J=6,6 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,6 Hz, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 15,3; EM (ESI) 885 (M+Na).

60

Ejemplo 20

65 Monolactato 31b (R1 = OPh, R2 = Lac-Et) se sintetizó en la misma manera en 75% de rendimiento. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,72 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,73-7,14 (m, 7H), 6,99 (d, J=8,7 Hz, 2H), 15 6,88 (d, J=8,7 Hz, 2H), 5,63 (m, 1H), 5,19-4,95 (m, 3H), 4,44-4,40 (m, 2H), 4,17-4,12 (m, 2H), 3,95-3,67 (m solapándose con s, 9H), 3,15-2,77 (m, 7H),

ES 2 290 485 T3

1,81-1,58 (m, 6H), 1,23 (m, 3H), 0,91 (d, J=6,6 Hz, 3H), 0,87 (d, J=6,6 Hz, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 17,5 y 15,4; EM (ESI) 872 (M+Na).

Ejemplo 21

5

Monolactato 31c (R1 = OPh, R2 = Lac-Bu) se sintetizó en la misma manera en 58% de rendimiento. isómero A RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,72 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,73-7,19 (m, 5H), 7,14 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,00 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,90 (d, J=8,4 Hz, 2H), 5,63 (d, J=5,4 Hz, 1H), 5,15-5,00 (m, 3H), 4,56-4,51 (m, 2H), 4,17-4,10 (m, 2H), 3,95-3,67 (m solapándose con s, 9H), 3,10-2,77 (m, 7H), 1,81-1,23 (m, 10H), 1,23 (m, 6H), 0,91 (d, J=6,6 Hz, 3H), 0,87 (d, J=6,6 Hz, 3H), RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 17,3; EM (ESI) 899 (M+N α), Isómero B RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,72 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,73-7,19 (m, 5H), 7,14 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,00 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,90 (d, J=8,4 Hz, 2H), 5,64 (d, J=5,4 Hz, 1H), 5,15-5,00 (m, 3H), 4,44-4,39 (m, 2H), 4,17-4,10 (m, 2H), 3,95-3,67 (m solapándose con s, 9H), 3,10-2,77 (m, 7H), 1,81-1,23 (m, 10H), 1,23 (m, 6H), 0,91 (d, J=6,6 Hz, 3H), 0,87 (d, J=6,6 Hz, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 15,3; EM (ESI) 899 (M+Na).

10

Ejemplo 22

15

Monolactato 31d (R1 = OPh, R2 = (R)-Lac-Me): A una solución agitada de fosfonato monofenilo 29 (100 mg, 0,13 mmol) en 10 ml de THF a temperatura ambiente bajo N_2 se agregó metil-(s)-lactato (54 mg, 0,52 mmol) y Ph_3P (136 mg, 0,52 mmol), seguido por DEAD (82 μL , 0,52 mmol). Después de 2 h, el solvente se removió bajo presión reducida, y la mezcla en bruto resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano 1:1) para dar 31d (33 mg, 30%) como un sólido blanco. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,72 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,73-7,14 (m, 7H), 6,99 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,88 (d, J=8,7 Hz, 2H), 5,63 (m, 1H), 5,19-4,95 (m, 3H), 4,44-4,40 (m, 2H), 3,95-3,64 (m solapándose con s, 12H), 3,15-2,77 (m, 7H), 1,81-1,55 (m, 4H), 0,91 (d, J=6,6 Hz, 3H), 0,87 (d, J=6,6 Hz, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 17,4 y 15,3; EM (ESI) 857 (M+Na).

20

25

Ejemplo 23

Monolactato 31e (R1 = OPh, R2 = (R)-Lac-Et): A una solución agitada de fosfonato monofenilo 29 (50 mg, 0,065 mmol) en 2,5 mL de THF a temperatura ambiente bajo N_2 se agregó etil-(s)-lactato (31 mg, 0,52 mmol) y Ph_3P (68 mg, 0,26 mmol), seguido por DEAD (41 μL , 0,52 mmol). Después de 2 h, el solvente se removió bajo presión reducida, y la mezcla en bruto resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano 1:1) para dar 31e (28 mg, 50%) como un sólido blanco. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,72 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,73-7,14 (m, 7H), 6,99 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,85 (m, 2H), 5,63 (m, 1H), 5,19-4,95 (m, 3H), 4,44-4,40 (m, 2H), 4,17-4,12 (m, 2H), 3,95-3,67 (m solapándose con s, 9H), 3,15-2,77 (m, 7H), 1,81-1,58 (m, 6H), 1,23 (m, 3H), 0,91 (d, J=6,6 Hz, 3H), 0,87 (d, J=6,6 Hz, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 17,5 y 15,4; EM (ESI) 872 (M+Na).

35

Ejemplo 24

Monolactato 32 (R1 = OEn, R2 = (S)-Lac-Bn): A una solución agitada de fosfonato monobencilo 2 (76 mg, 0,1 mmol) en 0,5 mL de DMF a temperatura ambiente bajo N_2 se agregó bencil-(s)-lactato (27 mg, 0,15 mmol) y PyBOP (78 mg, 0,15 mmol), seguido por DIEA (70 μL , 0,4 mmol). Después de 3 h, el solvente se removió bajo presión reducida, y la mezcla en bruto resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano 1:1) dando 32 (46 mg, 50%) como un sólido blanco. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,72 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,38-7,44 (m, 102), 7,13 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,99 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,81 (m, 2H), 5,63 (d, J=5,1 Hz, 12), 5,23-4,92 (m, 72), 4,44-22 (m, 22), 3,96-3,67 (m solapándose con s, 92), 3,15-2,77 (m, 7H), 1,81-1,58 (m, 6H), 0,93 (d, J=6,3 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,3 Hz, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 20,8 y 19,6; EM (ESI) 947 (M+Na).

45

Ejemplo 25

Monolactato 33 (R1 = O2n, R2 = (R)-Lac-Bn): A una solución agitada de fosfonato monobencilo 2 (76 mg, 0,1 mmol) en 5 ml de THF a temperatura ambiente bajo N_2 se agregó bencil-(s)-lactato (72 mg, 0,4 mmol) y Ph_3P (105 mg, 0,4 mmol), seguido por DEAD (60 μL , 0,4 mmol). Después de 20 h, el solvente se removió bajo presión reducida, y la mezcla en bruto resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano 1:1) para dar 33 (44 mg, 45%) como un sólido blanco. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,72 (d, J=8,7 Hz, 22), 7,38-7,44 (m, 102), 7,13 (m, 2H), 6,99 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,81 (m, 2H), 5,63 (m, 1H), 5,23-4,92 (m, 7H), 4,44-22(m, 22), 3,96-3,67 (m solapándose con s, 9H), 3,15-2,77 (m, 7H), 1,81-1,58 (m, 6H), 0,93 (d, J=6,3 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,3 Hz, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 20,8 y 19,6; EM (ESI) 947 (M+Na).

50

55

Ejemplo 26

60

Ácido monofosfónico 34: Una solución de monobencilactato 32 (20 mg) se disolvió en EtOH/EtOAc (3 ml/1 ml), se trató con Pd/C al 10% (4 mg) y se agitó bajo una atmósfera de H_2 (balón) durante 1,5 h. El catalizador se removió por filtración a través de celite. El filtrado se evaporó bajo presión reducida, el residuo se trituró con éter y el sólido se colectó por filtración para proporcionar el ácido monofosfónico 33 (15 mg, 94%) como un sólido blanco. RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,76 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,18 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,08 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,90 (d, J=8,7 Hz, 2H), 5,69 (d, J=5,7 Hz, 1H), 5,03-4,95 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,90-3,65 (m solapándose con s, 9H), 3,41 (m, 2H), 3,18-2,78 (m, 5H), 2,44 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,61-1,38 (m, 5H), 0,93 (d, J=6,3 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,3 Hz, 3H); RMN ^{31}P (CD_3OD) δ 18,0; EM (ESI) 767 (M+Na).

65

Ejemplo 27

Ácido monofosfónico 35: Una solución de monobencillactato 33 (20 mg) se disolvió en EtOH (3 mL), se trató con Pd/C al 10% (4 mg) y se agitó bajo una atmósfera de H₂ (balón) durante 1 h. El catalizador se removió por filtración a través de celite. El filtrado se evaporó bajo presión reducida, el residuo se trituró con éter y el sólido se colectó por filtración para proporcionar el ácido monofosfónico 35 (15 mg, 94%) como un sólido blanco. RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,76 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,18 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,08 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,90 (d, J=8,7 Hz, 2H), 5,69 (d, J=5,7 Hz, 1H), 5,03-4,95 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,90-3,65 (m solapándose con s, 9H), 3,41 (m, 2H), 3,18-2,78 (m, 5H), 2,44 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,61-1,38 (m, 5H), 0,93 (d, J=6,3 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,3 Hz, 3H); RMN ³¹P(CD₃OD) δ 18,0; EM (ESI) 767 (M+Na).

Ejemplo 28

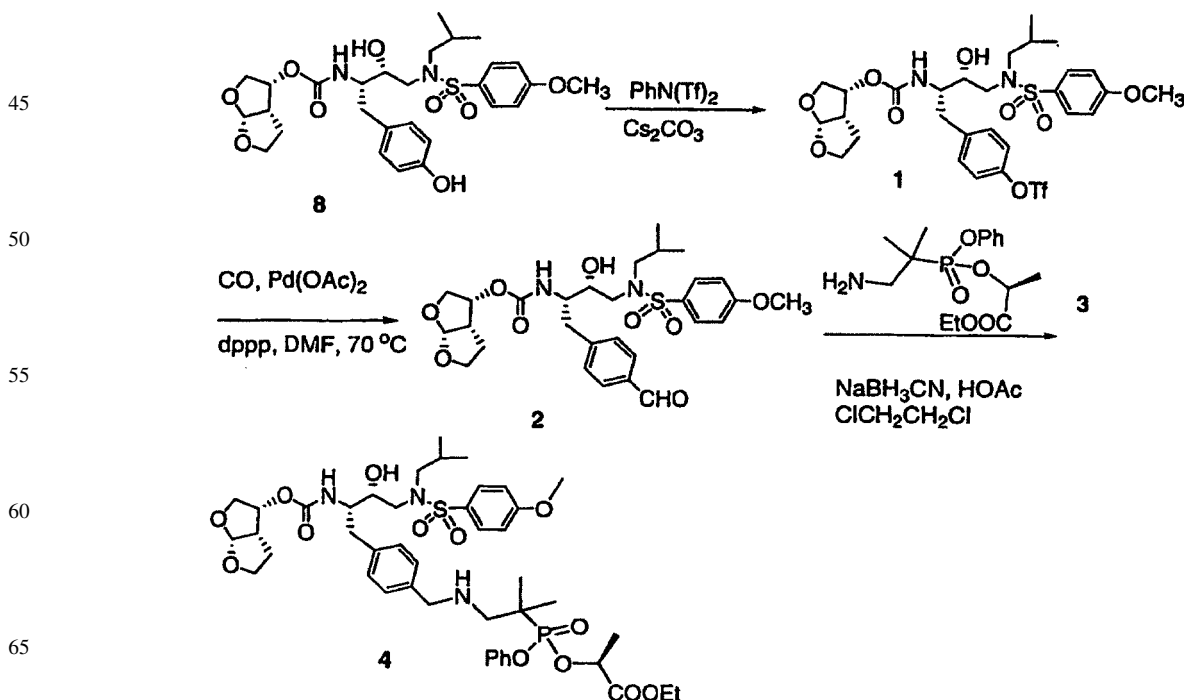
Síntesis de Bislactato 36: Una solución de ácido fosfónico 11 (100 mg, 0.15 mmol) isopropil-(S)-lactato (79 mg, 0.66 mmol) se disolvió en piridina (1 mL) y el solvente se destiló bajo presión reducida a 40-60°C. El residuo se trató con una solución de Ph₃P (137 mg, 0.53 mmol) y disulfuro 2,2'-dipiridilo (116 mg, 0.53 mmol) en piridina (1 mL) se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se procesó por cromatografía en gel de sílice (2-propanol/CH₂Cl₂ al 1% hasta 5%). El producto purificado se suspendió en éter y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar bislactato 36 (42 mg, 32%) como un sólido blanco: RMN ¹H(CDCl₃) δ 7,72 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,14 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,01 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,89 (d, J=8,7 Hz, 2H), 5,66 (d, J=5,1 Hz, 1H), 5,05 (m, 3H), 4,25 (d, J=9,9 Hz, 2H), 4,19 (q, 4H), 3,99-3,65 (m solapándose con s, 9H), 3,41 (m, 1H), 3,20-2,81 (m, 7H), 1,85-1,60 (m, 3H), 1,58 (m, 6H), 1,26 (m, 12H), 0,93 (d, J=6,3 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,3 Hz, 3H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 21,1; EM (ESI) 923 (M+Na).

Ejemplo 29

Triflato derivado 1: Una solución THF-CH₂Cl₂ (30 mL-10 mL) de 8 (4 g, 6.9 mmol), carbonato de cesio (2.7 g, 8 mmol), y sulfonimida N-feniltrifluorometano (2.8 g, 8 mmol) se hizo reaccionar durante la noche. La mezcla de reacción se trabajó, y se concentró hasta secarse para dar derivado de triflato en bruto 1.

Aldehído 2: Triflato en bruto 1 (4.5 g, 6.9 mmoles) se disolvió en DMF (20 mL), y la solución se desgasificó (alto vacío durante 2 min, purga Ar, repitió 3 veces). Pd(OAc)₂ (0.12 g, 0.27 mmol), y bis(difenilfosfino)propano (dppp, 0.22 g, 0.27 mmol) se agregaron y la solución se calentó hasta 70°C. Monóxido de carbono se burbujeó rápidamente a través de la solución, luego bajo 1 atmósfera de monóxido de carbono. A esta solución se agregaron lentamente TEA (5.4 mL, 38 mmol), y trietilsilano (3 mL, 18 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trabajó, y se purificó sobre cromatografía de columna de gel de sílice para proporcionar aldehído 2 (2.1 g, 51%). (Hostetler, y col., J. Org. Chem., 1999. 64, 178-185).

Profármaco lactato 4: Compuesto 4 se preparó como se describió anteriormente en el procedimiento 3a-e por la afinación reductiva entre 2 y 3 con NaBH₃CN en 1,2-dicloroetano en la presencia de HOAc.

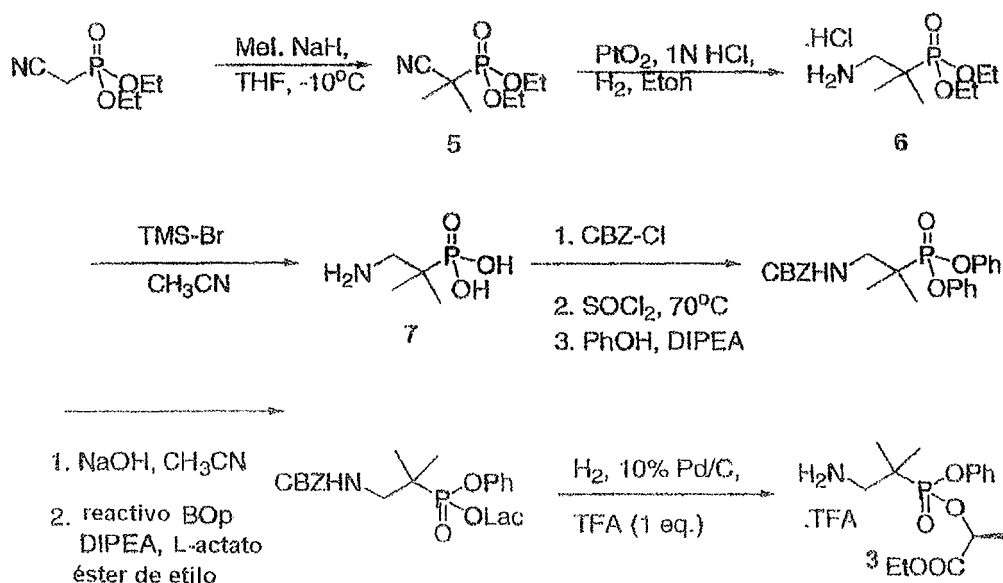


Ejemplo 30

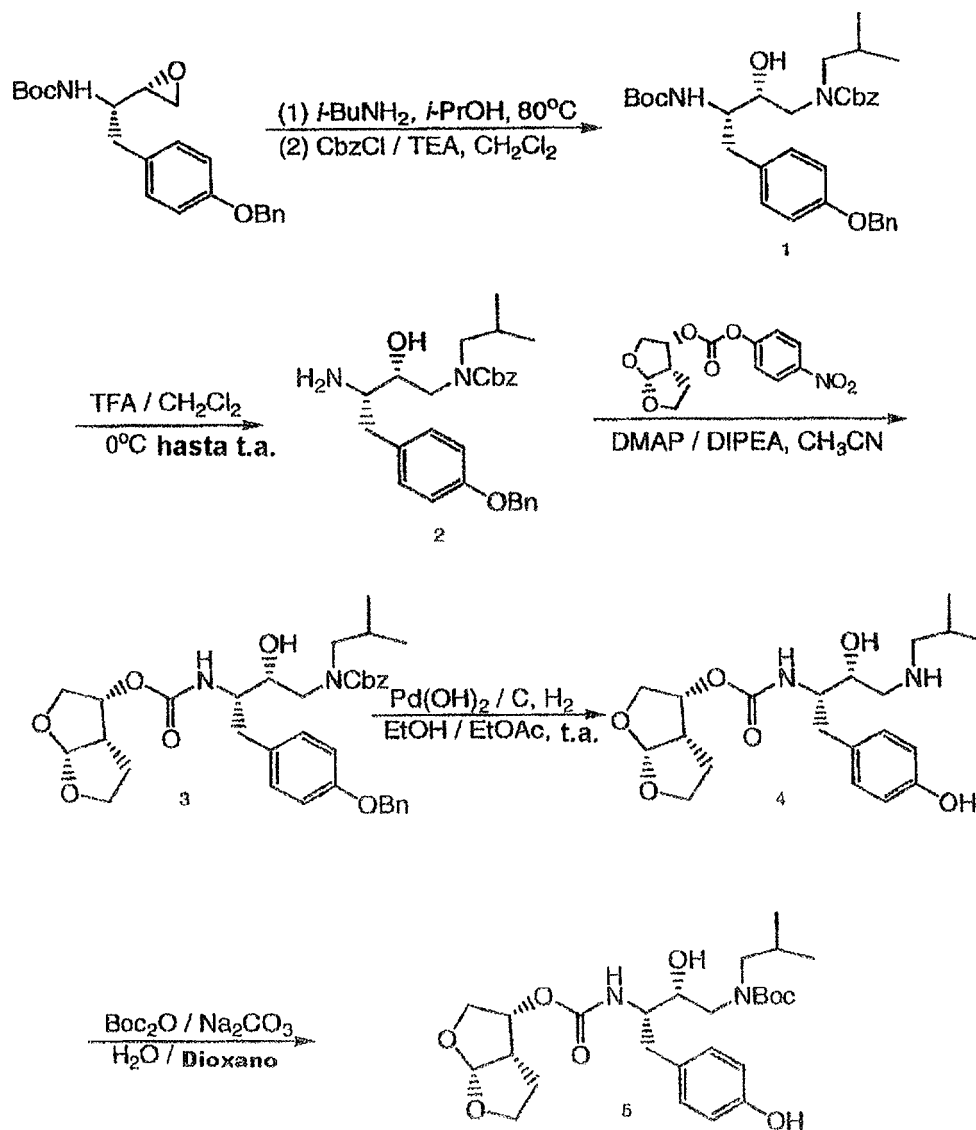
Preparación del compuesto 3 Dietil(ciano(dimetil)etil)fosfonato 5: Una solución THF (30 ml) de NaH (3,4 g de dispersión de aceite al 60%, 85 mmol) se enfrió a -10°C , seguido por la adición de dietil (cianometil) fosfonato (5 g, 28,2 mmol) y yodometano (17 g, 112 mmol). La solución resultante se agitó a -10°C durante 2 hr, luego 0°C durante 1 hr, se trabajó, y se purificó para dar derivado dimetilo 5 (5 g, 86%). Dietil (2-amino-1,1-dimetil-etil) fosfonato 6: Compuesto 5 se redujo hasta derivado de amina 6 por el procedimiento descrito (J. Med. Chem. 1999, 42, 5010-5019). Un etanol (150 mL) y solución acuosa HCl 1N (22 mL) de 5 (2,2 g, 10,7 mmol) se hidrogenó a 1 atmósfera en la presencia de PtO_2 (1,25 g) a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró hasta secarse, para dar 6 en bruto (2,5 g, como sal HCl).

Ácido fosfónico 2-amino-1,1-dimetil-etilo 7: Un CH_3CN (30 ml) de 6 en bruto (2,5 g) se enfrió a 0°C , y se trató con TMSBr (8 g, 52 mmol) durante 5 hr. La mezcla de reacción se agitó con metanol durante 1,5 hr a temperatura ambiente, se concentró, se recargó con metanol, se concentró hasta secarse para dar 7 en bruto el cual se usó durante la siguiente reacción sin purificación adicional.

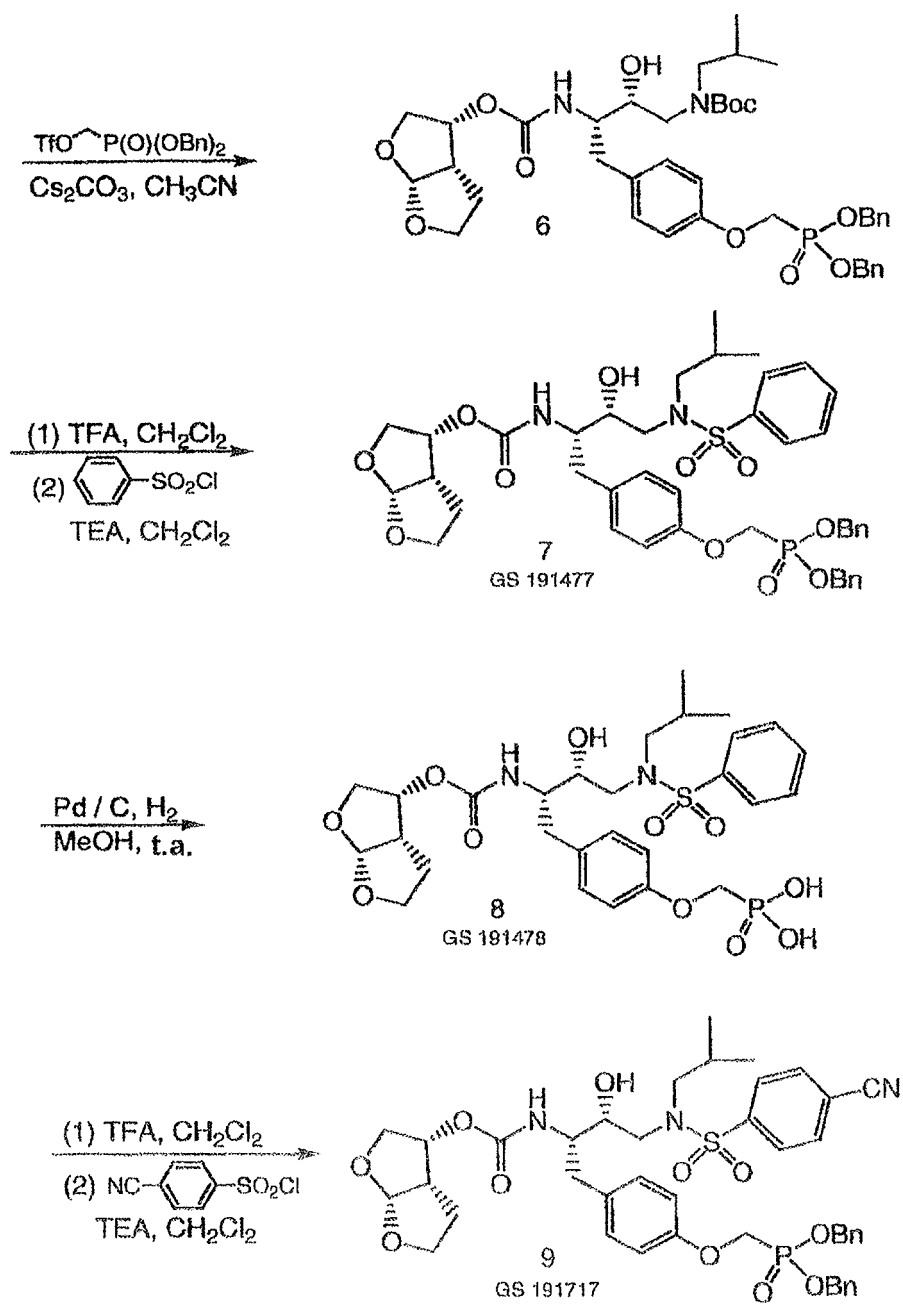
Fenil lactato (2-amino-1,1-dimetil-etil) fosfonato 3: El compuesto 3 se sintetizó de conformidad con los procedimientos descritos en un esquema previo para la preparación de un fenil lactato 2-aminoetil fosfonato. El compuesto 7 se protegió con CBZ, seguido por la reacción con cloruro de tionilo a 70°C . El diclorodato protegido CBZ se hizo reaccionar con fenol en la presencia de DIPEA. La remoción de un fenol, seguido por acoplamiento con guías L-lactato etilo N-CBZ-2-amino-1,1-dimetil-etilo fosfonatado derivado. La hidrogenación del derivado N-CBZ a 1 atmósfera en la presencia de Pd/C al 10% y 1 equivalente de TFA proporcionó compuesto 3 como sal TFA.

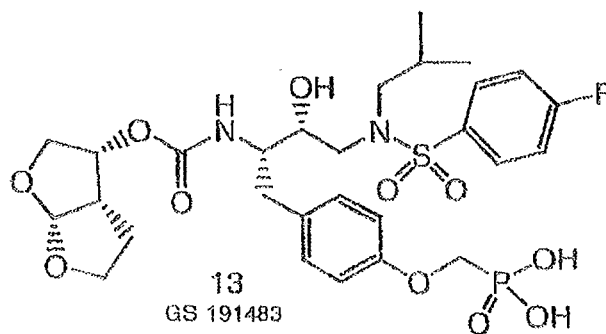
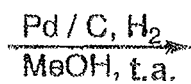
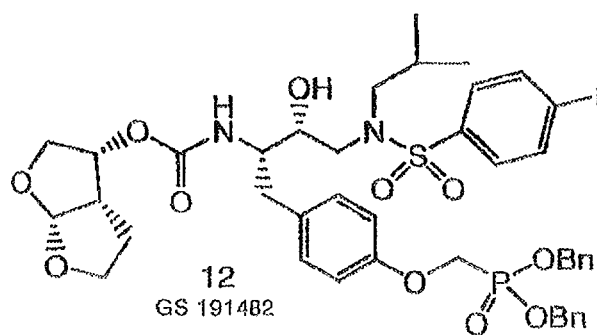
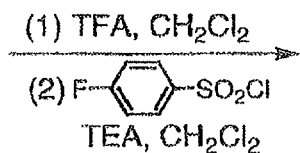
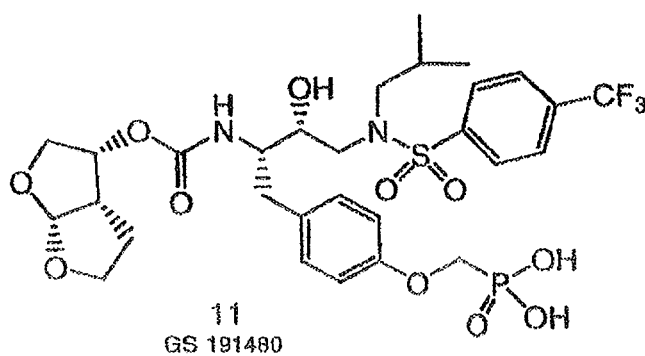
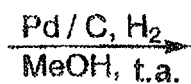
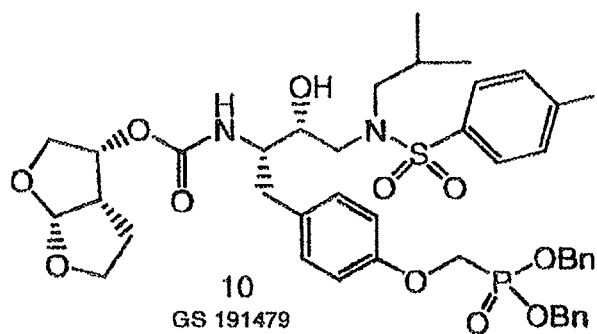
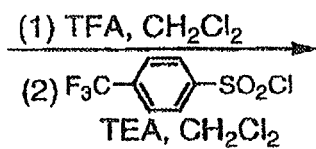


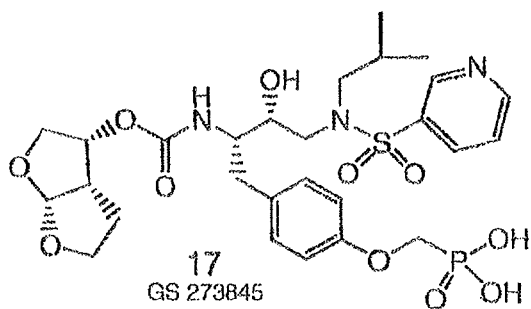
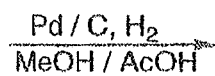
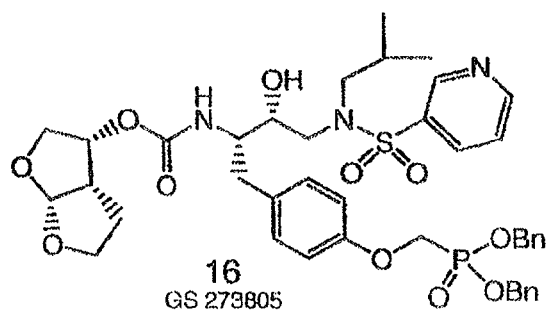
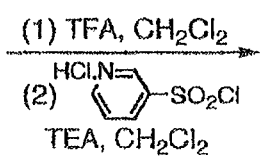
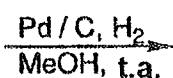
Esquema 1



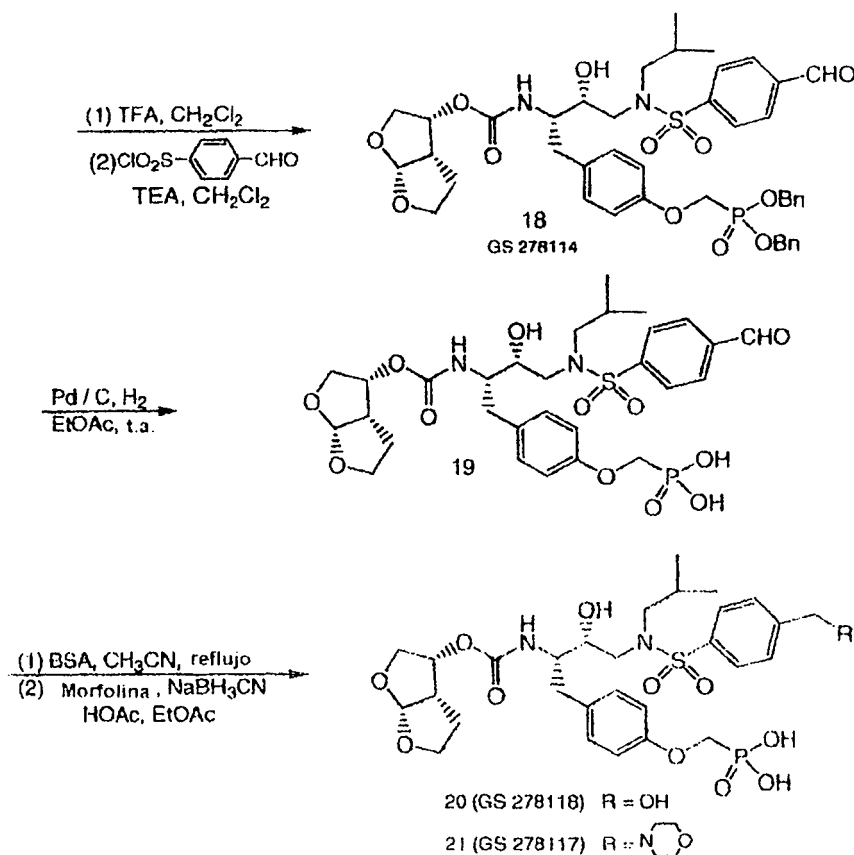
Esquema 2







Esquema 5



Ejemplo 1

Cbz Amida 1: A una suspensión de epóxido (34 g, 92,03 mmol) en 2-propanol (300 mL) se agregó isobutilamina (91,5 mL, 920 mmol) y la solución se puso a reflujo durante 1 h. La solución se evaporó bajo presión reducida y el sólido en bruto se secó bajo vacío para dar la amina (38,7 g, 95%) la cual se disolvió en CH₂Cl₂ (300 mL) y se enfrió hasta 0°C. Trietilamina (18,3 mL, 131 mmol) se agregó seguido por la adición de cloroformato de bencilo (13,7 mL, 96,14 mmol) y la solución se agitó durante 30 min a 0°C, se entibió hasta temperatura ambiente durante la noche, y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc y H₃PO₄ 0,5 M. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (1/2-EtOAc/hexano) para dar la amida Cbz (45,37 g, 90%) como un sólido blanco.

Ejemplo 2

Amina 2: Una solución de amida 1 Cbz (45,37 g, 78,67 mmol) en CH₂Cl₂ (160 mL) a 0°C se trató con ácido trifluoroacético (80 mL). La solución se agitó durante 30 min a 0°C y luego se entibió hasta temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se dividió entre EtOAc y NaOH 0,5 N. La fase orgánica se lavó con NaOH 0,5 (2 x), agua (2 x), NaCl saturado, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y evaporó bajo presión reducida para dar la amina (35,62 g, 95%) como un sólido blanco.

Ejemplo 3

Carbamato 3: A una solución de amina 2 (20,99 g, 44,03 mmol) en CH₃CN (250 mL) a 0°C se trató con carbonato de 4-nitrofenilo (3R,3aR,6aS)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-2-il (13,00 g, 44,03 mmol, preparado de conformidad con Ghosh y col., J. Med. Chem. 1996, 39, 3278.), N,N-diisopropiletilamina (15,50 mL, 88,06 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (1,08 g, 8,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y luego se entibió hasta temperatura ambiente durante la noche. El solvente de reacción se evaporó bajo presión reducida y el residuo se dividió entre EtOAc y NaOH 0,5 N. La fase orgánica se lavó con NaOH 0,5 N (2 x), ácido cítrico (2 x) al 5%, NaHCO₃ saturado, se secó con Na₂SO₄, filtró, y evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/CH₂Cl₂ al 3%) para dar el carbamato (23,00 g, 83%) como un sólido blanco.

ES 2 290 485 T3

Ejemplo 4

Amina 4: A una solución de 3 (23,00 g, 36,35 mmol) en EtOH (200 mL) y EtOAc (50 mL) se agregó Pd(OH)2/C al 20% (2,30 g). La suspensión se agitó bajo una atmósfera H₂ (balón) a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró y secó bajo vacío para dar la amina (14,00 g, 94%) como un sólido blanco.

Ejemplo 5

Fenol 5: A una solución de amina 4 (14,00 g, 34,27 mmol) en H₂O (80 mL) y 1,4-dioxano (80 mL) a 0°C se agregó Na₂CO₃ (5,09 g, 47,98 mmol) y bicarbonato de di-terc-butilo (8,98 g, 41,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h y luego se entibió hasta temperatura ambiente durante 30 min. El residuo se dividió entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, filtró, y concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ al 3%) para dar el fenol (15,69 g, 90%) como un sólido blanco.

Ejemplo 6

Dibencilfosfonato 6: A una solución de fenol 5 (15,68 g, 30,83 mmol) en CH₃CN (200 mL) se agregó Cs₂CO₃ (15,07 g, 46,24 mmol) y triflato (17,00 g, 40,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, la sal se filtró completamente, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc y NaCl saturado. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, filtró, y evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/CH₂Cl₂ al 3%) para dar el dibencilfosfonato (15,37 g, 73%) como un sólido blanco.

Ejemplo 7

Sulfonamida 7: Una solución de dibencilfosfonato 6 (0,21 g, 0,26 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 mL) a 0°C se trató con ácido trifluoroacético (0,25 mL). La solución se agitó durante 30 min a 0°C y luego se entibió hasta temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró bajo presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno (2 x), cloroformo (2 x), y se secó bajo vacío para dar la sal de triflato de amonio el cual se disolvió en CH₂Cl₂ (3 mL) y se enfrió hasta 0°C. Trietilamina (0,15 mL, 1,04 mmol) se agregó seguido por el tratamiento de cloruro de bencensulfonilo (47 mg, 0,26 mmol). La solución se agitó durante 1 h a 0°C y el producto se dividió entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, secó con Na₂SO₄, filtró, y evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/CH₂Cl₂ al 3%) para dar la sulfonamida 7 (0,12 g, 55%, GS 191477) como un sólido blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,79 (dd, 2H), 7,61-7,56 (m, 3H), 7,38-7,36 (m, 10H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,65 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,18 (m, 4H), 5,05 (m, 1H), 4,93 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 4,0-3,67 (m, 7H), 3,15-2,8 (m, 7H), 1,84 (m, 1H), 1,65-1,59 (m, 2H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 20,36.

Ejemplo 8

Ácido fosfónico 8: A una solución de 7 (70 mg, 0,09 mmol) en MeOH (4 mL) se agregó Pd/C al 10% (20 mg). La suspensión se agitó bajo una atmósfera H₂ (balón) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró y se secó bajo vacío para dar el ácido fosfónico (49 mg, 90% GS 191478) como un sólido blanco: RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,83 (m, 2H), 7,65-7,56 (m, 3H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,59 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,15 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 3,95-3,68 (m, 6H), 3,44 (dd, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,99-2,84 (m, 4H), 2,99-2,84 (m, 4H), 2,48 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,3 Hz, 3H); RMN ³¹P (CD₃OD) δ ,

Ejemplo 9

Sulfonamida 9: Una solución de dibencilfosfonato 6 (0,24 g, 0,31 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 mL) a 0°C se trató con ácido trifluoroacético (0,25 mL). La solución se agitó durante 30 min a 0°C y luego se entibió hasta temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró bajo presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno (2 x), cloroformo (2 x), y se secó bajo vacío para dar la sal de triflato de amonio el cual se disolvió en CH₂Cl₂ (3 mL) y se enfrió hasta 0°C. Trietilamina (0,17 mL, 1,20 mmol) se agregó seguido por el tratamiento de 4-cianocloruro de bencensulfonilo (61,4 mg, 0,30 mmol). La solución se agitó durante 1 h a 0°C y el producto se dividió entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/CH₂Cl₂ al 3%) para dar la sulfonamida 9 (0,20 g, 77%, GS 191717) como un sólido blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,36 (m, 10H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,65 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,2-4,9 (m, 5H), 4,8 (d, 1H), 4,2 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,94 (m, 3H), 3,7 (m, 2H), 3,48 (amplio, s, 1H), 3,18-2,78 (m, 7H), 1,87 (m, 1H), 1,66-1,47 (m, 2H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,3 Hz, 3H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 20,3.

ES 2 290 485 T3

Ejemplo 10

Sulfonamida 10: Una solución de dibencilfosfonato 6 (0,23 g, 0,29 mmol) en CH_2Cl_2 (0,5 mL) a 0°C se trató con ácido trifluoroacético (0,25 mL). La solución se agitó durante 30 min a 0°C y luego se entibió hasta temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró bajo presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno (2 x), cloroformo (2 x), y se secó bajo vacío para dar la sal de triflato de amonio el cual se disolvió en CH_2Cl_2 (3 mL) y se enfrió hasta 0°C . trietilamina (0,16 mL, 1,17 mmol) se agregó seguido por el tratamiento de cloruro 4-trifluorometil bencensulfonilo (72 mg, 0,29 mmol). La solución se agitó durante 1 h a 0°C y el producto se dividió entre CH_2Cl_2 y NaHCO_3 saturado. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/ CH_2Cl_2 al 3%) para dar la sulfonamida (0,13 g, 50%, GS 191479) como un sólido blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,36 (m, 10H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,65 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,20-4,89 (m, 6H), 4,20 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,86 (m, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,19-2,78 (m, 7H), 1,86 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 20,3.

Ejemplo 11

Ácido fosfónico 11: A una solución de 10 (70 mg, 0,079 mmol) en MeOH (4 mL) se agregó Pd/C al 10% (20 mg). La suspensión se agitó bajo una atmósfera H_2 (balón) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró y se secó bajo vacío para dar el ácido fosfónico (50 mg, 90%, GS 191480) como un sólido blanco: RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,03 (dd, 2H), 7,90 (dd, 2H), 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,59 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,15 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 3,94-3,72 (m, 6H), 3,48 (m, 1H), 3,2-3,1 (m, 3H), 3,0-2,9 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3H); RMN ^{31}P (CD_3OD) δ 17,5.

Ejemplo 12

Sulfonamida 12: Una solución de dibencilfosfonato 6 (0,23 g, 0,29 mmol) en CH_2Cl_2 (0,5 mL) a 0°C se trató con ácido trifluoroacético (0,25 mL). La solución se agitó durante 30 min a 0°C y luego se entibió hasta temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró bajo presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno (2 x), cloroformo (2 x), y se secó bajo vacío para dar la sal de triflato de amonio el cual se disolvió en CH_2Cl_2 (3 mL) y se enfrió hasta 0°C . Trietilamina (0,16 mL; 1,17 mmol) se agregó seguido por el tratamiento de cloruro 4-fluorobencensulfonilo (57 mg, 0,29 mmol). La solución se agitó durante 1 h a 0°C y el producto se dividió entre CH_2Cl_2 y NaHCO_3 saturado. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/ CH_2Cl_2 3%) para dar la sulfonamida (0,13 g, 55%, GS 191482) como un sólido blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,81 (m, 2H), 7,38 (m, 10H), 7,24 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,65 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,17 (m, 4H), 5,0 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,20 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,86 (m, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,6 (amplio, s, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,03-2,79 (m, 6H), 1,86 (m, 1H), 1,66-1,58 (m, 2H), 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 20,3.

Ejemplo 13

Ácido fosfónico 13: A una solución de 12 (70 mg, 0,083 mmol) en MeOH (4 mL) se agregó Pd/C al 10% (20 mg). La suspensión se agitó bajo una atmósfera H_2 (balón) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró y se secó bajo vacío para dar el ácido fosfónico (49 mg, 90% GS 191483) como un sólido blanco: RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,89 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,9 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,59 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,16 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,85-3,7 (m, 5H), 3,43 (dd, 1H), 3,15-2,87 (m, 5H), 2,48 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,59-1,36 (m, 2H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,3 Hz, 3H); RMN ^{31}P (CD_3OD) δ 17,5.

Ejemplo 14

Sulfonamida 14: Una solución de dibencilfosfonato 6 (0,21 g, 0,26 mmol) en CH_2Cl_2 (0,5 mL) a 0°C se trató con ácido trifluoroacético (0,25 mL). La solución se agitó durante 30 min a 0°C y luego se entibió hasta temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró bajo presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno (2 x), cloroformo (2 x), y se secó bajo vacío para dar la sal de triflato de amonio el cual se disolvió en CH_2Cl_2 (3 mL) y se enfrió hasta 0°C . Trietilamina (0,15 mL, 1,04 mmol) se agregó seguido por el tratamiento de cloruro de 4-trifluorometoxibencensulfonilo (69 mg, 0,26 mmol). La solución se agitó durante 1 h a 0°C y el producto se dividió entre CH_2Cl_2 y NaHCO_3 saturado. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/ CH_2Cl_2 al 3%) para dar la sulfonamida (0,17 g, 70%, GS 191508) como un sólido blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,84 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,36 (m, 12H), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,65 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,16 (m, 4H), 5,03 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,2 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,85 (m, 3H), 3,7 (m, 2H), 3,59 (amplio, s, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,1-3,0 (m, 3H), 2,96-2,78 (m, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,66-1,5 (m, 2H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 20,3.

Ejemplo 15

Ácido fosfónico 15: A una solución de 14 (70 mg, 0,083 mmol) en MeOH (4 ml) se agregó Pd/C al 10% (20 mg). La suspensión se agitó bajo una atmósfera H₂ (balón) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró y se secó bajo vacío para dar el ácido fosfónico (50 mg, 90%, GS 192041) como un sólido blanco: RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,95 (dd, 2H), 7,49 (dd, 2H), 7,17 (dd, 2H), 6,92 (dd, 2H), 5,58 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,17 (d, J = 9 Hz, 2H), 3,9 (m, 1H), 3,82-3,7 (m, 5H), 3,44 (m, 1H), 3,19-2,9 (m, 5H), 2,48 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 0,93 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,0 Hz, 3H); RMN ³¹P (CD₃OD) δ 17,4.

Ejemplo 16

Sulfonamida 16: Una solución de dibencilfosfonato 6 (0,59 g, 0,76 mmol) en CH₂Cl₂ (2,0 mL) a 0°C se trató con ácido trifluoroacético (1,0 mL). La solución se agitó durante 30 min a 0°C y luego se entibió hasta temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró bajo presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno (2 x), cloroformo (2 x), y se secó bajo vacío para dar la sal de triflato de amonio el cual se disolvió en CH₂Cl₂ (3 mL) y se enfrió hasta 0°C. Trietilamina (0,53 mL, 3,80 mmol) se agregó seguido por el tratamiento de la sal de cloruro de hidrógeno de cloruro 3-piridinilsulfonilo (0,17 g, 0,80 mmol, se preparó de conformidad con Karaman, R. y col., J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 4889). La solución se agitó durante 30 min a 0°C y se entibió hasta temperatura ambiente durante 30 min. El producto se dividió entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/CH₂Cl₂ al 4%) para dar la sulfonamida (0,50 g, 80%, GS 273805) como un sólido blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,0 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,8 (dd, 1H), 8,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,36 (m, 10H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,65 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,18 (m, 4H), 5,06 (m, 1H), 4,93 (d, 1H), 4,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,86 (m, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,2 (m, 1H), 3,1-2,83 (m, 5H), 2,76 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 0,92 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 20,3.

Ejemplo 17

Ácido fosfónico 17: A una solución de 16 (40 mg, 0,049 mmol) en MeOH (3 mL) y AcOH (1 mL) se agregó Pd/C al 10% (10 mg). La suspensión se agitó bajo una atmósfera H₂ (balón) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró y se secó bajo vacío para dar el ácido fosfónico (28 mg, 90%, GS 273845) como un sólido blanco: RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,98 (s, 1H), 8,77 (amplio, s, 1H), 8,25 (dd, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 5,6 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,15 (d, 2H), 3,97-3,7 (m, 6H), 3,45-2,89 (m, 6H), 2,50 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,6-1,35 (m, 2H), 0,9 (m, 6H).

Ejemplo 18

Sulfonamida 18: Una solución de dibencilfosfonato 6 (0,15 g, 0,19 mmol) en CH₂Cl₂ (0,60 mL) a 0°C se trató con ácido trifluoroacético (0,30 mL). La solución se agitó durante 30 min a 0°C y luego se entibió hasta temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró bajo presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno (2 x), cloroformo (2 x), y se secó bajo vacío para dar la sal de triflato de amonio el cual se disolvió en CH₂Cl₂ (2 mL) y se enfrió hasta 0°C. Trietilamina (0,11 mL, 0,76 mmol) se agregó seguido por el tratamiento de cloruro de 4-formilbencensulfonilo (43 mg, 0,21 mmol). La solución se agitó durante 30 min a 0°C y se entibió hasta temperatura ambiente durante 30 min. El producto se dividió entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/CH₂Cl₂ al 3%) para dar la sulfonamida (0,13 g, 80%, GS 278114) como un sólido blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,1 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,35 (m, 10H), 7,13 (m, J = 8,1 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,65 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,17 (m, 4H), 5,06 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,2 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,85 (m, 3H), 3,7 (m, 2H), 3,18-2,87 (m, 5H), 2,78 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,67-1,58 (m, 2H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 3H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 20,3.

Ejemplo 19

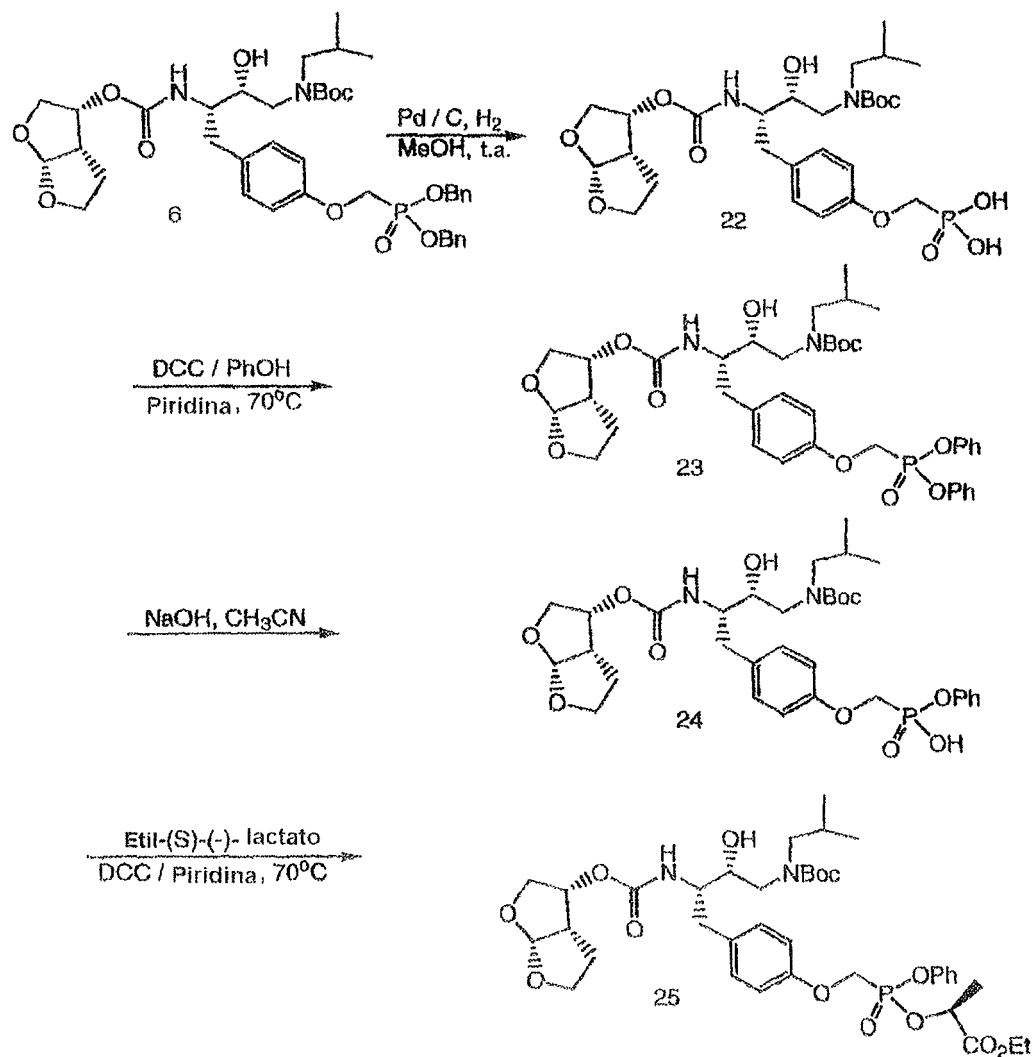
Ácido fosfónico 19: A una solución de 18 (0,12 g, 0,15 mmol) en EtOAc (4 mL) se agregó Pd/C al 10% (20 mg). La suspensión se agitó bajo una atmósfera H₂ (balón) a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró y se secó bajo vacío para dar el ácido fosfónico (93 mg, 95%) como un sólido blanco.

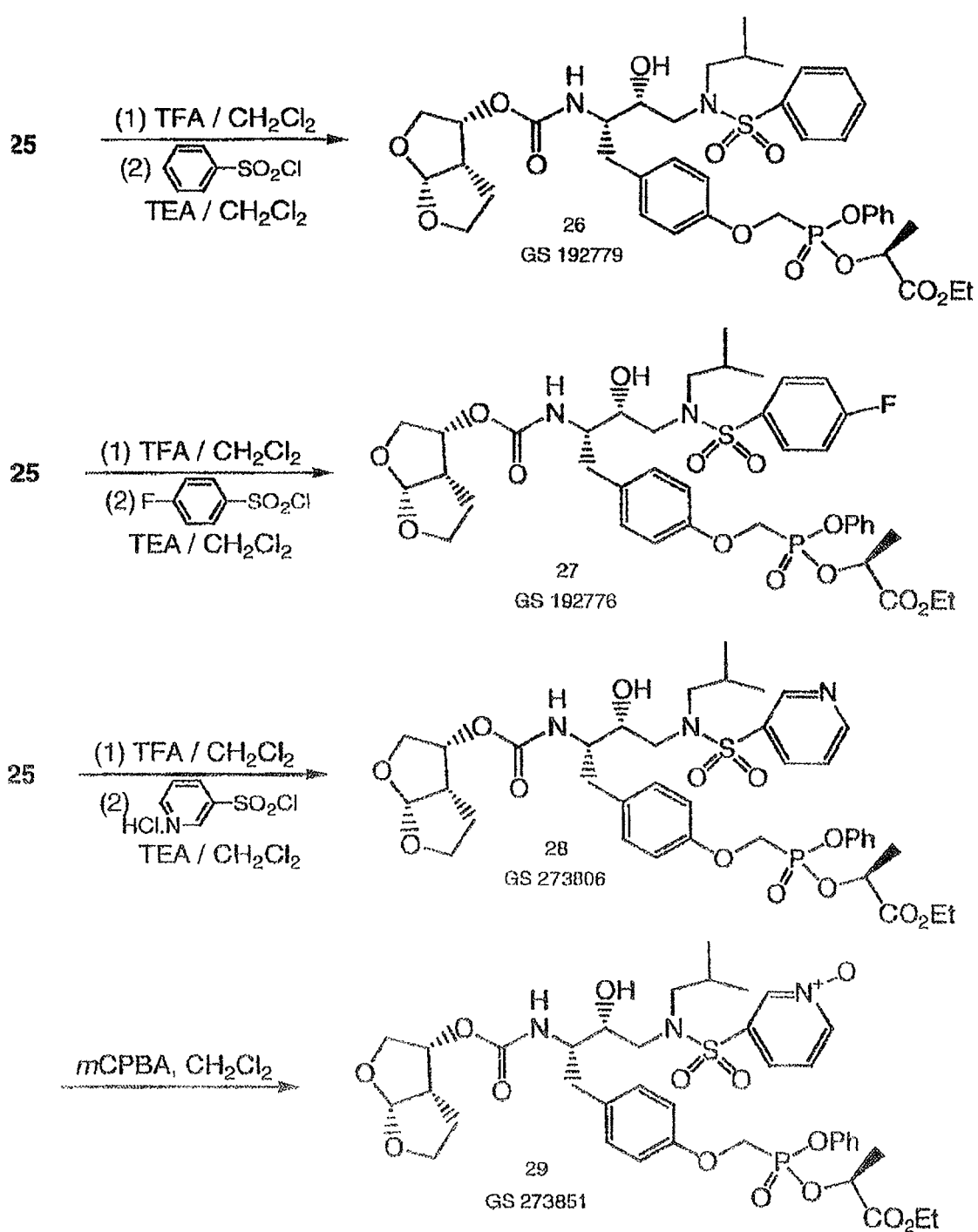
Ejemplo 20

Ácidos fosfónicos 20 y 21: Compuesto 19 (93 mg, 0,14 mmol) se disolvieron en CH₃CN (2 mL). N,O-Bis (tri-metilsilil) acetamida (BSA, 0,28 g, 1,4 mmol) se agregó. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 1 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se co-evaporó con tolueno y cloroformo y se secó bajo vacío para dar un semi-sólido el cual se disolvió en EtOAc (2 mL). Se agregaron morfina (60 µL, 0,9 mmol), AcOH (32 µL, 0,56 mmol), y NaBH₃CN (17 mg, 0,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

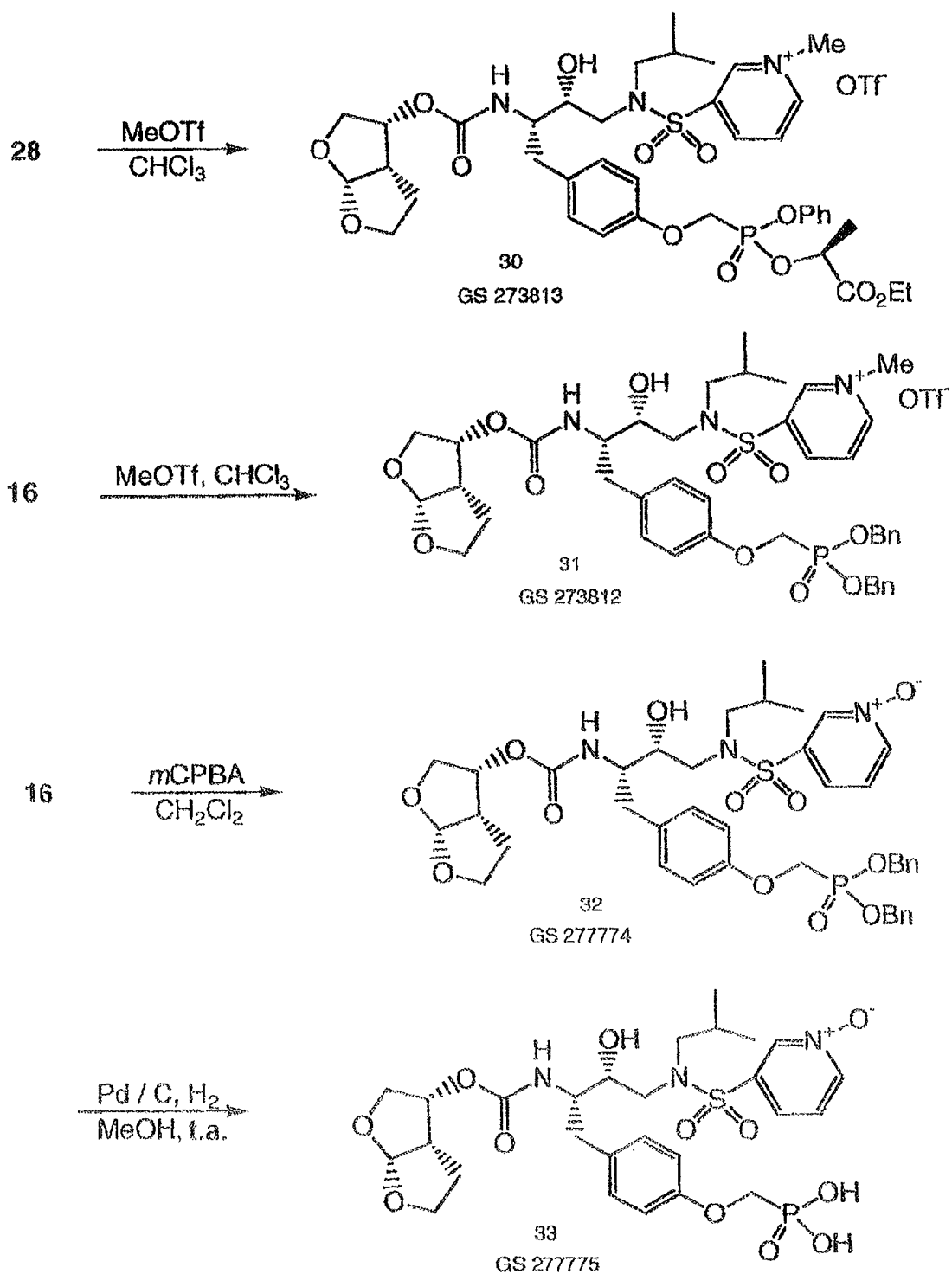
durante la noche. La reacción se apagó con H₂O, se agitó durante 2 h, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por CLAR para dar el ácido fosfónico 20 (10 mg, GS 278118) como un sólido blanco: RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 5,59 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 5,06 (m, 1H), 4,7 (s, 2H), 4,15 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,82-3,7 (m, 5H), 3,43 (DD, 1H), 3,11-2,89 (m, 6H), 2,50 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,6-1,35 (m, 2H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3H); RMN ³¹P (CD₃OD) δ 17,3. Ácido fosfónico 21 (15 mg, GS 278117) como un sólido blanco: RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,8-7,7 (m, 4H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,62 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,20 (dd, 2H), 3,98-3,68 (m, 9H), 3,3-2,92 (m, 11H), 2,6 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,6 (m, 2H), 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 3H); RMN ³¹P (CD₃OD) δ 16,2.

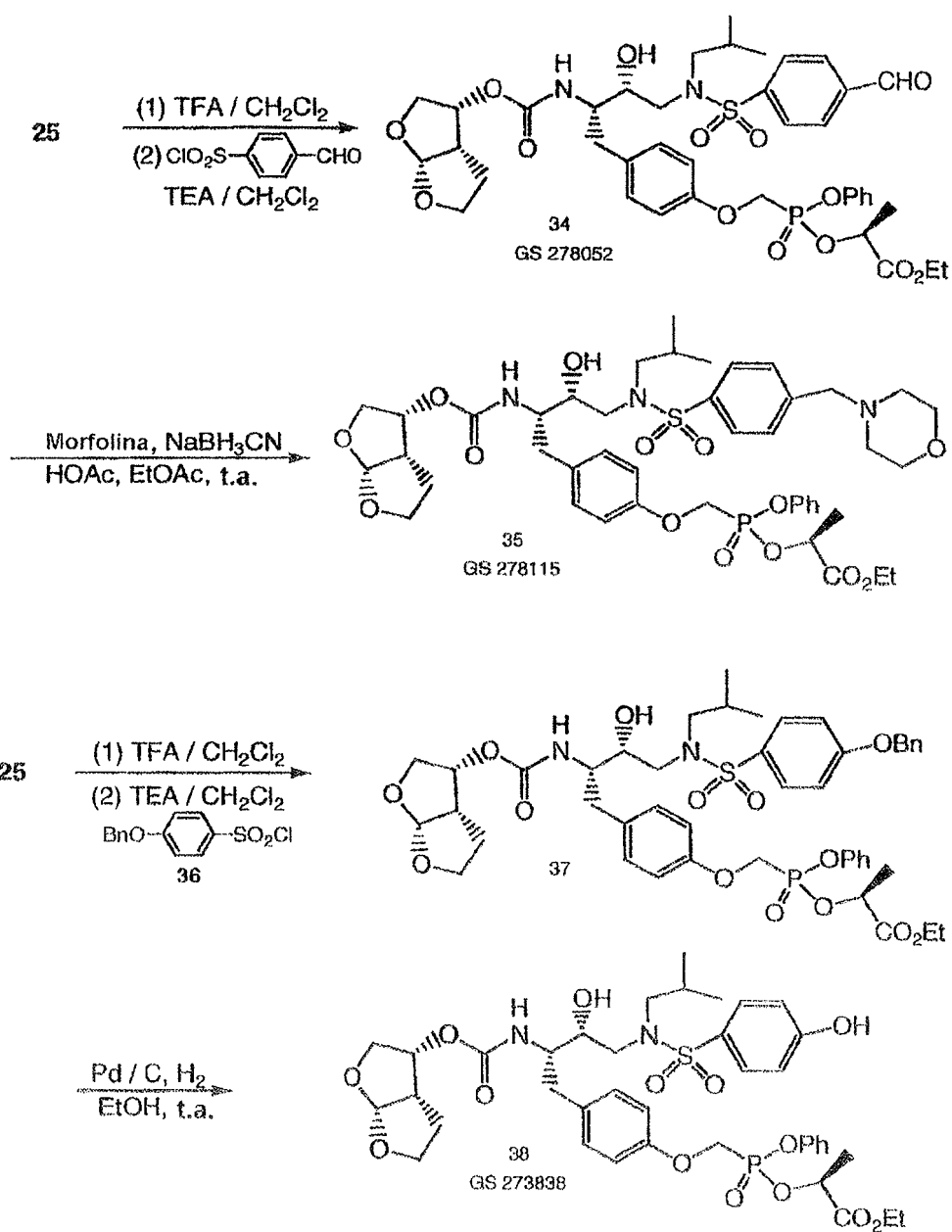
Esquema 6

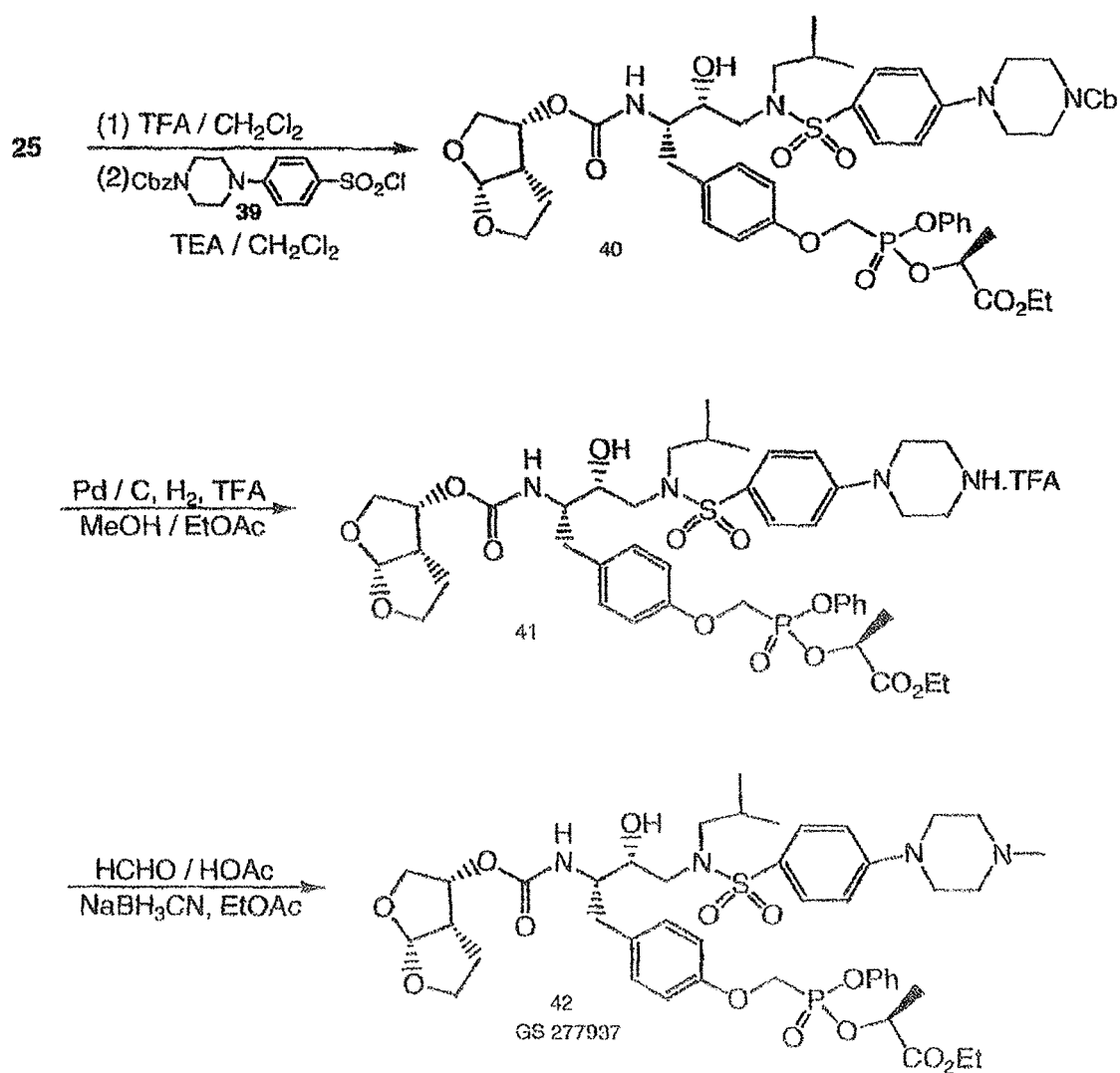


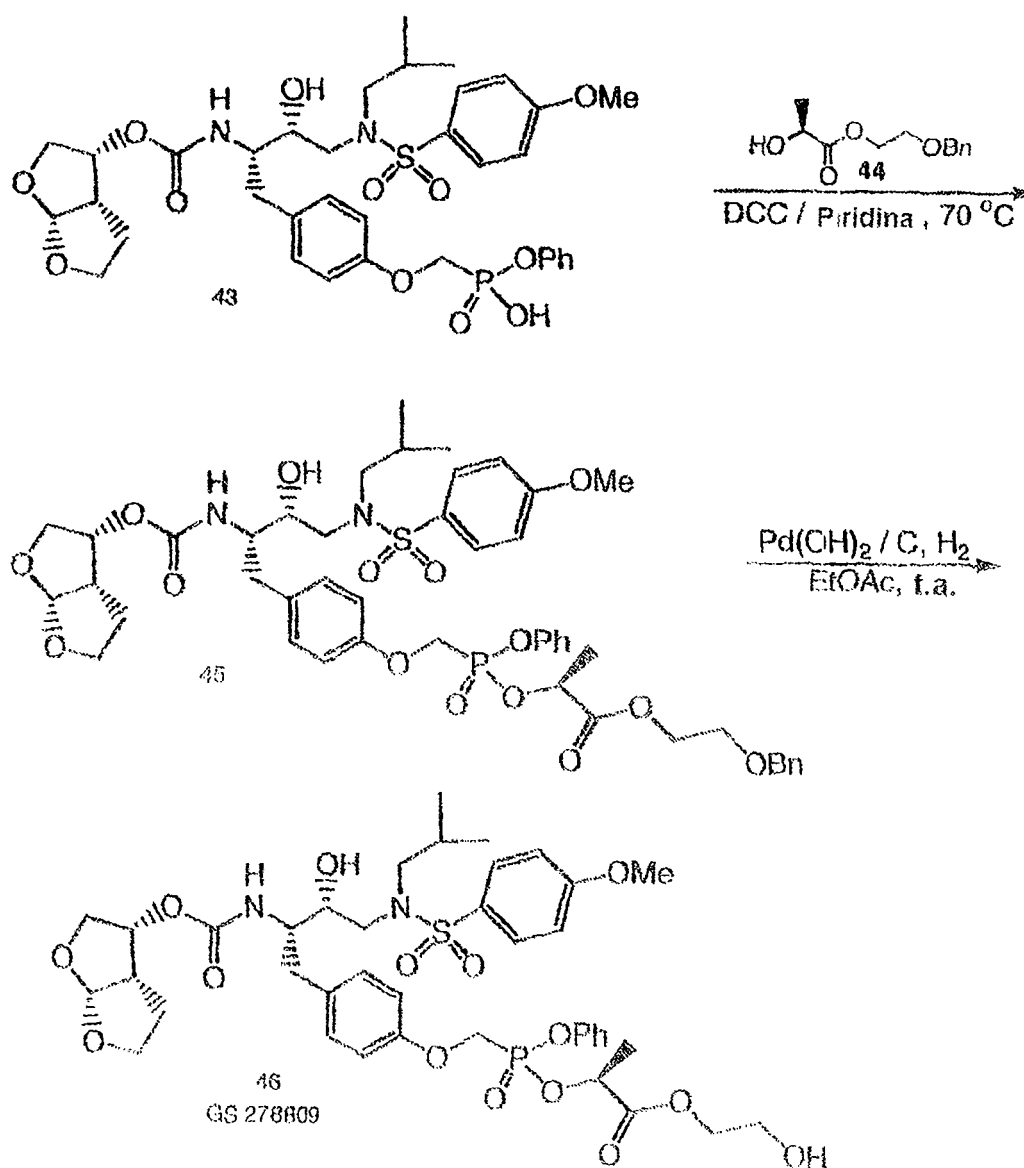


Esquema 8









Ejemplo 21

Ácido fosfónico 22: A una solución de dibencilfosfonato 6 (5,00 g, 6,39 mmol) en EtOH (100 mL) se le agregó Pd/C al 10% (1,4 g). La suspensión se agitó bajo una atmósfera de H_2 (balón) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró y se secó bajo vacío para dar el ácido fosfónico (3,66 g, 95%) como un sólido blanco.

Ejemplo 22

Difenilfosfonato 23: Una solución del 22 (3,65 g, 6,06 mmol) y fenol (5,70 g, 60,6 mmol) en piridina (30 mL) se calentó hasta 70°C y la 1,3-diciclohexilcarbodiimida (5,00 g, 24,24 mmol) se agregó. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. El EtOAc se agregó y el producto lateral 1,3-diciclohexilurea se filtró completamente. El filtrado se concentró y se disolvió en CH_3CN (20 mL) a 0°C. La mezcla se trató con resina de intercambio de iones DOWEX 50W x 8-4000 y se agitó durante 30 min a 0°C. La resina se filtró completamente y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (3% 2-propanol/ CH_2Cl_2) para dar el difenilfosfonato (2,74 g, 60%) como un sólido blanco.

ES 2 290 485 T3

Ejemplo 23

Ácido monofosfónico 24: A una solución de 23 (2,74 g, 3,63 mmol) en CH_3CN (40 mL) a 0°C , se le agregó NaOH 1N (9,07 mL, 9,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Se agregó resina de intercambio de iones DOWEX 50W x 8-400 y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0°C . La resina se filtró completamente y el filtrado se concentró y se co-evaporó con tolueno. El producto en bruto se trituró con EtOAc/hexano (1/2) para dar el monoácido fosfónico (2,34 g, 95%) como sólido blanco.

Ejemplo 24

Monofosfolactato 25: Una solución de 24 (2,00 g, 2,95 mmol) y etil-(S)-(-)-lactato (1,34 mL, 11,80 mmol) en piridina (20 mL) se calentó hasta 70°C y la 1,3-diciclohexilcarbodiimida (2,43 g, 11,80 mmol) se agregó. La mezcla de la reacción se agitó a 70°C durante 2 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se suspendió en EtOAc y la 1,3-diciclohexilurea se filtró completamente. El producto se dividió entre EtOAc y HCl 0,2 N. La capa de EtOAc se lavó con HCl 0,2 N, H_2O , NaCl saturado, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (3% 2-propanol/ CH_2Cl_2) para dar el monofosfolactato (1,38 g, 60%) como un sólido blanco.

Ejemplo 25

Monofosfolactato 26: Una solución de 25 (0,36 g, 0,38 mmol) en CH_2Cl_2 (0,80 mL) a 0°C se trató con ácido trifluoroacético (0,40 mL). La solución se agitó durante 30 min a 0°C y luego se entibió hasta temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró bajo presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno (2 x), cloroformo (2 x), y se secó bajo vacío para dar la sal de triflato de amonio la cual se disolvió en CH_2Cl_2 (3 mL) y se enfrió hasta 0°C . Se agregó trietilamina (0,27 mL, 1,92 mmol) seguido por el tratamiento de cloruro de bencensulfonilo (84 mg, 0,48 mmol). La solución se agitó durante 30 min a 0°C y luego se entibió hasta temperatura ambiente durante 30 min. El producto se dividió entre CH_2Cl_2 y HCl 0,2 N. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (3% 2-propanol/ CH_2Cl_2) para dar el monofosfolactato (0,33 g, 85%, GS 192779, 1:1 mezcla diaestereomérica) como un sólido blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,78 (dd, 2H), 7,59 (m, 3H), 7,38-7,18 (m, 7H), 6,93 (dd, 2H), 5,66 (m, 1H), 5,18-4,93 (m, 3H), 4,56-4,4 (m, 2H), 4,2 (m, 2H), 4,1-3,7 (m, 6H), 3,17 (m, 1H), 3,02-2,8 (m, 6H), 1,84 (m, 1H), 1,82-1,5 (m, 5H), 1,27 (m, 3H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 17,4, 15,3.

Ejemplo 26

Monofosfolactato 27: Una solución de 25 (0,50 g, 0,64 mmol) en CH_2Cl_2 (1,0 mL) a 0°C se trató con ácido trifluoroacético (0,5 mL). La solución se agitó durante 30 min a 0°C y luego se entibió hasta temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró bajo presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno (2 x), cloroformo (2 x), y se secó bajo vacío para dar la sal de triflato de amonio la cual se disolvió en CH_2Cl_2 (4 mL) y se enfrió hasta 0°C . La trietilamina (0,36 mL, 2,56 mmol) se agregó seguido por el tratamiento de 4-fluorocloruro de bencensulfonilo (0,13 g, 0,64 mmol). La solución se agitó durante 30 min a 0°C y luego se entibió hasta temperatura ambiente durante 30 min. El producto se dividió entre CH_2Cl_2 y HCl 0,2 N. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (3% 2-propanol/ CH_2Cl_2) para dar el monofosfolactato (0,44 g, 81%, GS 192776, 3/2 mezcla diaestereomérica) como un sólido blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,80 (m, 2H), 7,38-7,15 (m, 9H), 6,92 (m, 2H), 5,66 (m, 1H), 5,2-4,9 (m, 3H), 4,57-4,4 (m, 2H), 4,2 (m, 2H), 4,1-3,7 (m, 6H), 3,6 (amplio, s, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,02-2,75 (m, 6H), 1,85 (m, 1H), 1,7-1,5 (m, 5H), 1,26 (m, 3H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 17,3, 15,2.

Ejemplo 27

Monofosfolactato 28: Una solución de 25 (0,50 g, 0,64 mmol) en CH_2Cl_2 (1,0 mL) a 0°C se trató con ácido trifluoroacético (0,5 mL). La solución se agitó durante 30 min a 0°C y luego se entibió hasta temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró bajo presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno (2 x), cloroformo (2 x), y se secó bajo vacío para dar la sal de triflato de amonio la cual se disolvió en CH_2Cl_2 (3 mL) y se enfrió hasta 0°C . La trietilamina (0,45 mL; 3,20 mmol) se agregó, seguida por el tratamiento de la sal de cloruro de hidrógeno de cloruro de 3-piridinilsulfonilo (0,14 g, 0,65 mmol). La solución se agitó durante 30 min a 0°C y luego se entibió hasta temperatura ambiente durante 30 min. El producto se dividió entre CH_2Cl_2 y H_2O . La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (4% 2-propanol/ CH_2Cl_2) para dar el monofosfolactato (0,41 g, 79%, GS 273806, 1:1 mezcla diaestereomérica) como un sólido blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ 9,0 (s, 1H), 8,83 (dd, 1H), 8,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,38-7,15 (m, 7H), 6,92 (m, 2H), 5,66 (m, 1H), 5,18-4,95 (m, 3H), 4,6-4,41 (m, 2H), 4,2 (m, 2H), 4,0 (m, 1H), 3,95-3,76 (m, 6H), 3,23-2,8 (m, 7H), 1,88 (m, 1H), 1,7-1,5 (m, 5H), 1,26 (m, 3H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,83 (d, J = 6,6 Hz, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 17,3, 15,3.

Ejemplo 28

Monofosfolactato 29: Una solución del compuesto 28 (0,82 g, 1,00 mmol) en CH_2Cl_2 (8 mL) a 0°C se trató con mCPBA (1,25 eq). La solución se agitó durante 1 h a 0°C y luego se entibió hasta temperatura ambiente durante 6 horas adicionales. La mezcla de reacción se dividió entre CH_2Cl_2 y NaHCO_3 saturado. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/ CH_2Cl_2 al 10%) para dar el monofosfolactato (0,59 g, 70%, GS 273851, 1:1 mezcla diaestereomérica) como un sólido blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,63 (dd, 1H), 8,3 (dd, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,38-7,13 (m, 7H), 6,92 (m, 2H), 5,66 (m, 1H), 5,2-5,05 (m, 2H), 4,57-4,4 (m, 2H), 4,2 (m, 2H), 4,0-3,73 (m, 6H), 3,2 (m, 2H), 3,0 (m, 4H), 2,77 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,7-1,49 (m, 5H), 1,26 (m, 3H), 0,91 (m, 6H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 17,3, 15,3.

Ejemplo 29

Monofosfolactato 28: Una solución del compuesto 28 (71 mg, 0,087 mmol) en CHCl_3 (1 mL) se trató con MeOTf (18 mg, 0,11 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se co-evaporó con tolueno (2 x), CHCl_3 (2 x) y se secó bajo vacío para dar el monofosfolactato (81 mg, 95%, GS 273813, 1:1 mezcla diaestereomérica) como un sólido blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ 9,0 (dd, 1H), 8,76 (m, 2H), 8,1 (m, 1H), 7,35-7,1 (m, 7H), 6,89 (m, 2H), 5,64 (m, 1H), 5,25-5,0 (m, 3H), 4,6-4,41 (m, 5H), 4,2 (m, 2H), 3,92-3,72 (m, 6H), 3,28 (m, 2H), 3,04-2,85 (m, 3H), 2,62 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,62-1,5 (m, 5H), 1,25 (m, 3H), 0,97 (m, 6H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 17,4, 15,4.

Ejemplo 30

Dibencilfosfonato 31: Una solución del compuesto 16 (0,15 g, 0,18 mmol) en CHCl_3 (2 mL) se trató con MeOTf (37 mg, 0,23 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se co-evaporó con tolueno (2 x), CHCl_3 (2 x) y se secó bajo vacío dando el dibencilfosfonato (0,17 g, 95%, GS 273812) como un sólido blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ 9,0 (dd, 1H), 8,73 (m, 2H), 8,09 (m, 1H); 7,35 (m, 10H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,61 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 5,2-4,96 (m, 6H), 4,54 (s, 3H), 4,2 (dd, 2H), 3,92-3,69 (m, 6H), 3,3 (m, 2H), 3,04-2,6 (m, 5H), 1,97 (m, 1H), 1,6 (m, 2H), 0,98 (m, 6H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 20,4.

Ejemplo 31

Dibencilfosfonato 32: Una solución del compuesto 16 (0,15 g, 0,18 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) a 0°C se trató con mCPBA (1,25 eq). La solución se agitó durante 1 h a 0°C y luego se entibió hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se dividió entre 2-propanol/ CH_2Cl_2 al 10% y NaHCO_3 saturado. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/ CH_2Cl_2 al 10%) para dar el dibencilfosfonato (0,11 g, 70%, GS 277774) como un sólido blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,64 (m, 1H), 8,27 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (m, 11H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,65 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,22-5,02 (m, 6H), 4,21 (dd, 2H), 3,99-3,65 (m, 6H), 3,2 (m, 2H), 3,03-2,73 (m, 5H), 1,90 (m, 1H), 1,66-1,56 (m, 2H), 0,91 (m, 6H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 20,3.

Ejemplo 32

Ácido fosfónico 33: A una solución de dibencilfosfonato 32 (0,1 g, 0,12 mmol) en MeOH (4 mL) se agregó Pd/C al 10% (20 mg). La suspensión se agitó bajo una atmósfera H_2 (balón) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró y se purificó por CLAR para dar el ácido fosfónico (17 mg, GS 277775) como un sólido blanco: RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,68 (s, 1H), 8,47 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,90 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,58 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,08 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 3,93-3,69 (m, 6H), 3,4-2,9 (m, 7H), 2,5 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,6-1,35 (m, 2H), 0,92 (m, 6H); RMN ^{31}P (CD_3OD) δ 15,8.

Ejemplo 33

Monofosfolactato 34: Una solución de 25 (2,50 g, 3,21 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 mL) a 0°C se trató con ácido trifluoroacético (2,5 mL). La solución se agitó durante 30 min a 0°C y luego se entibió hasta temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró bajo presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno (2 x), cloroformo (2 x), y se secó bajo vacío para dar la sal de triflato de amonio la cual se disolvió en CH_2Cl_2 (30 mL) y se enfrió hasta 0°C . Trietilamina (1,79 mL, 12,84 mmol) se agregó seguido por el tratamiento de cloruro de 4-formilbencensulfonilo (0,72 g, 3,53 mmol) y la solución se agitó a 0°C durante 1 h. El producto se dividió entre CH_2Cl_2 y HCl al 5%. La fase orgánica se lavó con H_2O , NaCl saturado, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/ CH_2Cl_2 al 3%) para dar el monofosfolactato (2,11 g, 77%, GS 278052, 1:1 mezcla diaestereomérica) como un sólido blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,12 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,38-7,15 (m, 7H), 6,94 (m, 2H), 5,67 (m, 1H), 5,18-4,91 (m, 3H), 4,57-4,4 (m, 2H), 4,2 (m, 2H), 4,0-3,69 (m, 6H); 3,57 (amplio, s, 1H), 3,19-2,8 (m, 7H), 1,87 (m, 1H), 1,69-1,48 (m, 5H), 1,25 (m, 3H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 17,3, 15,2.

Ejemplo 34

Monofosfolactato 35: Una solución de 34 (0,60 g, 0,71 mmol) y morfolina (0,31 mL; 3,54 mmol) en EtOAc (8 mL) se trató con HOAc (0,16 mL, 2,83 mmol) y NaBH₃CN (89 mg, 1,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El producto se dividió entre EtOAc y H₂O. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/CH₂Cl₂ al 6%) para dar el monofosfolactato (0,46 g, 70%, GS 278115, 1:1 mezcla diaestereomérica) como un sólido blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38-7,15 (m, 7H), 6,92 (m, 2H), 5,66 (m, 1H), 5,2-5,0 (m, 2H), 4,57-4,4 (m, 2H), 4,2 (m, 2H), 3,97-3,57 (m, 12H), 3,2-2,78 (m, 7H), 2,46 (amplio, s, 4H), 1,87 (m, 1H), 1,64-1,5 (m, 5H), 1,25 (m, 3H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 17,3, 15,3.

Ejemplo 35

Monofosfolactato 37: Una solución de 25 (0,50 g, 0,64 mmol) en CH₂Cl₂ (2,0 mL) a 0°C se trató con ácido trifluoroacético (1 mL). La solución se agitó durante 30 min a 0°C y luego se entibió hasta temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró bajo presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno (2 x), cloroformo (2 x), y se secó bajo vacío para dar la sal de triflato de amonio la cual se disolvió en CH₂Cl₂ (3 mL) y se enfrió hasta 0°C. Trietilamina (0,45 mL, 3,20 mmol) se agregó seguido por el tratamiento de 4-benciloxibencensulfonilo (0,18 g, 0,64 mmol, se preparó de conformidad con Toja, E. y col., Euro. J. Med. Chem 1991, 26, 403). La solución se agitó durante 30 min a 0°C y luego se entibió hasta temperatura ambiente durante 30 min. El producto se dividió entre CH₂Cl₂ y HCl 0,1 N. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/CH₂Cl₂ al 4%) para dar el monofosfolactato (0,51 g, 85%) como un sólido blanco.

Ejemplo 36

Monofosfolactato 38: A una solución de 37 (0,48 g, 0,52 mmol) en EtOH (15 mL) se agregó Pd/C al 10% (0,10 g). La suspensión se agitó bajo una atmósfera H₂ (balón) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/CH₂Cl₂ al 5%) para dar el monofosfolactato (0,38 g, 88%, GS 273838, 1:1 mezcla diaestereomérica) como un sólido blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,86 (dd, 1H), 7,42-7,25 (m, 9H), 6,91 (m, 4H), 5,73 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,42 (m, 1H), 5,18 (m, 2H), 4,76-4,31 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 4,12-3,75 (m, 6H), 3,63 (amplio, s, 1H), 3,13 (m, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,6 (m, 3H), 1,25 (m, 3H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 6,6 Hz, 3H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 17,1, 15,7.

Ejemplo 37

Monofosfolactato 40: Una solución de 25 (0,75 g, 0,96 mmol) en CH₂Cl₂ (2,0 mL) a 0°C se trató con ácido trifluoroacético (1 mL). La solución se agitó durante 30 min a 0°C y luego se entibió hasta temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró bajo presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno (2 x), cloroformo (2 x), y se secó bajo vacío para dar la sal de triflato de amonio la cual se disolvió en CH₂Cl₂ (4 mL) y se enfrió hasta 0°C. Trietilamina (0,67 mL; 4,80 mmol) se agregó seguido por el tratamiento de cloruro de 4-(4'-benciloxicarbonil piperazinil) bencensulfonilo (0,48 g, 1,22 mmol, se preparó de conformidad con Toja, E. y col., *Arzneim. Forsch.* 1994, 44, 501). La solución se agitó a 0°C durante 1 h y luego se entibió hasta temperatura ambiente durante 30 min. El producto se dividió entre 2-propanol/CH₂Cl₂ y HCl 0,1 N. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/CH₂Cl₂ al 3%) para dar el monofosfolactato (0,63 g, 60%) como un sólido blanco.

Ejemplo 38

Monofosfolactato 41: A una solución de 40 (0,62 g, 0,60 mmol) en MeOH (8 mL) y EtOAc (2 mL) se agregó Pd/C al 10% (0,20 g). La suspensión se agitó bajo una atmósfera H₂ (balón) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se trató con 1,2 equivalentes de TFA, se co-evaporó con CHCl₃ y se secó bajo vacío para dar el monofosfolactato (0,55 g, 90%) como un sólido blanco.

Ejemplo 39

Monofosfolactato 42: Una solución de 41 (0,4 g, 0,53 mmol) y formaldehído (0,16 mL, 5,30 mmol) en EtOAc (10 mL) se trató con HOAc (0,30 mL, 5,30 mmol) y NaBH₃CN (0,33 g, 5,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto se dividió entre EtOAc y H₂O. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/CH₂Cl₂ al 6%) para dar el monofosfolactato (97,2 mg, 20%, GS 277937, 1:1 mezcla diaestereomérica) como un sólido blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,38-7,17 (m, 7H), 6,95-6,88 (m, 4H), 5,67 (m, 1H), 5,2-4,96 (m, 2H), 4,57-4,4 (m, 2H), 4,2 (m, 2H), 3,97-3,64 (m, 8H), 3,49-3,37 (m, 4H), 3,05-2,78 (m, 12H), 1,88-1,62 (m, 3H), 1,58 (m, 3H), 1,25 (m, 3H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 17,3, 15,3.

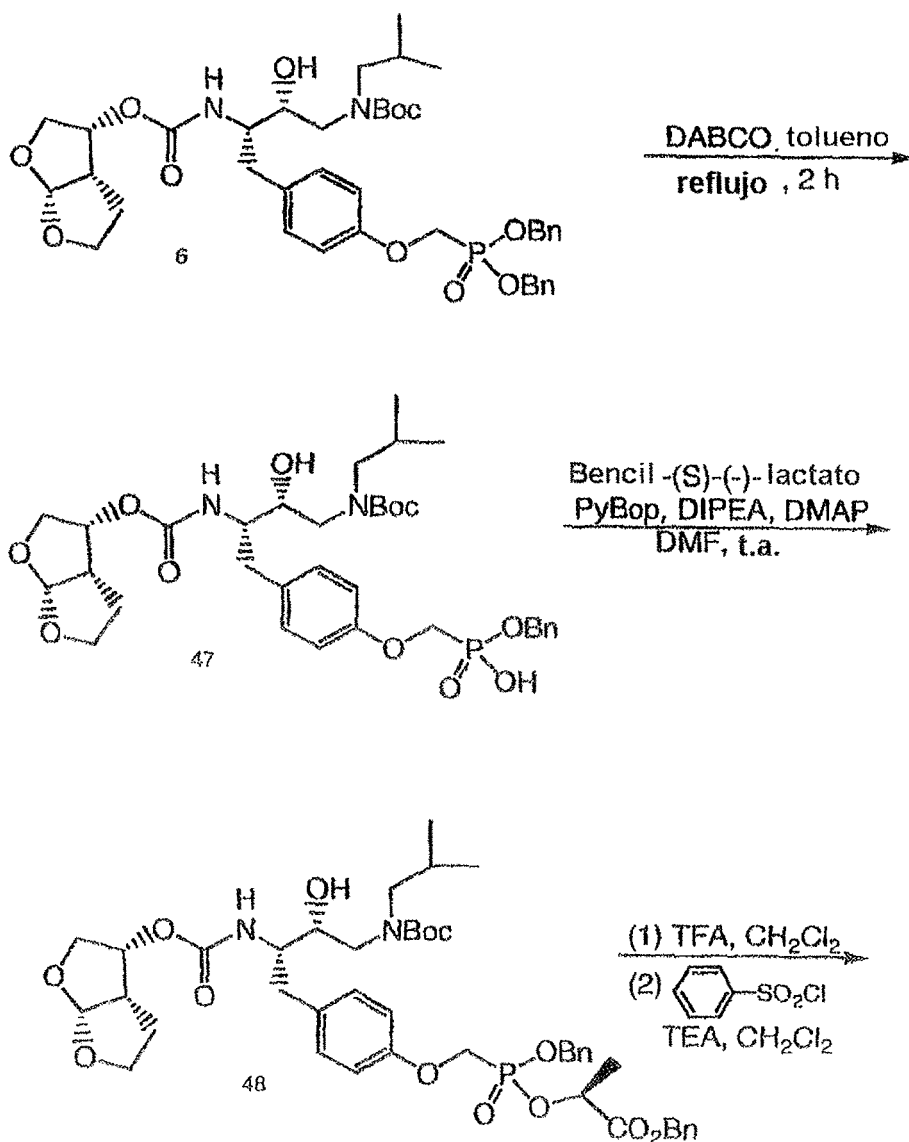
Ejemplo 40

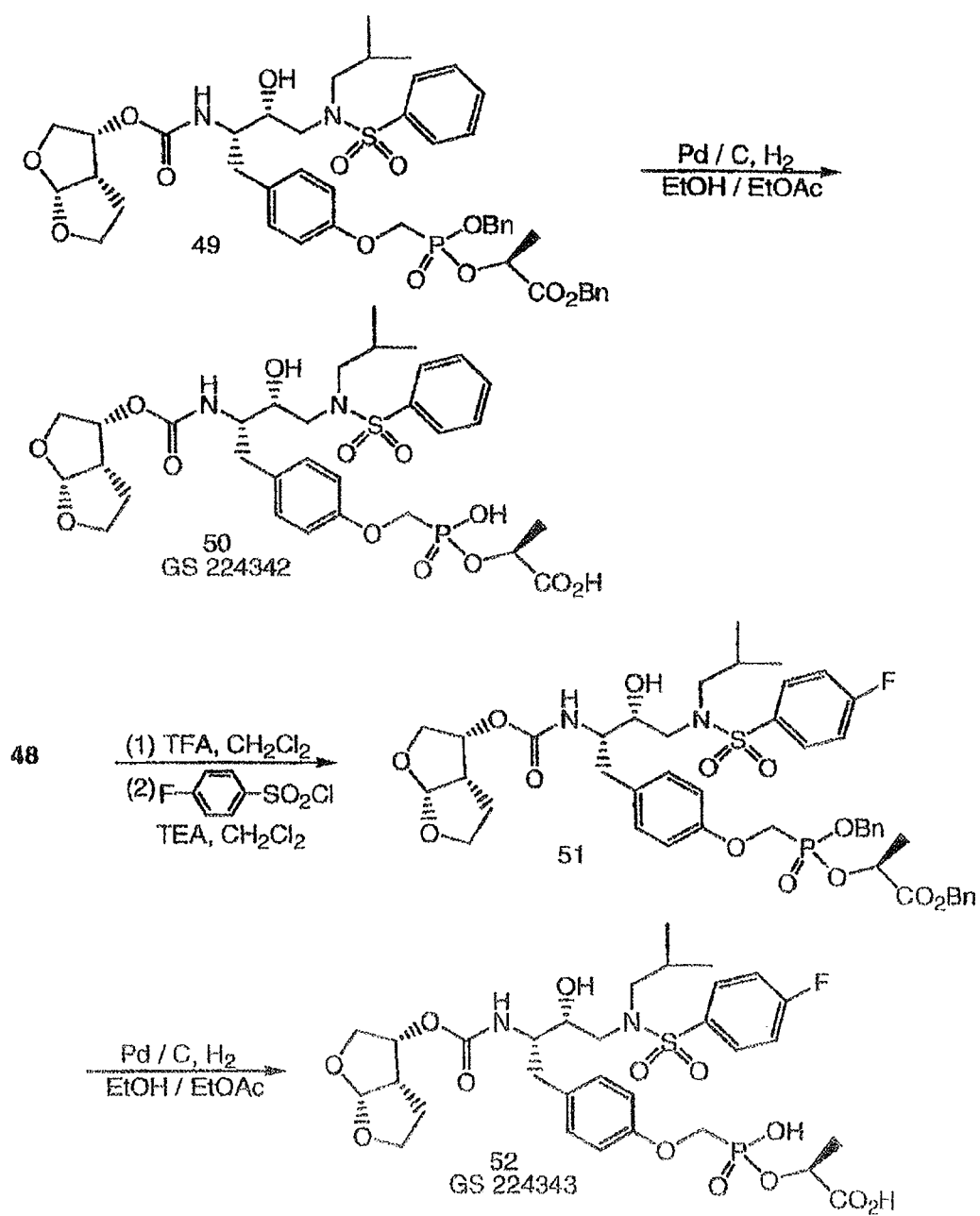
Monofosfolactato 45: Una solución de 43 (0,12 g, 0,16 mmol) y lactato 44 (0,22 g, 1,02 mmol) en piridina (1 mL) se calentó hasta 70°C y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (0,17 g, 0,83 mmol) se agregó. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 4 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se suspendió en EtOAc y 1,3-diciclohexil urea se filtró completamente. El producto se dividió entre EtOAc y HCl 0,2 N. La capa de EtOAc se lavó con HCl 0,2 N, H₂O, NaCl saturado, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/CH₂Cl₂ al 3%) para dar el monofosfolactato (45 mg, 26%) como un sólido blanco.

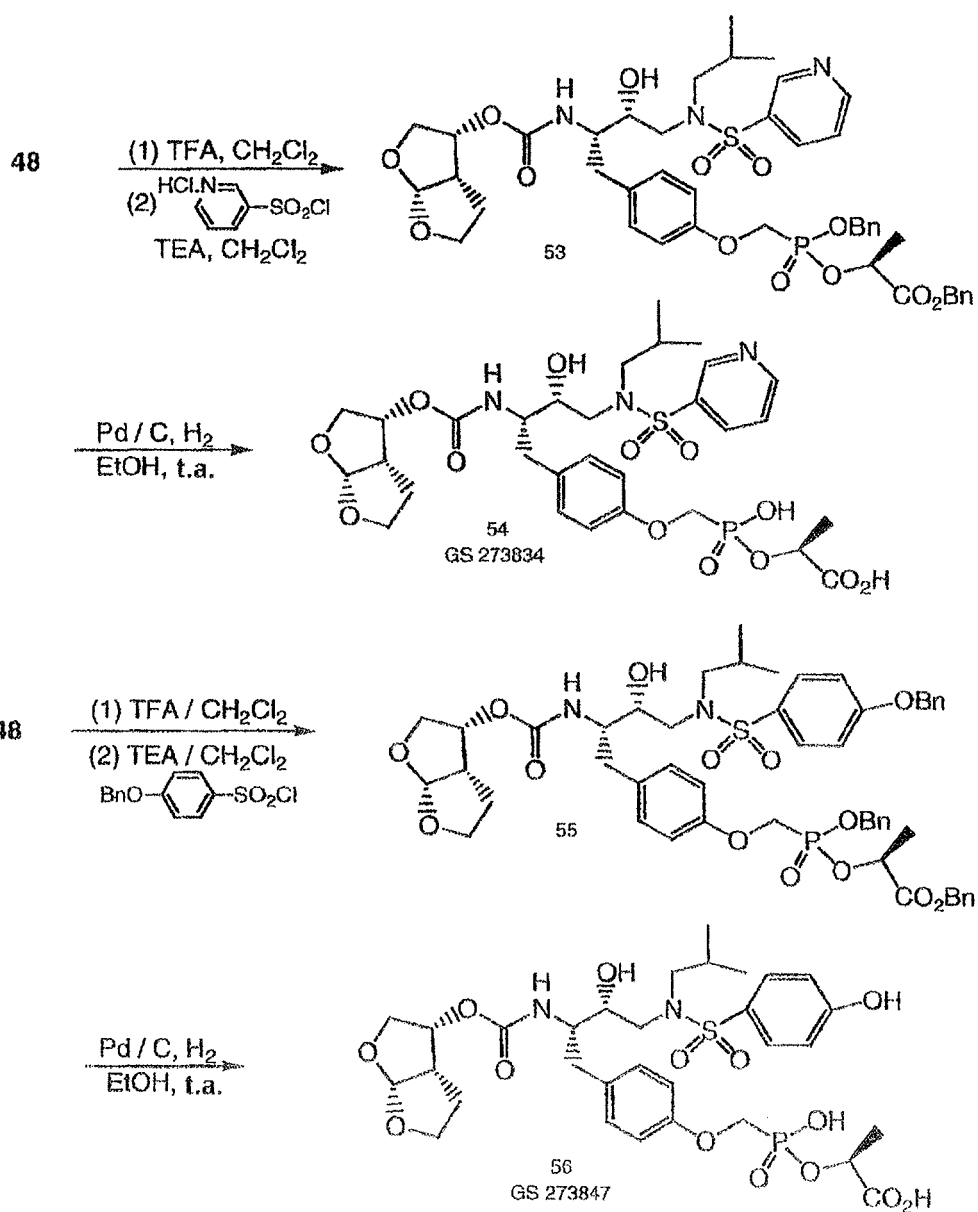
Ejemplo 41

Alcohol 46: A una solución de 45 (40 mg, 0,042 mmol) en EtOAc (2 mL) se agregó Pd(OH)₂/C al 20% (10 mg). La suspensión se agitó bajo una atmósfera H₂ (balón) a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró y el producto se secó bajo vacío para dar el alcohol (33 mg, 90%, GS 278809, 3/2 mezcla diaestereomérica) como un sólido blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,72 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,39-7,15 (m, 7H), 7,02-6,88 (m, 4H), 5,66 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,13-5,02 (m, 2H), 4,54-4,10 (m, 4H), 4,00-3,69 (m, 11H), 3,14 (m, 1H), 3,02-2,77 (m, 6H), 1,85-1,6 (m, 6H), 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,3 Hz, 3H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 17,4, 15,9.

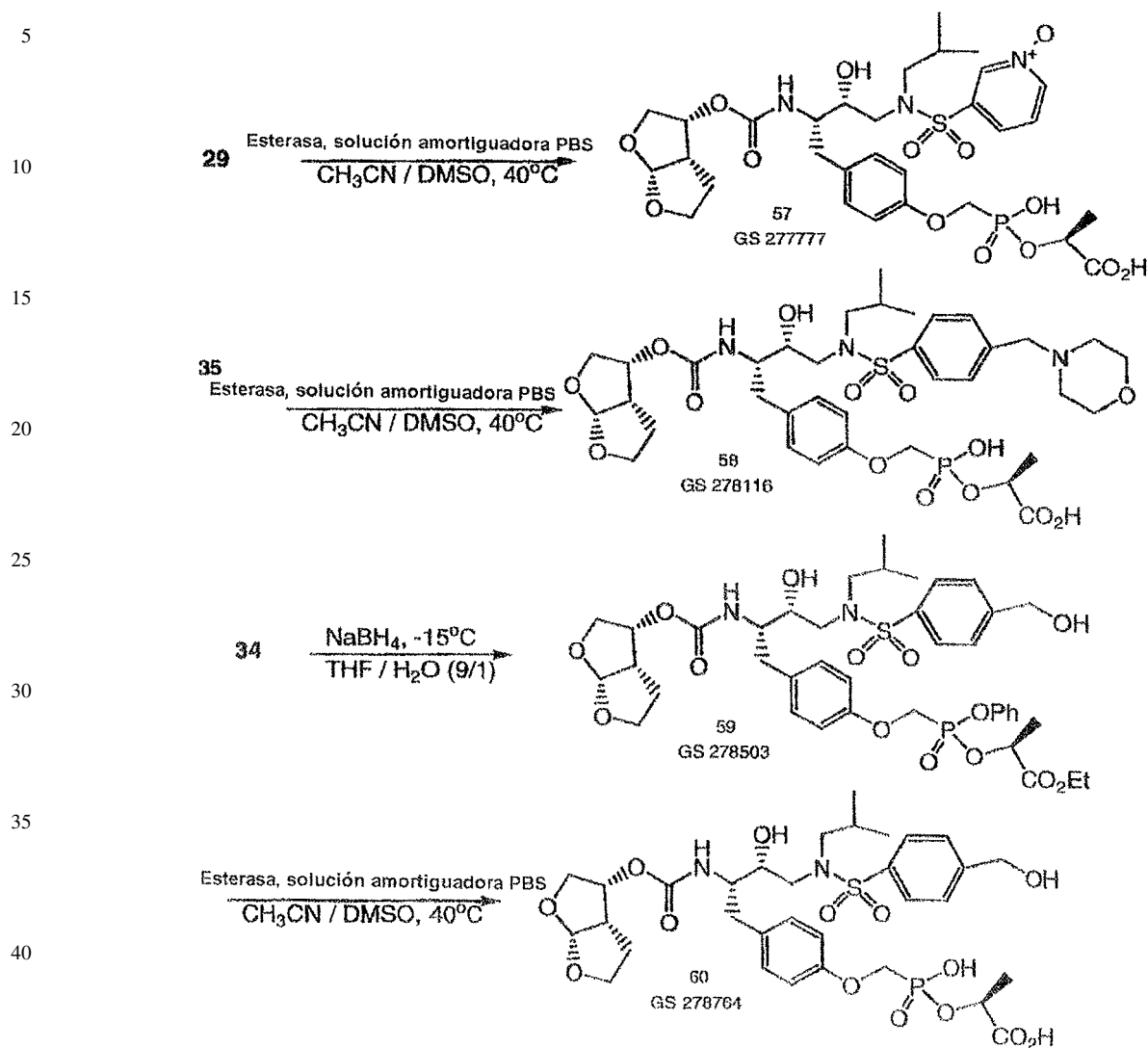
Esquema 12







Esquema 15



Ejemplo 42

Monobencilfosfonato 47: Una solución de 6 (2,00 g, 2,55 mmol) y DABCO (0,29 g, 2,55 mmol) en tolueno (10 mL) se calentó hasta reflujo durante 2 h. el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc y HCl 0,2 N. La capa de EtOAc se lavó con H_2O , NaCl saturado, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El producto en bruto se secó bajo vacío para dar el monobencilfosfonato (1,68 g, 95%) como un sólido blanco.

Ejemplo 43

Monofosfolactato 48: A una solución de 47 (2,5 g, 3,61 mmol) y bencil-(S)-(-)-lactato (0,87 mL, 5,42 mmol) en DMF (12 mL) se agregó PyBop (2,82 g, 5,42 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,51 mL, 14,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y HCl 0,2 N. La capa de EtOAc se lavó con H_2O , NaCl saturado, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/ CH_2Cl_2 al 3%) para dar el monofosfolactato (1,58 g, 51%) como un sólido blanco.

Ejemplo 44

Monofosfolactato 49: Una solución de 48 (0,30 g, 0,35 mmol) en CH_2Cl_2 (0,6 mL) a 0°C se trató con ácido trifluoroacético (0,3 mL). La solución se agitó durante 30 min a 0°C y luego se entibió hasta temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró bajo presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno (2 x), cloroformo (2 x), y se secó bajo vacío para dar la sal de triflato de amonio

ES 2 290 485 T3

la cual se disolvió en CH_2Cl_2 (2 mL) y se enfrió hasta 0°C . Trietilamina (0,20 mL, 1,40 mmol) se agregó seguido por el tratamiento de cloruro de bencensulfonilo (62 mg, 0,35 mmol). La solución se agitó a 0°C durante 30 min y luego se entibió hasta temperatura ambiente durante 30 min. El producto se dividió entre CH_2Cl_2 y HCl 0,1 N. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/ CH_2Cl_2 al 3%) para dar el monofosfolactato (0,17 g, 53%) como un sólido blanco.

Ejemplo 45

Metabolito X 50: A una solución de 49 (80 mg, 0,09 mmol) en EtOH (6 mL) y EtOAc (2 mL) se agregó Pd/C al 10% (20 mg). La suspensión se agitó bajo una atmósfera H_2 (balón) a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró, se co-evaporó con CHCl_3 y se secó bajo vacío para dar el metabolito X (61 mg, 95%, GS 224342) como un sólido blanco: RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,83 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,56-7,58 (m, 3H), 7,18 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,59 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,0 (m, 1H), 4,27 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 3,95-3,68 (m, 6H), 3,45 (dd, 1H), 3,18-2,84 (m, 6H), 2,50 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,6-1,38 (m, 5H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3H); RMN ^{31}P (CD_3OD), δ 18,0.

Ejemplo 46

Monofosfolactato 51: Una solución de 48 (0,28 g, 0,33 mmol) en CH_2Cl_2 (0,6 mL) a 0°C se trató con ácido trifluoroacético (0,3 mL). La solución se agitó durante 30 min a 0°C y luego se entibió hasta temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró bajo presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno (2 x); cloroformo (2 x), y se secó bajo vacío para dar la sal de triflato de amonio la cual se disolvió en CH_2Cl_2 (2 mL) y se enfrió hasta 0°C . Trietilamina (0,18 mL; 1,32 mmol) se agregó seguido por el tratamiento de cloruro de 4-fluorobencensulfonilo (64 mg, 0,33 mmol). La solución se agitó a 0°C durante 30 min y luego se entibió hasta temperatura ambiente durante 30 min. El producto se dividió entre CH_2Cl_2 y 0,1 N HCl. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/ CH_2Cl_2 al 3%) para dar el monofosfolactato (0,16 g, 52%) como un sólido blanco.

Ejemplo 47

Metabolito X 52: A una solución de 51 (80 mg, 0,09 mmol) en EtOH (6 mL) y EtOAc (2 mL) se agregó Pd/C al 10% (20 mg). La suspensión se agitó bajo una atmósfera H_2 (balón) a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró, se co-evaporó con CHCl_3 y se secó bajo vacío para dar el metabolito X (61 mg, 95%, GS 224343) como un sólido blanco: RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,9 (dd, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,18 (dd, 2H), 6,90 (dd, 2H), 5,59 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,0 (m, 1H), 4,28 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 3,95-3,72 (m, 6H), 3,44 (dd, 1H), 3,15-2,85 (m, 6H), 2,5 (m, 1H), 1,55-1,38 (m, 5H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3H); RMN ^{31}P (CD_3OD) δ 18,2.

Ejemplo 48

Monofosfolactato 53: Una solución de 48 (0,20 g, 0,24 mmol) en CH_2Cl_2 (0,6 mL) a 0°C se trató con ácido trifluoroacético (0,3 mL). La solución se agitó durante 30 min a 0°C y luego se entibió hasta temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró bajo presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno (2 x), cloroformo (2 x), y se secó bajo vacío para dar la sal de triflato de amonio la cual se disolvió en CH_2Cl_2 (2 mL) y se enfrió hasta 0°C . Trietilamina (0,16 mL, 1,20 mmol) se agregó seguido por el tratamiento de la sal de cloruro de hidrógeno de cloruro de 3-piridinisulfonilo (50 mg, 0,24 mmol). La solución se agitó a 0°C durante 30 min y luego se entibió hasta temperatura ambiente durante 30 min. El producto se dividió entre CH_2Cl_2 y H_2O . La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/ CH_2Cl_2 al 4%) para dar el monofosfolactato (0,11 g, 53%) como un sólido blanco.

Ejemplo 49

Metabolito X 54: A una solución de 53 (70 mg, 0,09 mmol) en EtOH (5 mL) se agregó Pd/C al 10% (20 mg). La suspensión se agitó bajo una atmósfera H_2 (balón) a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró, se co-evaporó con CHCl_3 y se secó bajo vacío para dar el metabolito X (53 mg, 95%, GS 273834) como un sólido blanco: RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,99 (s, 1H), 8,79 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,9 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,59 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,0 (m, 1H), 4,28 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 3,97-3,70 (m, 6H), 3,44 (dd, 1H), 3,17-2,85 (m, 6H), 2,5 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,65-1,38 (m, 5H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3H); RMN ^{31}P (CD_3OD) δ 17,8.

Ejemplo 50

Monofosfolactato 55: Una solución de 48 (0,15 g, 0,18 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) a 0°C se trató con ácido trifluoroacético (0,5 mL). La solución se agitó durante 30 min a 0°C y luego se entibió hasta temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró bajo presión reducida. El residuo

ES 2 290 485 T3

se co-evaporó con tolueno (2 x), cloroformo (2 x), y se secó bajo vacío para dar la sal de triflato de amonio la cual se disolvió en CH_2Cl_2 (2 mL) y se enfrió hasta 0°C . Trietilamina (0,12 mL, 0,88 mmol) se agregó seguido por el tratamiento de cloruro de 4-benciloxibencensulfonilo (50 mg, 0,18 mmol). La solución se agitó a 0°C durante 30 min y luego se entibió hasta temperatura ambiente durante 30 min. El producto se dividió entre CH_2Cl_2 y HCl 0,1 N. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/ CH_2Cl_2 al 3%) para dar el monofosfolactato (0,11 g, 63%) como un sólido blanco.

Ejemplo 51

Metabolito X 56: A una solución de 55 (70 mg, 0,07 mmol) en EtOH (4 mL) se agregó Pd/C al 10% (20 mg). La suspensión se agitó bajo una atmósfera H_2 (balón) a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró, se co-evaporó con CHCl_3 y se secó bajo vacío para dar el metabolismo X (46 mg, 90%, GS 273847) como un sólido blanco: RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,91 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,91 (m, 4H), 5,59 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,0 (m, 1H), 4,27 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 3,97-3,74 (m, 6H), 3,4 (dd, 1H), 3,17-2,8 (m, 6H), 2,5 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,6-1,38 (m, 5H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3H); RMN ^{31}P (CD_3OD) δ 17,9.

Ejemplo 52

Metabolito X 57: A una suspensión de 29 (40 mg, 0,05 mmol) en CH_3CN (1 mL), DMSO (0,5 mL), y 1,0 M PBS solución amortiguadora (5 mL) se agregó esterasa (200 μL). La suspensión se calentó hasta 40°C durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró, se suspendió en MeOH y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por CLAR para dar el metabolito X (20 mg, 57%, GS 277777) como sólido blanco: RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,68 (s, 1H), 8,47 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,9 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,59 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,0 (m, 1H), 4,23 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 3,97-3,68 (m, 6H), 3,45 (dd, 1H), 3,15-2,87 (m, 6H), 2,46 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,6-1,38 (m, 5H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 3H); RMN ^{31}P (CD_3OD) δ 17,2.

Ejemplo 53

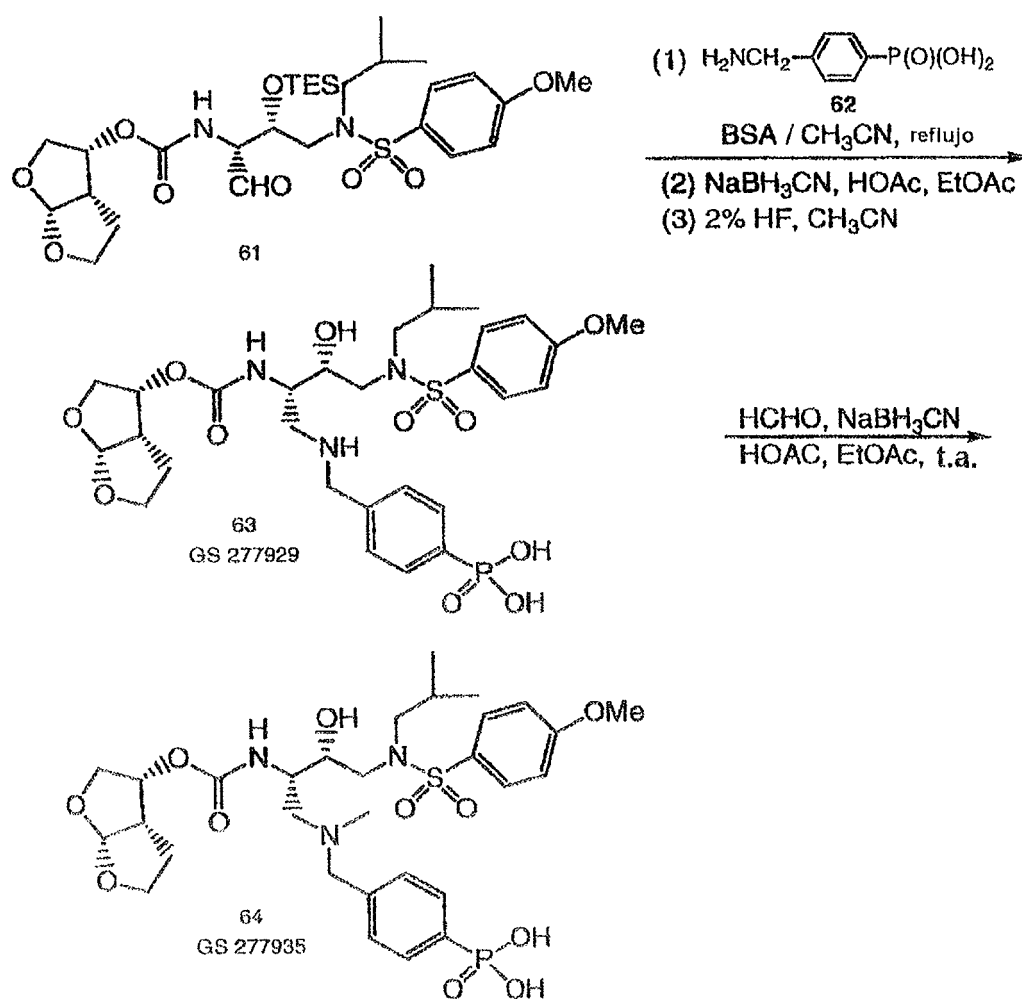
Metabolito X 58: A una suspensión de 35 (60 mg, 0,07 mmol) en CH_3CN (1 mL), DMSO (0,5 mL), y 1,0 M PBS solución amortiguadora (5 mL) se agregó esterasa (400 μL). La suspensión se calentó hasta 40°C durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró, se suspendió en MeOH y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por CLAR para dar el metabolito X (20 mg, 38%, GS 278116) como un sólido blanco: RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,74 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,64 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,0 (m, 2H), 4,41 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,97-3,65 (m, 12H), 3,15-2,9 (m, 8H), 2,75 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,8 (m, 2H), 1,53 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,88 (m, 6H).

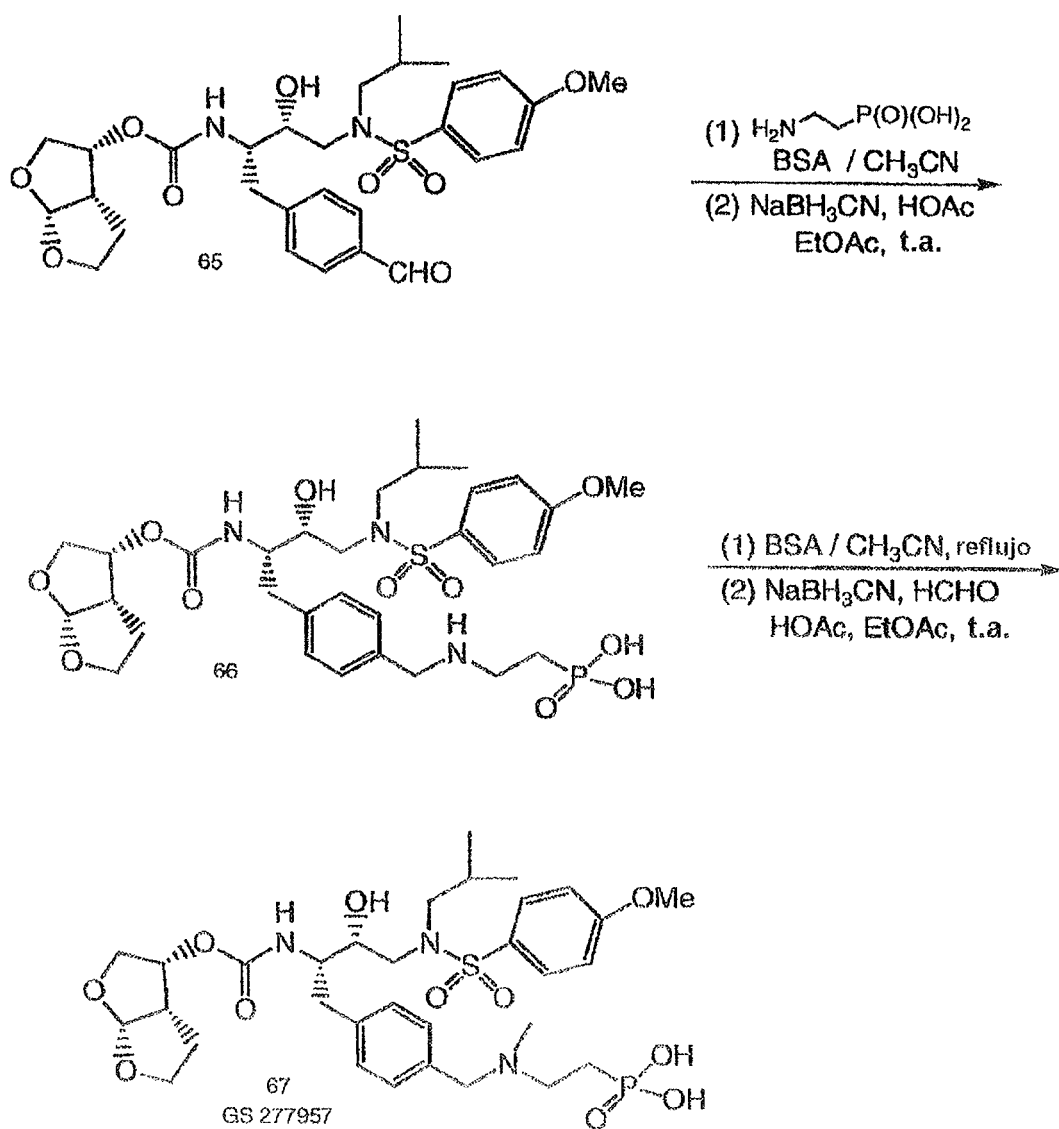
Ejemplo 54

Monofosfolactato 59: Una solución de 34 (2,10 g, 2,48 mmol) en THF (72 mL) y H_2O (8 mL) a -15°C se trató con NaBH_4 (0,24 g, 6,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a -15°C . La reacción se apagó con NaHSO_3 acuoso al 5% y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O , se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/ CH_2Cl_2 al 5%) para dar monofosfolactato (1,89 g, 90%, GS 278053, 1:1 mezcla diaestereomérica) como un sólido blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,64 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,38-7,19 (m, 7H), 6,92 (m, 2H), 5,69 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,15 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,54 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 4,04-3,68 (m, 6H), 3,06-2,62 (m, 7H), 1,8 (m, 3H), 1,62-1,5 (dd, 3H), 1,25 (m, 3H), 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,3 Hz, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 17,4, 15,4.

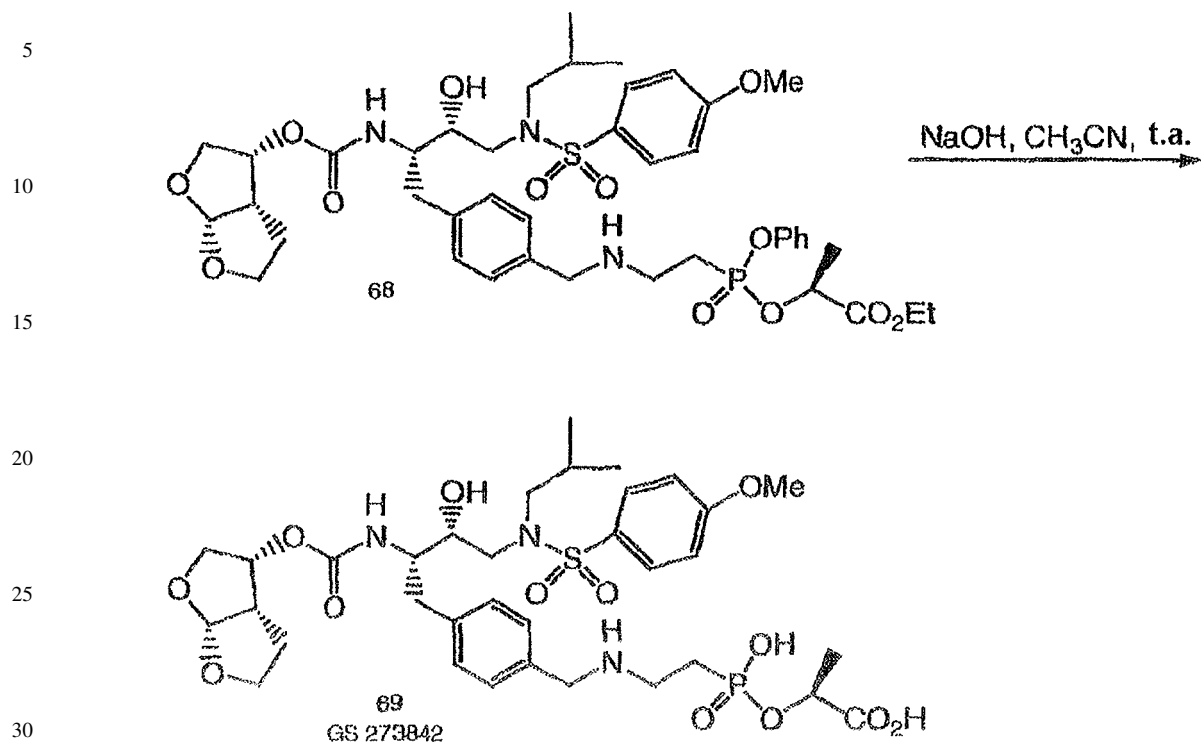
Ejemplo 55

Metabolito X 60: A una suspensión de 59 (70 mg, 0,08 mmol) en CH_3CN (1 mL), y 1,0 M PBS solución amortiguadora (5 mL) se agregó esterasa (600 μL). La suspensión se calentó hasta 40°C durante 36 h. La mezcla de reacción se concentró, se suspendió en MeOH y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por CLAR para dar el metabolito X (22 mg, 36%, GS 278764) como un sólido blanco: RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,78 (dd, 2H), 7,54 (dd, 2H), 7,15 (m, 2H), 6,9 (m, 2H), 5,57 (d, 1H), 5,0 (m, 2H), 4,65 (m, 4H), 4,2 (m, 2H), 3,9-3,53 (m, 6H), 3,06-2,82 (m, 6H), 2,5 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 1,62-1,35 (m, 3H), 0,94 (m, 6H).





Esquema 18



Ejemplo 56

35 Ácido fosfónico 63: Compuesto 62 (0,30 g, 1,12 mmol) se disolvió en CH₃CN (5 ml). N,O-Bis(trimetilsilil)acetamida (BSA, 2,2 mL, 8,96 mmol) se agregó. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 2 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se co-evaporó con tolueno y cloroformo y se secó bajo vacío para dar un aceite espeso el cual se disolvió en EtOAc (4 mL) y se enfrió hasta 0°C. Aldehído 61 (0,20 g, 0,33 mmol), AcOH (0,18 mL, 3,30 mmol), y NaBH₃CN (0,20 g, 3,30 mmol) se agregaron. La mezcla de reacción se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se apagó con H₂O, se agitó durante 30 min, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se disolvió en CH₃CN (13 mL) y HF acuoso al 48% (0,5 mL) se agregó. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró. El producto en bruto se purificó por CLAR para dar el ácido fosfónico (70 mg, 32%, GS 277929) como un sólido blanco: RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,92 (dd, 2H), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,63 (dd, 2H), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,68 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,4 (m, 2H), 4,05-3,89 (m, 8H), 3,75 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,23-3,0 (m, 3H), 2,88-2,7 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 1,8 (m, 2H), 0,92 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 6,3 Hz, 3H); RMN ³¹P (CD₃OD) δ 14,5.

Ejemplo 57

50 Ácido fosfónico 64: Una solución de 63 (50 mg, 0,07 mmol) y formaldehído (60 mg, 0,70 mmol) en EtOAc (2 mL) se trató con HOAc (43 μL, 0,70 mmol) y NaBH₃CN (47 mg, 0,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 26 h. La reacción se apagó con H₂O, se agitó durante 20 min, y se concentró. El producto en bruto se purificó por CLAR para dar el ácido fosfónico (15 mg, 29%, GS 277935) como un sólido blanco: RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,93 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 5,66 (m, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,4 (m, 2H), 4,05-3,89 (m, 8H), 3,75 (m, 2H), 3,09-2,71 (m, 6H), 2,2 (m, 1H), 1,9 (m, 5H), 0,92 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 6,3 Hz, 3H); RMN ³¹P (CD₃OD) δ 14,0.

Ejemplo 58

60 Ácido fosfónico 66: ácido 2-aminoetilfosfónico (2,60 g, 21,66 mmol) se disolvió en CH₃CN (40 ml). N,O-Bis(trimetilsilil)acetamida (BSA, 40 mL) se agregó. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 2 h y se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se co-evaporó con tolueno y cloroformo y se secó bajo vacío para dar un aceite espeso al cual se disolvió en EtOAc (40 mL). Aldehído 65 (1,33 g, 2,25 mmol), AcOH (1,30 mL, 22,5 mmol) y NaBH₃CN (1,42 g, 22,5 mmol) se agregaron. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apagó con H₂O, se agitó durante 1 h, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH y se filtró. El producto en bruto se purificó por CLAR para dar el ácido fosfónico (1,00 g, 63%) como un sólido blanco.

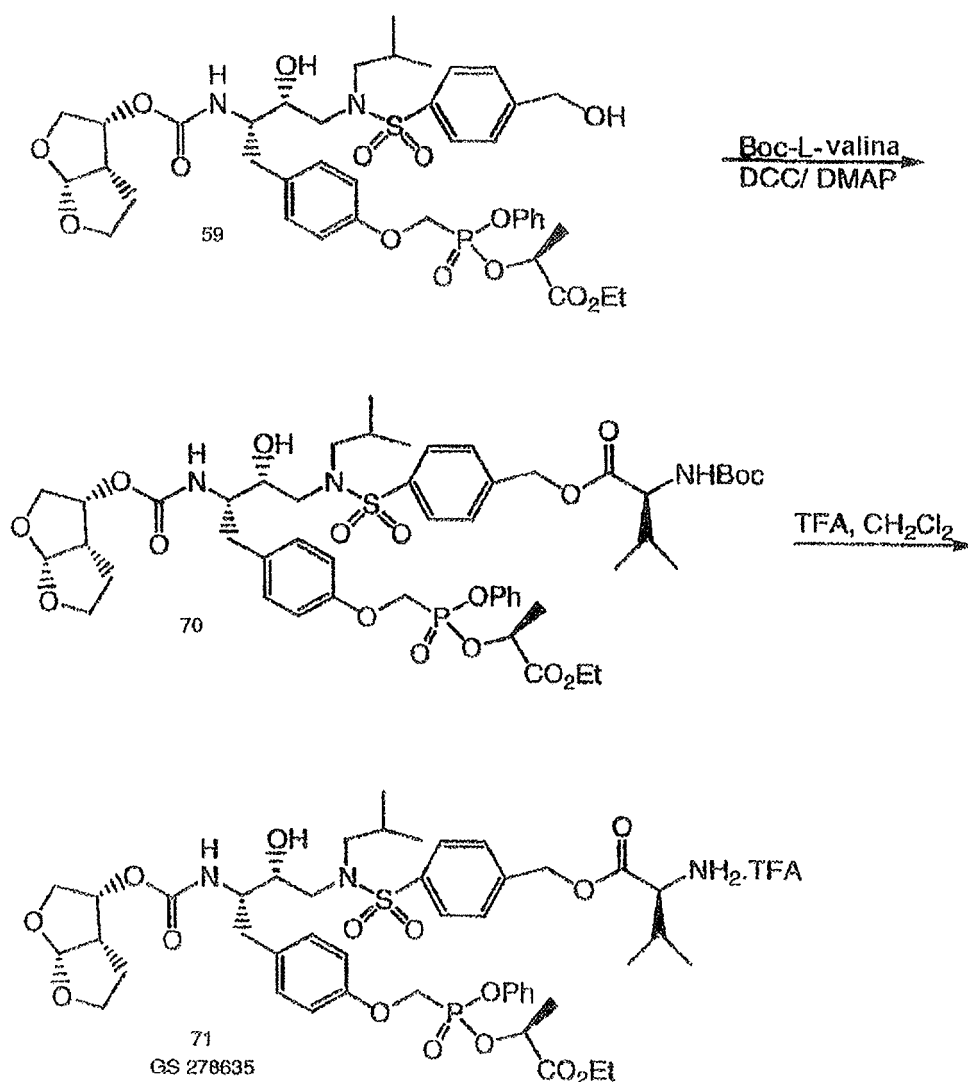
Ejemplo 59

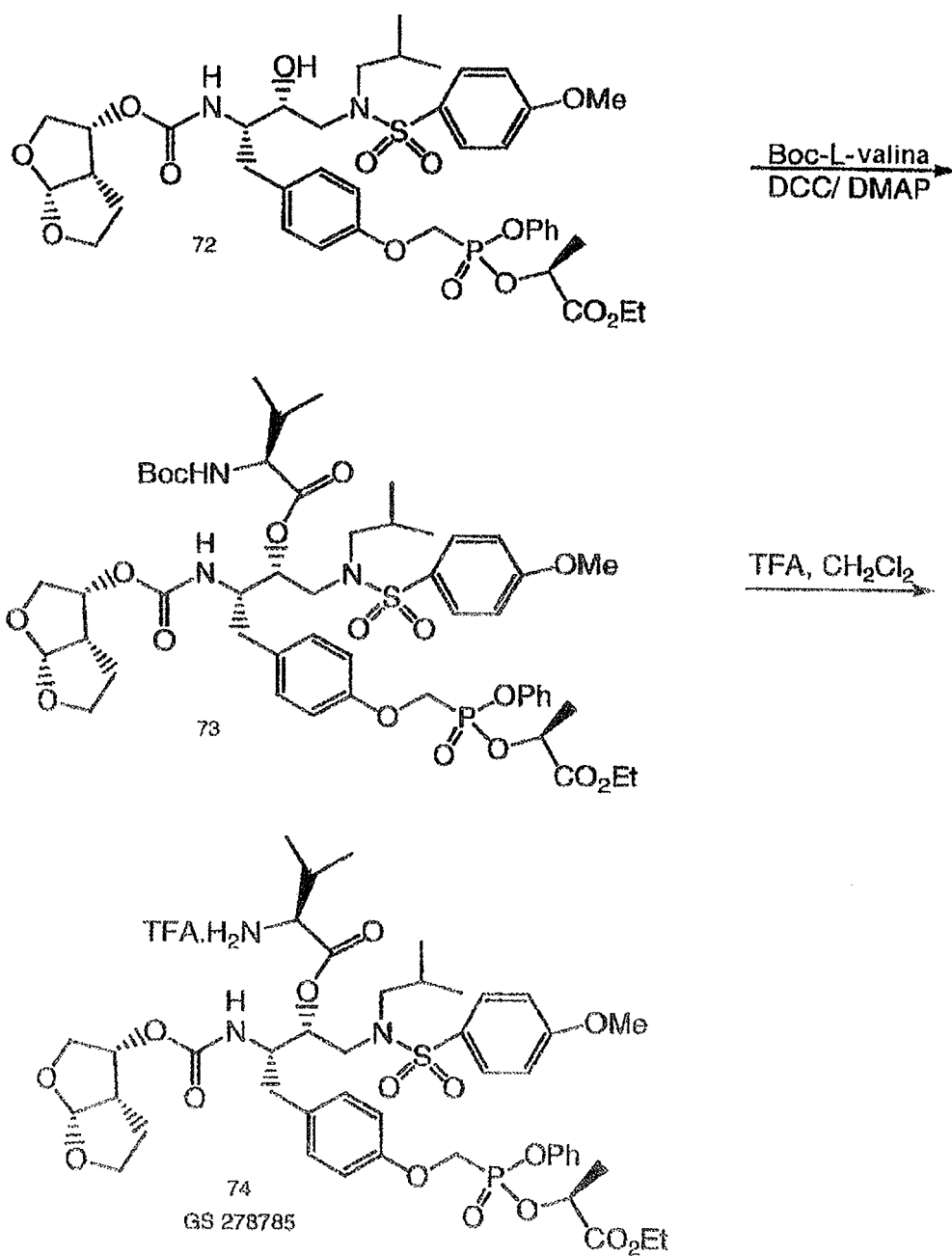
Ácido fósónico 67: Ácido fosfónico 66 (0,13 g, 0,19 mmol) se disolvió en CH₃CN (4 mL). N,O-Bis(trimetilsilil) acetamida (BSA, 0,45 mL, 1,90 mmol) se agregó. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 2 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se co-evaporó con tolueno y cloroformo y se secó bajo vacío para dar un aceite espeso el cual se disolvió en EtOAc (3 mL). Formaldehído (0,15 mL, 1,90 mmol), AcOH (0,11 mL, 1,90 mmol) y NaBH₃CN (63 mg, 1,90 mmol) se agregaron. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apagó con H₂O, se agitó durante 6 h, se filtró, y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH y se filtró. El producto en bruto se purificó por CLAR para dar el ácido fosfónico (40 mg, 30%, GS 277957) como un sólido blanco: RMN ¹H (CD₃OD) 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,4 (m, 4H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,6 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,95-3,65 (m, 9H), 3,5-3,05 (m, 6H), 2,91-2,6 (m, 7H), 2,0 (m, 3H), 1,5 (m, 2H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,3 Hz, 3H); RMN ³¹P (CD₃OD) δ 19,7.

Ejemplo 60

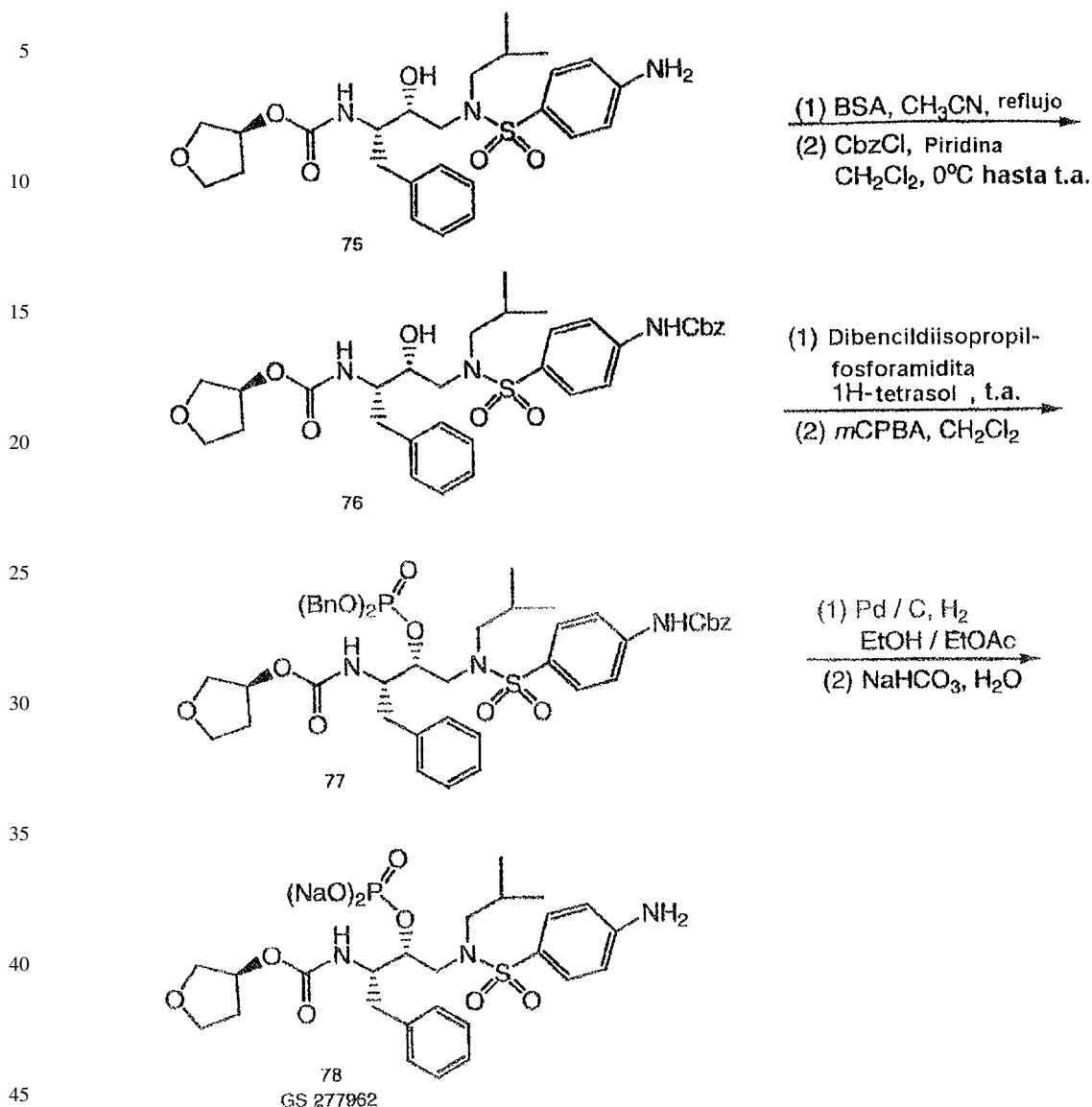
Metabolito X 69: Monofosfolactato 68 (1,4 g, 1,60 mmol) se disolvió en CH₃CN (20 mL) y H₂O (20 mL). NaOH 1,0 N (3,20 mL, 3,20 mmol) se agregó. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y se enfrió hasta 0°C. La mezcla de reacción se hizo ácida a un pH = 1-2 con HCl 2 N (1,6 mL, 3,20 mmol). El solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por CLAR para dar el metabolito X (0,60 g, 49%, GS 273842) como un sólido blanco: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,72 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,33 (m, 4H), 7,09 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,52 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,1 (amplio, s, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,8 (m, 5H), 3,6 (m, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,79 (m, 3H), 2,5 (m, 1H), 2,0 (m, 3H), 1,5-1,3 (m, 5H), 0,85 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,79 (d, J = 6,6 Hz, 3H); RMN ³¹P (DMSO-d₆) δ 21,9.

Esquema 19





Esquema 21



Ejemplo 61

Monofosfolactato 70: Una solución de 59 (1,48 g, 1,74 mmol) y Boc-L-valina (0,38 g, 1,74 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL) a 0°C se trató con 1,3-diciclohexilcarbodiimida (0,45 g, 2,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y luego se entibió hasta temperatura ambiente durante 2 h. El producto se dividió entre CH₂Cl₂ y HCl 0,2 N. La capa orgánica se lavó con H₂O, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/CH₂Cl₂ al 4%) para dar el monofosfolactato (1,65 g, 90%) como un sólido blanco.

Ejemplo 62

Monofosfolactato 71: Una solución de 70 (1,65 g, 1,57 mmol) en CH₂Cl₂ (8 mL) a 0°C se trató con ácido trifluoroacético (4 mL). La solución se agitó durante 30 min a 0°C y luego se entibió hasta temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/CH₂Cl₂ al 10%) para dar el monofosfolactato (1,42 g, 85%, GS 278635, 2/3 mezcla diaestereomérica) como un sólido blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,73 (m, 2H), 7,49 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,4-7,1 (m, 7H), 6,89 (m, 2H), 5,64 (m, 1H), 5,47 (m, 1H), 5,33-5,06 (m, 4H), 4,57-4,41 (m, 2H), 4,2 (m, 2H), 3,96-3,7 (m, 7H), 3,15-2,73 (m, 7H), 2,38 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,63-1,5 (m, 4H), 1,24 (m, 3H), 1,19 (m, 6H), 0,91 (d, 3H), 0,88 (d, 3H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 17,3, 15,4.

ES 2 290 485 T3

Ejemplo 63

Monofosfolactato 73: Una solución de 72 (0,43 g, 0,50 mmol) y Boc-1-valina (0,11 g, 0,50 mmol) en CH_2Cl_2 (6 mL) se trató con 1,3-diciclohexilcarbodiimida (0,13 g, 0,63 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (62 mg, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto se dividió entre CH_2Cl_2 y HCl 0,2 N. La capa orgánica se lavó con H_2O , se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/ CH_2Cl_2 al 2%) para dar el monofosfolactato (0,45 g, 85%) como un sólido blanco.

Ejemplo 64

Monofosfolactato 74: Una solución de 73 (0,44 g, 0,42 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) a 0°C se trató con ácido trifluoroacético (0,5 mL). La solución se agitó durante 30 min a 0°C y luego se entibió hasta temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/ CH_2Cl_2 al 10%) para dar el monofosfolactato (0,40 g, 90%, GS 278785, 1:1 mezcla diaestereomérica) como un sólido blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34-7,2 (m, 7H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,88 (m, 2H), 6,16 (m, 1H), 5,64 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 5,2-5,0 (m, 2H), 4,5 (m, 2H), 4,2 (m, 3H), 4,0-3,4 (m, 9H), 3,3 (m, 1H), 3,0-2,8 (m, 5H), 2,5 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,6-1,5 (m, 5H), 1,25 (m, 3H), 1,15 (m, 6H), 0,82 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,76 (d, J = 6,0 Hz, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 17,3, 15,5.

Ejemplo 65

Cbz Amida 76: Compuesto 75 (0,35 g, 0,69 mmol) se disolvió en CH_3CN (6 mL). N,O-Bis(trimetilsilil) acetamida (BSA, 0,67 mL, 2,76 mmol) se agregó. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 1 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se co-evaporó con tolueno y cloroformo y se secó bajo vacío para dar un aceite espeso el cual se disolvió en CH_2Cl_2 (3 mL) y se enfrió hasta 0°C . Piridina (0,17 mL, 2,07 mmol) y bencil cloroformiato (0,12 mL, 0,83 mmol) se agregaron. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y luego se entibió hasta temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apagó con MeOH (5 mL) y HCl al 10% (20 mL) a 0°C y se agitó durante 1 h. El producto se extrajo con CH_2Cl_2 , se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/ CH_2Cl_2) para dar la amida CBz (0,40 g, 90%) como un sólido blanco.

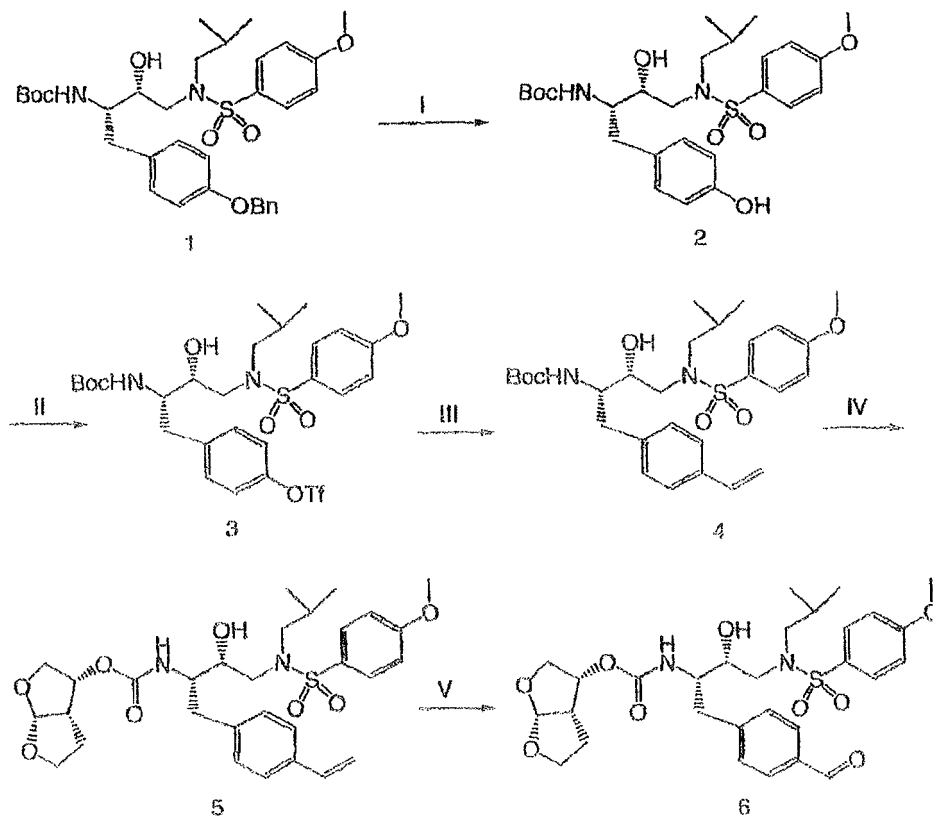
Ejemplo 66

Dibencilfosfonato 77: Una solución de 76 (0,36 g, 0,61 mmol) y 1H-tetrazol (54 mg, 0,92 mmol) en CH_2Cl_2 (8 mL) se trató con dibencildiisopropilfosforamidita (0,32 g, 0,92 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se enfrió hasta 0°C , se trató con mCPBA, se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se vació sobre una mezcla de Na_2SO_3 acuoso y NaHCO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con H_2O , se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/ CH_2Cl_2 al 3%) para dar el dibencilfosfonato (0,42 g, 76%) como un sólido blanco.

Ejemplo 67

Sal de disodio del ácido fosfónico 78: A una solución de 77 (0,18 g, 0,20 mmol) en EtOH (20 mL) y EtOAc (4 mL) se agregó Pd/C al 10% (40 mg). La suspensión se agitó bajo una atmósfera de H_2 (balón) a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró y se secó bajo vacío para dar el ácido fosfónico (0,11 g, 95%) el cual se disolvió en H_2O (4 mL) y se trató con NaHCO_3 (32 mg, 0,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se liofilizó durante la noche para dar la sal de disodio del ácido fosfónico (0,12 g, 99%, GS 277962) como un sólido blanco: RMN ^1H (D_2O) δ 7,55 (dd, 2H), 7,2 (m, 5H), 7,77 (dd, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,78-2,6 (m, 12H), 1,88-1,6 (m, 3H), 0,75 (m, 6H).

Esquema 1



I. $H_2/10\%Pd-C/EtOAc-EtOH$; II. Tf_2NPh/Cs_2CO_3 ;
 III. $Bu_3SnCH=CH_2/PdCl_2(PPh_3)_2/LiCl/DMF/90\text{ }^\circ C$;
 IV. a. TFA/CH_2Cl_2 ; b. Bisfurancarboxato- t - $Pr_2NEt/DMAP$;
 V. $NaIO_4/OsO_4/EtOAc-H_2O$

Ejemplo 1

Compuesto 1 se preparó por los procedimientos de los Ejemplos en el presente documento.

Ejemplo 2

Compuesto 2: A una solución del compuesto 1 (47,3 g) en $EtOH/EtOAc$ (1000 mL/500 mL) se agregó $Pd-C$ al 10% (5 g). La mezcla se hidrogenó durante 19 horas. Se agregó Celite y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con acetato de etilo. La concentración dio el compuesto 2 (42,1 g).

Ejemplo 3

Compuesto 3: A una solución del compuesto 2 (42,3 g, 81 mmol) en CH_2Cl_2 (833 mL) se agregó N -feniltrifluorometanosulfonimida (31,8 g, 89 mmol), seguido por carbonato de cesio (28,9 g, 89 mmol). La mezcla se agitó durante 24 horas. El solvente se removió bajo presión reducida, y acetato de etilo se agregó. La mezcla de reacción se lavó con agua (3x) y salmuera (1x), y se secó sobre $MgSO_4$. La purificación por cromatografía de columna instantánea ($CH_2Cl_2/EtOAc = 13/1$) dio el compuesto 3 (49,5 g) como un polvo blanco.

Ejemplo 4

Compuesto 4: A una solución del compuesto 3 (25,2, 38,5 mmol) en DMF (240 mL) se agregó cloruro de litio (11,45 g, 270 mmol), seguido por diclorobis (trifenilfosfina)paladio(II) (540 mg, 0,77 mmol). La mezcla se agitó durante 3 minutos bajo alto vacío y se recargó con nitrógeno. A la solución anterior se agregó tributilvinilestano (11,25 mL). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 6 horas y se enfrió hasta 25°C. Se agregó agua a la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica combinada se lavó con agua (6x) y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. La concentración dio un aceite. El aceite se diluyó con diclorometano (40 mL), agua (0,693 mL, 38,5 mmol) y DBU (5,76 mL, 38,5 mmol) se agregaron. La mezcla se agitó durante 5 minutos, y se sometió a cromatografía de columna instantánea (hexanos/EtOAc = 2,5/1). El compuesto 4 se obtuvo como sólido blanco (18,4 g).

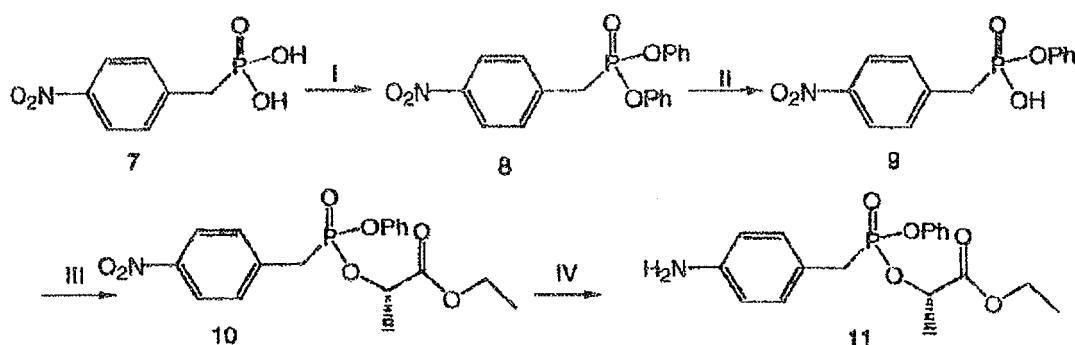
Ejemplo 5

Compuesto 5: A una solución del compuesto 4 (18,4 g, 34,5 mmol) en CH₂Cl₂ (70 mL) a 0°C se agregó ácido trifluoroacético (35 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 hrs, y los solventes se evaporaron bajo presión reducida. La mezcla de reacción se apagó con solución de carbonato de sodio saturado, y se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica combinada se lavó con solución de carbonato de sodio saturado (1x), agua (2x), y salmuera (1x), y se secó sobre MgSO₄. La concentración dio un sólido. A una solución del sólido anterior en acetonitrilo (220 mL) a 0°C se agregó bisfurancarboxonato (10,09 g, 34,2 mmol), seguido por di-isopropiletilamina (12,0 mL, 69,1 mmol) y DMAP (843 mg, 6,9 mmol). La mezcla se entibió hasta 25°C y se agitó durante 12 horas. Los solventes se removieron bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (2x), ácido clorhídrico al 5% (2x), agua (2x), hidróxido de sodio 1N (2x), agua (2x), y salmuera (1x), y se secó sobre MgSO₄. La purificación por cromatografía de columna instantánea (hexanos/EtOAc = 1/1) dio el compuesto 5 (13,5 g).

Ejemplo 6

Compuesto 6: A una solución del compuesto 5 (13,5 g, 23 mmol) en acetato de etilo (135 mL) se agregó agua (135 mL), seguido por tetraóxido de osmio/tercbutanol al 2,5% (17 mL). Peryodato de sodio (11,5 g) se agregó en porciones durante un periodo de 2 minutos. La mezcla se agitó durante 90 minutos, y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con agua (3x) y salmuera (1x), y se secó sobre MgSO₄. La purificación por cromatografía de columna instantánea (hexanos/EtOAc = 1/2) dio el compuesto 6 como polvo blanco (12 g): RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,98 (1H, s), 7,82 (2H, m), 7,75 (2H, m), 7,43 (2H, m), 6,99 (2H, m), 5,64 (1H, m), 5,02 (2H, m), 4,0-3,8 (9H, m), 3,2-2,7 (7H, m), 1,9-1,4 (3H, m), 0,94 (6H, m).

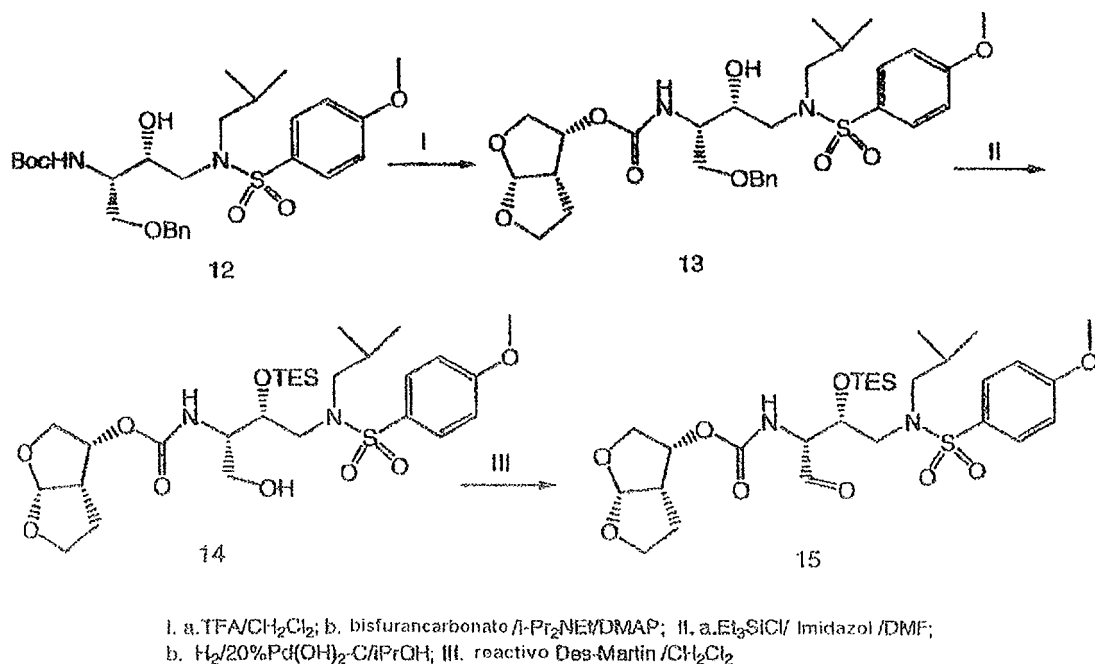
Esquema 2



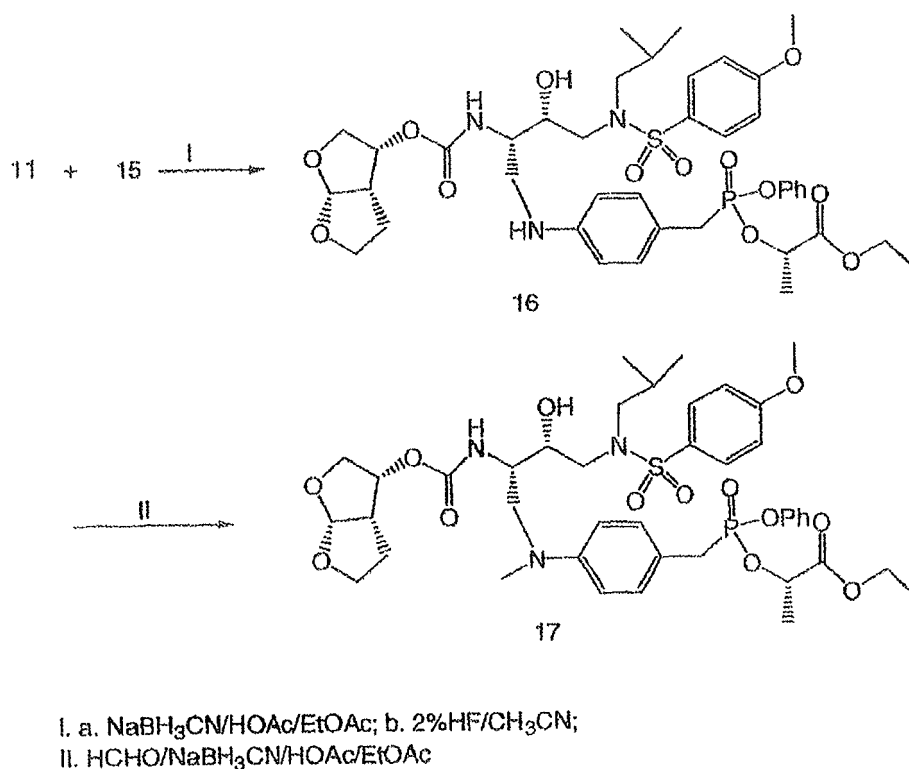
I. a. SOCl₂/tolueno/60 C; b. PhOH/piridina; II. a. NaOH/THF/H₂O; b. HCl;
III. b. SOCl₂/tolueno/60 C; c. etil/lactato/piridina; IV. H₂/10% Pd-C/EtOAc

ES 2 290 485 T3

Esquema 3



Esquema 4



Ejemplo 8

Compuesto 8: A la suspensión del compuesto 7 (15,8 g, 72,5 mmol) en tolueno (140 mL) se agregó DMF (1,9 mL), seguido por cloruro de tionilo (53 mL, 725 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 5 hrs, y se evaporó bajo presión reducida. La mezcla se co-evaporó con tolueno (2x), EtOAc, y CH₂Cl₂ (2x) para proporcionar un sólido marrón. A la solución del sólido marrón en CH₂Cl₂ a 0°C se agregó fenol (27,2 g, 290 mmol), seguido por adición lenta de piridina (35 mL, 435 mmol). La mezcla de reacción se permitió hasta entibiar a 25°C y se agitó durante 14

ES 2 290 485 T3

hrs. Los solventes se removieron bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua (3x) y salmuera (1x), y se secó sobre MgSO_4 . La concentración dio un aceite oscuro, el cual se purificó por cromatografía de columna instantánea (hexanos/EtOAc = 4/1 hasta 1/1) para proporcionar el compuesto 8 (12,5 g).

5 Ejemplo 9

Compuesto 9: A una solución del compuesto 8 (2,21 g, 6 mmol) en THF (30 mL) se agregó 12 mL de una solución NaOH 1,0 N. La mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas, y el THF se removió bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con agua, y se agregó ácido acético (343 mL, 6 mmol). La fase acuosa se lavó con EtOAc (3x), y luego se
10 acidificó con HCl concentrado hasta pH = 1. El acuoso se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada, se lavó con agua (1x) y salmuera (1x), y se secó sobre MgSO_4 . Se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto 9 como un sólido (1,1 g).

Ejemplo 10

15 Compuesto 10: A la suspensión del compuesto 9 (380 mg, 1,3 mmol) en tolueno (2,5 mL) se agregó cloruro de tionilo (1 mL, 13 mmol), seguido por DMF (1 gota). La mezcla se calentó a 60°C durante 2 horas. El solvente y el reactivo se removieron bajo presión reducida. La mezcla se co-evaporó con tolueno (2x) y CH_2Cl_2 , para dar un sólido blanco. A la solución del sólido anterior en CH_2Cl_2 (5 mL) a -20°C se agregó lactato de etilo (294 μL , 2,6
20 mmol), seguido por piridina (420 μL , 5,2 mmol). La mezcla se calentó a 25°C y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un sólido amarillo, el cual se purificó por cromatografía de columna instantánea para generar el compuesto 10 (427 mg).

Ejemplo 11

25 Compuesto 11: A una solución del compuesto 10 (480 mg) en EtOAc (20 mL) se agregó Pd-C al 10% (80 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó durante 6 hrs. La mezcla se agitó con celite durante 5 min., y se filtró a través de una almohadilla de celite. Se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto 11 (460 mg).

30 Ejemplo 12

Compuesto 12 se preparó por los procedimientos de los ejemplos en el presente documento.

Ejemplo 13

35 Compuesto 13: A una solución del compuesto 12 (536 mg, 1,0 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se agregó ácido trifluoroacético (2 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas, y se concentró bajo presión reducida. El líquido se co-evaporó con CH_2Cl_2 (3x) y EtOAc (3x) para dar un sólido marrón. A la solución del sólido marrón anterior en acetonitrilo (6,5 mL) a 0°C se agregó bisfurancarboxato (295 mg, 1,0 mmol), seguido por diisopropiletilamina (350 μL , 2,0 mmol) y
40 DMAP (24 mg). La mezcla se calentó a 25°C, y se agitó durante 12 hrs. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó secuencialmente con agua (2x), 0,5 N HCl (2x), agua (2x), una solución de NaOH 0,5 N (2x), agua (2x), y salmuera (1x), y se secó sobre MgSO_4 . Se purificó por cromatografía de columna instantánea (hexanos/EtOAc = 1/1) proporcionar el compuesto 13 (540 mg).

45 Ejemplo 14

Compuesto 14: A una solución del compuesto 13 (400 mg, 0,67 mmol) en DMF (3 mL) se agregó imidazol (143 mg, 2,10 mmol), seguido por trietilclorosilana (224 μL , 1,34 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua (5x) y salmuera, y se secó sobre MgSO_4 . Se purificó por cromatografía de
50 columna instantánea (hexano/EtOAc = 2/1) para dar un sólido blanco (427 mg). A la solución del sólido anterior en isopropanol (18 mL) se agregó 20% de hidróxido de carbono (II) paladio (120 mg). La mezcla se hidrogenó durante 12 horas. La mezcla se agitó con celite durante 5 min., y se filtró a través de una almohadilla de celite. Se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto 14 (360 mg).

55 Ejemplo 15

Compuesto 15: A una solución del compuesto 14 (101 mg, 0,18 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) se agregó peryodinano Dess-Martin (136 mg, 0,36 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora. Se purificó por cromatografía de columna instantánea (hexanos/EtOAc = 2/1) para dar el compuesto 15 (98 mg).

60 Ejemplo 16

Compuesto 16: A una solución del compuesto 15 (50 mg, 0,08 mmol) en EtOAc (0,5 mL) se agregó el compuesto
65 11 (150 mg, 0,41 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C, se agregó ácido acético (19 μL , 0,32 mmol), seguido por cianoborohidruro de sodio (10 mg, 0,16 mmol). La mezcla se calentó a 25°C, y se agitó durante 14 hrs. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua (3x) y salmuera, y se secó sobre MgSO_4 . La concentración da un aceite. A la solución del aceite anterior en acetonitrilo (2,5 mL) se agregó 48% HF/ CH_3CN (0,1 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos, y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua (3x) y salmuera (1x), y se secó sobre MgSO_4 .

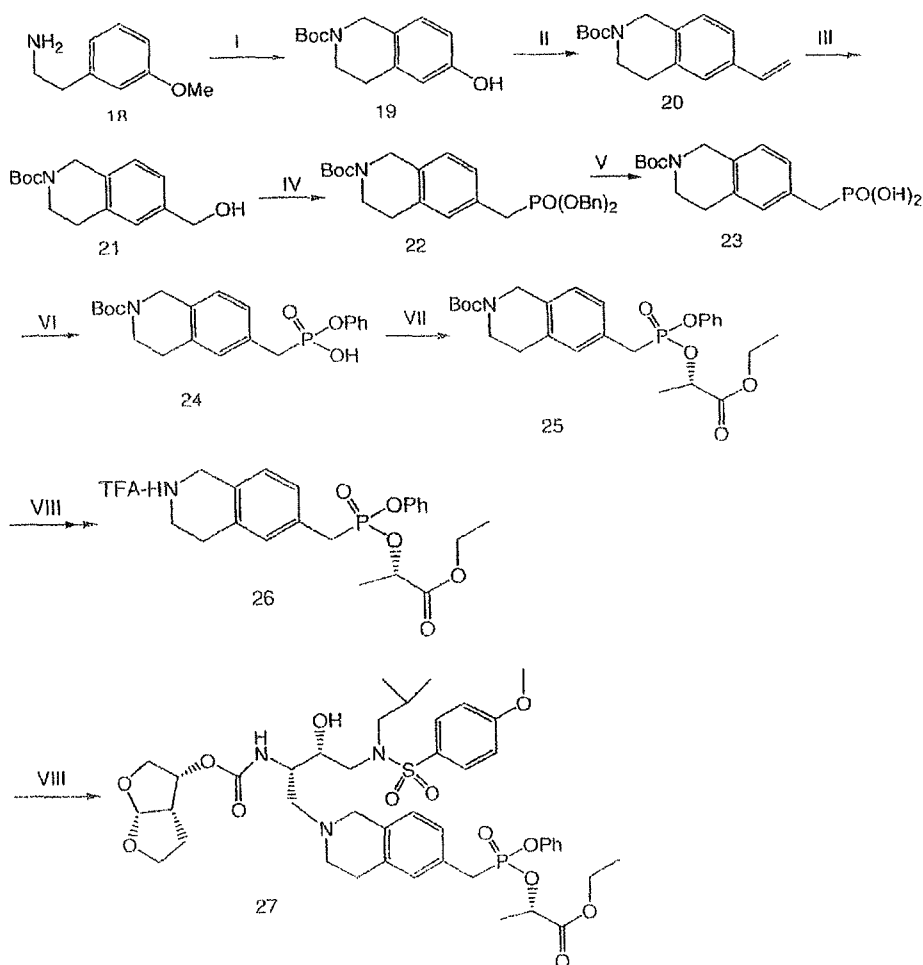
ES 2 290 485 T3

Se purificó por cromatografía de columna instantánea ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrOH} = 100/3$) para dar el compuesto 16 (50 mg): RMN^1H (CDCl_3) δ 7,72 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,15-7,05 (7H, m), 7,30 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 6,64 (2H, m), 5,73 (1H, m), 5,45 (1H, m), 5,13 (1H, m), 4,93 (1H, m), 4,22-3,75 (11H, m), 3,4 (4H, m), 3,35-2,80 (5H, m), 2,1-1,8 (3H, m), 1,40-1,25 (6H, m), 0,94 (6H, m).

Ejemplo 17

Compuesto 17: A una solución del compuesto 16 (30 mg, 0,04 mmol) en EtOAc (0,8 mL) se agregó 37% de formaldehído (26 μL , 0,4 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C , se agregó ácido acético (20 μL , 0,4 mmol), seguido por cianoborohidruro de sodio (22 mg, 0,4 mmol). La mezcla se calentó a 25°C , y se agitó durante 14 hrs. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua (3x) y salmuera, y se secó sobre MgSO_4 . Se purificó por cromatografía de columna instantánea ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrOH} = 100/3$) para dar el compuesto 17 (22 mg): RMN^1H (CDCl_3) δ 7,63 (2H, m), 7,3-6,9 (9H, M), 6,79 (2H, M), 5,68 (1H, M), 5,2 (1H, M), 5,10 (1H, M), 4,95 (1H, m), 4,22 (2H, m), 4,2-3,7 (21H, m), 2,0-1,7 (3H, m), 1,4-1,2 (6H, m), 0,93 (6H, m).

Esquema 5



I. a. $\text{HCHO}/100^\circ\text{C}$; b. $\text{HCl}/100^\circ\text{C}$; c. $\text{HBr}/120^\circ\text{C}$; d. $\text{Boc}_2\text{O}/\text{Na}_2\text{CO}_3$ II. a. $\text{Tf}_2\text{NPh}/\text{Cs}_2\text{CO}_3$; b.

$\text{Bu}_3\text{SnCH}=\text{CH}_2/\text{LiCl}/\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2/90^\circ\text{C}$; III. a. $\text{NaIO}_4/\text{OsO}_4$; b. NaBH_4 ; IV. a. $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$; b. $(\text{BnO})_2\text{POH}/\text{Cs}_2\text{CO}_3$; V. $\text{H}_2/10\%$ Pd-C ; VI. a. PhOH/DCC ; b. NaOH ; C. HCl ; VII. Lactato de etilo/BOP; VIII. $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; VIII. compuesto 15/ $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{HOAc}$.

Ejemplo 18

Compuesto 18: El compuesto 18 se compró en Aldrich.

5 Ejemplo 19

Compuesto 19: Al compuesto 18 (12,25 g, 81,1 mmol) se agregó 37% de formaldehído (6,15 mL, 82,7 mmol) lentamente. La mezcla se calentó a 100°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 25°C, y se diluyó con benceno, y se lavó con agua (2x). Se concentró bajo presión reducida para dar un aceite amarillo. Al aceite de arriba se agregó HCl al 20% (16 mL), y la mezcla se calentó a 100°C durante 12 horas. La mezcla se basificó con 40% de una solución KOH a 0°C, y se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada, se lavó con agua y salmuera, y se sacó sobre MgSO₄ se concentró para dar un aceite. Al aceite se le agregó 48% de HBr (320 mL), y la mezcla se calentó a 120°C durante 3 horas. El agua se removió a 100°C bajo presión reducida para dar un sólido marrón. A la solución del sólido anterior en agua/dioxano (200 mL/200 mL) a 0°C se agregó carbonato de sodio (25,7 g, 243 mmol) lentamente, seguido por di-terc-butil bicarbonato (19,4 g, 89 mmol). La mezcla se calentó a 25°C y se agitó durante 12 horas. El dioxano se removió bajo presión reducida, y el restante se extrajo con EtOAc (3x). La fase orgánica combinada se lavó con agua (3x) y salmuera y se secó sobre MgSO₄. Se purificó por cromatografía de columna instantánea (hexanos/EtOAc = 4/1 hasta 3/1) para dar el compuesto 19 como un sólido blanco (13,6 g).

20 Ejemplo 20

Compuesto 20: A una solución del compuesto 19 (2,49 g, 10 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL) se agregó N-feniltrifluorometanosulfonimida (3,93 g, 11 mmol), seguido por carbonato de cesio (3,58 g, 11 mmol). La mezcla se agitó durante 48 horas. El solvente se removió bajo presión reducida, y se agregó acetato de etilo. La mezcla de reacción se lavó con agua (3x) y salmuera (1x), y se secó sobre MgSO₄. Se purificó por cromatografía de columna instantánea (hexanos/EtOAc = 6/1) para dar un sólido blanco (3,3 g). A la solución del sólido anterior (2,7 g, 7,1 mmol) en DMF (40 mL) se agregó cloruro de litio (2,11 g, 49,7 mmol), seguido por diclorobis (trifenilfosfina)paladio (II) (100 mg, 0,14 mmol). La mezcla se agitó durante 3 minutos bajo alto vacío y volvió a cargar con nitrógeno. A la solución anterior se agregó tributiviniltin (2,07 mL, 7,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 3 horas y se enfrió a 25°C. Se agregó agua a la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica combinada, se lavó con agua (6x) y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. Se concentró para dar un aceite. El aceite se diluyó con CH₂Cl₂ (5 mL), se agregó agua (128 µL, 7,1 mmol) y DBU (1 mL, 7,1 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos, y se sometió a cromatografía de columna instantánea (hexanos/EtOAc = 9/1). El compuesto 20 se obtuvo como un sólido blanco (1,43 g).

35 Ejemplo 21

Compuesto 21: A una solución del compuesto 20 (1,36 g, 5,25 mmol) en acetato de etilo (16 mL) se agregó agua (16 mL), seguido por 2,5% de osmio tetraóxido/tercbutanol (2,63 mL). Se agregó peryodato de sodio (2,44 g) en porciones durante periodos de 2 minutos. La mezcla se agitó durante 45 minutos, y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con agua (3x) y salmuera (1x), y se secó sobre MgSO₄. Se concentró para dar un sólido marrón. A la solución del sólido anterior en metanol (100 mL) a 0°C se agregó borohidruro de sodio. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C, y se apagó con NH₄Cl saturado (40 mL). El metanol se removió bajo presión reducida, y el restante se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. Se purificó por cromatografía de columna instantánea (hexanos/EtOAc = 2/1) para dar el compuesto 21 (1,0 g).

Ejemplo 22

Compuesto 22: A una solución del compuesto 21 (657 mg, 2,57 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) se agregó una solución de tetrabromocarbono (1,276 g, 3,86 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL). A la mezcla anterior se agregó una solución de trifenilfosfina (673 mg, 2,57 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) durante un periodo de 30 minutos. La mezcla se agitó durante 2 horas, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó por cromatografía de columna instantánea (hexanos/EtOAc = 9/1) para dar el intermedio de bromuro (549 mg). A la solución del bromuro anterior (548 mg, 1,69 mmol) en acetonitrilo (4,8 mL) se agregó fosfito de dibencilo (0,48 mL, 2,19 mmol), seguido por carbonato de cesio (828 mg, 2,54 mmol). La mezcla se agitó durante 48 horas, y se diluyó con EtOAc.

La mezcla se lavó con agua (3x) y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. Se purificó por cromatografía de columna instantánea (hexanos/EtOAc = 3/1 hasta 100% EtOAc) para dar el compuesto 22 (863 mg).

60 Ejemplo 23

Compuesto 23: A una solución del compuesto 22 (840 mg) en etanol (80 mL) se agregó paladio en carbono al 10% (200 mg). La mezcla se hidrogenó durante 2 horas. La mezcla se agitó con celite durante 5 min., y se filtró a través de una almohadilla de celite. Se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto 23 (504 mg).

Ejemplo 24

Compuesto 24: A una solución del compuesto 23 (504 mg, 1,54 mmol) en piridina (10,5 mL) se agregó fenol (1,45 g, 15,4 mmol), seguido por DDC (1,26 g, 6,2 mmol). La mezcla se calentó a 65°C durante 3 horas, y la piridina se
 5 removió bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con EtOAc (5 ml), y se filtró y se lavó con EtOAc (2x5 mL). Se concentró para dar un aceite, el cual se purificó por cromatografía de columna instantánea ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{isopropanol} = 100/3$) para dar el intermedio difenilfosfonato (340 mg). A una solución del compuesto anterior (341 mg, 0,71 mmol) en THF (1 mL) se agregó 0,85 mL de una solución NaOH 1,0 N. La mezcla se agitó a 25°C durante 3 horas, y THF
 10 se removió bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con agua, y se lavó con EtOAc (3x), y luego se acidificó con HCl concentrado hasta un pH = 1. El acuoso se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se lavó con agua (1x) y salmuera (1x), y se secó sobre MgSO_4 . Se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto 24 como un sólido (270 mg).

Ejemplo 25

Compuesto 25: A una solución del compuesto 24 (230 mg, 0,57 mmol) en DMF (12 mL) se agregó etil (s)-lactato (130 μL , 1,14 mmol), seguido por diisopropiletilamina (400 μL , 2,28 mmol) y benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino) fosfonio hexafluorofosfato (504 mg, 1,14 mmol). La mezcla se agitó durante 14 horas, se diluyó con EtOAc. La fase
 20 orgánica se lavó con agua (5x) y salmuera (1x), y se secó sobre MgSO_4 . Se purificó por cromatografía de columna instantánea ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{isopropanol} = 100/3$) para dar el compuesto 25 (220 mg).

Ejemplo 26

Compuesto 26: A una solución del compuesto 25 (220 mg) en CH_2Cl_2 (2 mL) se agregó ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla se agitó durante 2 hrs, y se concentró bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó
 25 con una solución de carbonato de sodio saturado, agua, y salmuera, y se secó sobre MgSO_4 . Se concentró para dar el compuesto 26 (170 mg).

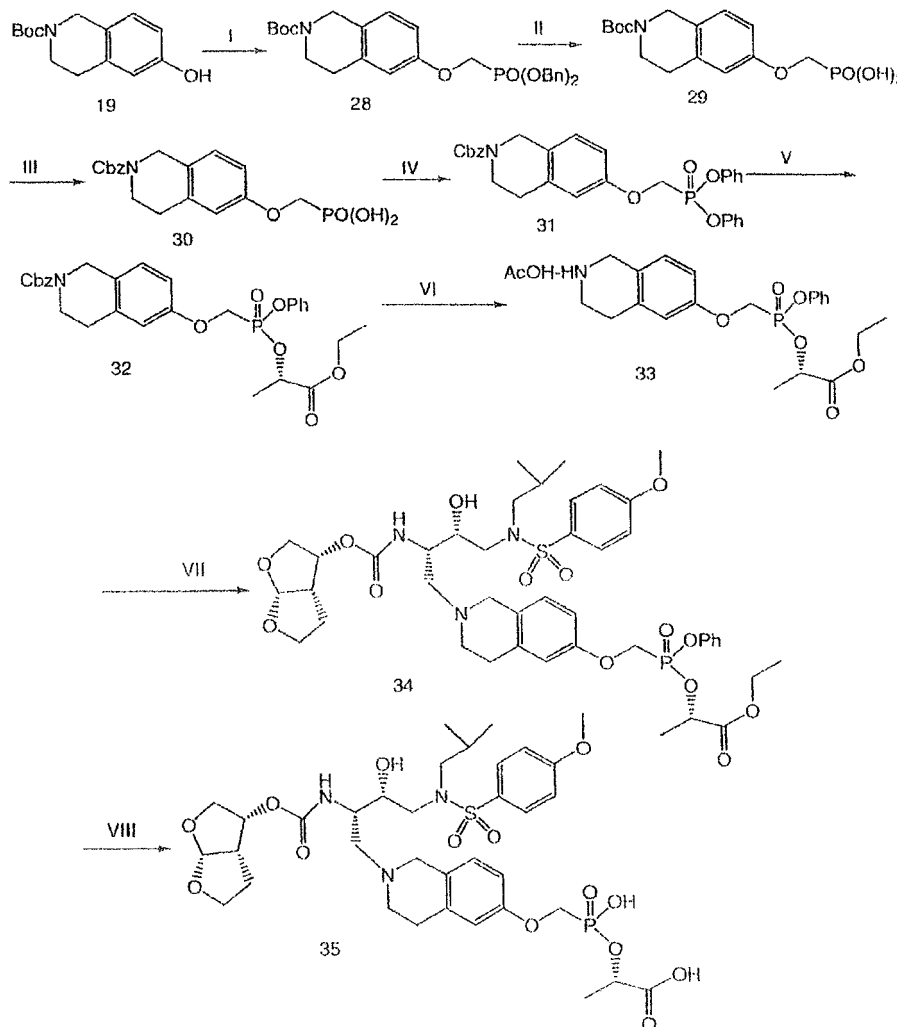
Ejemplo 27

Compuesto 27: A una solución del compuesto 15 (258 mg, 0,42 mmol) en EtAOc (2,6 mL) se agregó el compuesto 26 (170 mg, 0,42 mmol), seguido por ácido acético (75 μL , 1,26 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos, y se
 30 agregó cianoborohidruro de sodio (53 mg, 0,84 mmol). La mezcla se agitó durante 14 hrs. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturado (3x) y salmuera, y se secó sobre MgSO_4 . Se purificó por cromatografía de columna instantánea ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrOH} = 100/4$ hasta 100/6) para dar el intermedio (440 mg). A la solución del compuesto anterior (440 mg) en acetonitrilo (10 mL) se agregó 48% de HF/ CH_3CN (0,4 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas, y el acetonitrilo se removió bajo presión reducida. El restante se diluyó con EtOAc,
 35 y se lavó con agua (3x) y salmuera (1x), y se secó sobre MgSO_4 . Se purificó por cromatografía de columna instantánea ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrOH} = 100/5$) para dar el compuesto 27 (120 mg): RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,70 (2 H, m), 7,27 (2 H, m), 7,15 (5 H, m), 6,95 (3 H, m), 5,73 (1 H, m), 5,6-5,4 (1 H, m), 5,16 (1 H, m), 4,96 (1 H, m), 4,22-3,60 (13 H, m), 3,42 (2 H, m), 3,4-2,6 (11H, m), 2,1-3,8 (3 H, m), 1,39 (3H, m), 1,24 (3 H, m), 0,84 (6H, m).
 40

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 6

Esquema de reacción 6



I. $\text{TfOCH}_2\text{PO}(\text{OBn})_2/\text{Cs}_2\text{CO}_3$ II. $\text{H}_2/10\% \text{ Pd-C}$; III. a. $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; b. CbzCl/NaOH ; IV. a. $\text{SOCl}_2/60^\circ\text{C}$; b. $\text{PhOH}/\text{piridina}$; V. a. NaOH/THF ; b. HCl ; c. $\text{SOCl}_2/60^\circ\text{C}$; d. $\text{Etil(s)Lactato}/\text{piridina}$; VI. $\text{H}_2/10\% \text{ Pd-C}/\text{HOAc}$; VII. a. compuesto 15/ $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{HOAc}$; b. $2\% \text{ HF}/\text{CH}_3\text{CN}$; VIII. esterasa/solución amortiguadora 1.0 PBS / $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DMSO}$.

Ejemplo 28

Compuesto 28: A una solución del compuesto 19 (7,5 g, 30 mmol) en acetonitrilo (420 mL), se agregó dibencil triflato (17,8 g, 42 mmol), seguido por carbonato de cesio (29,4 g, 90 mmol). La mezcla se agitó durante 2.5 horas, y se filtró. El Acetonitrilo se removió bajo presión reducida, y el restante se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con agua (3x) y salmuera, y se secó sobre MgSO_4 . Se purificó por cromatografía de columna instantánea (hexanos/EtOAc = 2/1 hasta 1/1) para dar el compuesto 28 (14,3 g).

ES 2 290 485 T3

Ejemplo 29

Compuesto 29: A una solución del compuesto 28 (14,3 g) en etanol (500 mL) se agregó paladio en carbono al 10% (1,45 g). La mezcla se hidrogenó durante 2 horas. La mezcla se agitó con celite durante 5 min., y se filtró a través de una almohadilla de celite. Se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto 29 (9,1 g).

Ejemplo 30

Compuesto 30: A una solución del compuesto 29 (9,1 g) en CH_2Cl_2 (60 mL) se agregó ácido trifluoroacético (30 mL). La mezcla se agitó durante 4 hrs, y se concentró bajo presión reducida. La mezcla se co-evaporó con CH_2Cl_2 (3x) y tolueno, y se secó bajo alto vacío para dar un sólido blanco. El sólido blanco se diluyó en una solución NaOH 2,0 N (45 mL, 90 mmol), y se enfrió a 0°C. A la solución anterior se agregó lentamente a una solución de cloroformiato de bencilo (6,4 mL, 45 mmol) en tolueno (7 mL). La mezcla se calentó a 25°C, y se agitó durante 6 horas. Se agregó hidróxido de sodio 2,0 N a la solución anterior hasta pH = 11. El acuoso se extrajo con etil éter (3x), y se enfrió a 0°C. A la fase acuosa anterior se agregó a 0°C HCl concentrado hasta pH = 1. El acuoso se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y se secaron sobre MgSO_4 . Se concentró para dar el compuesto 30 (11,3 g) como un sólido blanco.

Ejemplo 31

Compuesto 31: A la suspensión del compuesto 30 (11,3 g, 30 mmol) en tolueno (150 mL) se agregó cloruro de tionilo (13 mL, 180 mmol), seguido por DMF (unas pocas gotas). La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 4,5 hrs, y se evaporó bajo presión reducida. La mezcla se co-evaporó con tolueno (2x) para proporcionar un sólido marrón. A la solución del sólido marrón en CH_2Cl_2 (120 mL) a 0°C se agregó fenol (11,28 g, 120 mmol), seguido por adición lenta de piridina (14,6 mL, 180 mmol). La mezcla de reacción se permitió calentar a 25°C y se agitó durante 14 hrs. Los solventes se removieron bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua (3x) y salmuera (1x), y se secó sobre MgSO_4 . Se concentró para dar un aceite oscuro, el cual se purificó por cromatografía de columna instantánea (hexanos/EtOAc = 3/1 hasta 1/1) para proporcionar el compuesto 31 (9,8 g).

Ejemplo 32

Compuesto 32: A una solución del compuesto 31 (9,8 g, 18,5 mmol) en THF (26 mL) se agregó 20,3 mL de una solución NaOH 1,0 N. La mezcla se agitó a 25°C durante 2,5 horas, y el THF se removió bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con agua, y se lavó con EtOAc (3x). La fase acuosa se enfrió a 0°C, y se acidificó con HCl concentrado hasta pH = 1. El acuoso se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se lavó con agua (1x) y salmuera (1x), y se secó sobre MgSO_4 . Se concentró bajo presión reducida para dar un sólido (8,2 g). A una suspensión del sólido anterior (4,5 g, 10 mmol) en tolueno (50 mL) se agregó cloruro de tionilo (4,4 mL, 60 mmol), seguido por DMF (0,2 mL). La mezcla se calentó a 70°C durante 3,5 horas. El solvente y el reactivo se removieron bajo presión reducida. La mezcla se co-evaporó con tolueno (2x) para dar un sólido blanco. A la solución del sólido anterior en CH_2Cl_2 (40 mL) a 0°C se agregó etil (s)-lactato (2,3 mL, 20 mmol), seguido por piridina (3,2 mL, 40 mmol). La mezcla se calentó a 25°C y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N, agua, y salmuera, y se secó sobre MgSO_4 . Se purificó por cromatografía de columna instantánea (hexanos/EtOAc = 2/1 hasta 1/1) para dar compuesto 32 (4,1 g).

Ejemplo 33

Compuesto 33: A una solución del compuesto 32 (3,8 g, 6,9 mmol) en EtOAc/EtOH (30 mL/30 mL) se agregó paladio en carbono al 10% (380 mg), seguido por ácido acético (400 μL , 6,9 mmol). La mezcla se hidrogenó durante 3 horas. La mezcla se agitó con celite durante 5 min., y se filtró a través de una almohadilla de celite. Se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto 33 (3,5 g).

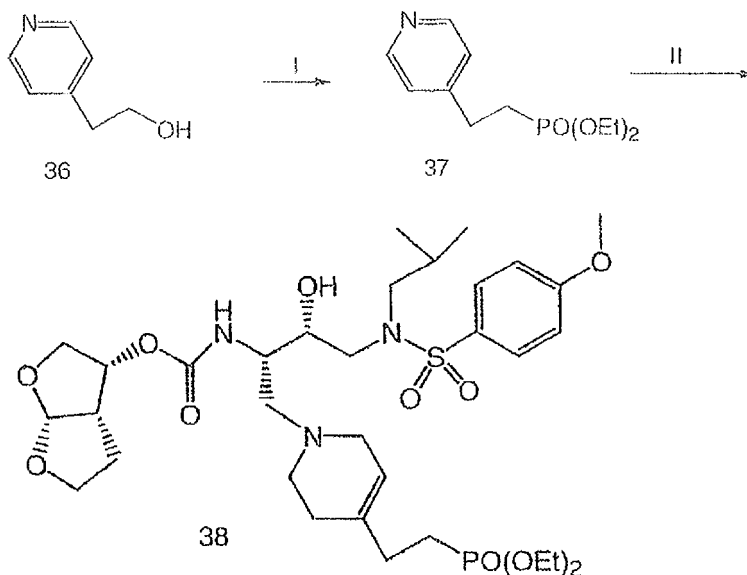
Ejemplo 34

Compuesto 34: A una solución del compuesto 15 (15,70 g, 2,76 mmol) en EtOAc (17 mL) se agregó el compuesto 33 (3,50 g, 6,9 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos, y se enfrió a 0°C, y se agregó cianoborohidruro de sodio (347 mg, 5,52 mmol). La mezcla se agitó durante 6 hrs. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturado, agua (3x) y salmuera, y se secó sobre MgSO_4 . Se purificó por cromatografía de columna instantánea ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrOH}$ = 100/6) para dar el intermedio (3,4 g). A la solución del compuesto anterior (3,4 g) en acetonitrilo (100 mL) se agregó 48% de HF/ CH_3CN (4 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas, y el acetonitrilo se removió bajo presión reducida. El restante se diluyó con EtOAc, y se lavó con carbonato de sodio saturado, agua (3x), y salmuera (1x), y se secó sobre MgSO_4 . Se purificó por cromatografía de columna instantánea ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrOH}$ = 100/5) para dar el compuesto 34 (920 mg): RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,71 (2 H, m), 7,3-7,19 (5 H, m), 6,92 (3 H, m), 6,75 (2 H, m), 5,73 (1 H, m), 5,75-5,35 (1 H, m), 5,16 (2 H, m), 4,5 (2 H, m), 4,2-3,6 (13 H, m), 3,25-2,50 (11 H, m), 2,0-1,8 (3H, m), 1,5 (3H, m), 1,23 (3 H, m), 0,89 (6H, m).

Ejemplo 35

Compuesto 35: A una solución del compuesto 34 (40 mg) en $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DMSO}$ (1 mL/0,5 mL) se agregó una solución amortiguadora PBS 1,0 M (5 mL), seguido por esterase (200 μL). La mezcla se calentó a 40°C durante 48 horas. La mezcla se purificó por CLAR de fase inversa para dar el compuesto 35 (11 mg).

Esquema 7



I. a. $\text{SOCl}_2/\text{tolueno}/60^\circ\text{C}$; b. $\text{P}(\text{OEt})_3/\text{tolueno}/120^\circ\text{C}$; II. a. compuesto 14/ Tf_2O ; b. $\text{NaBH}_4/\text{EtOH}/\text{HOAc}$; c. 2% $\text{HF}/\text{CH}_3\text{CN}$

Ejemplo 36

Compuesto 36: El compuesto 36 se compró en Aldrich.

Ejemplo 37

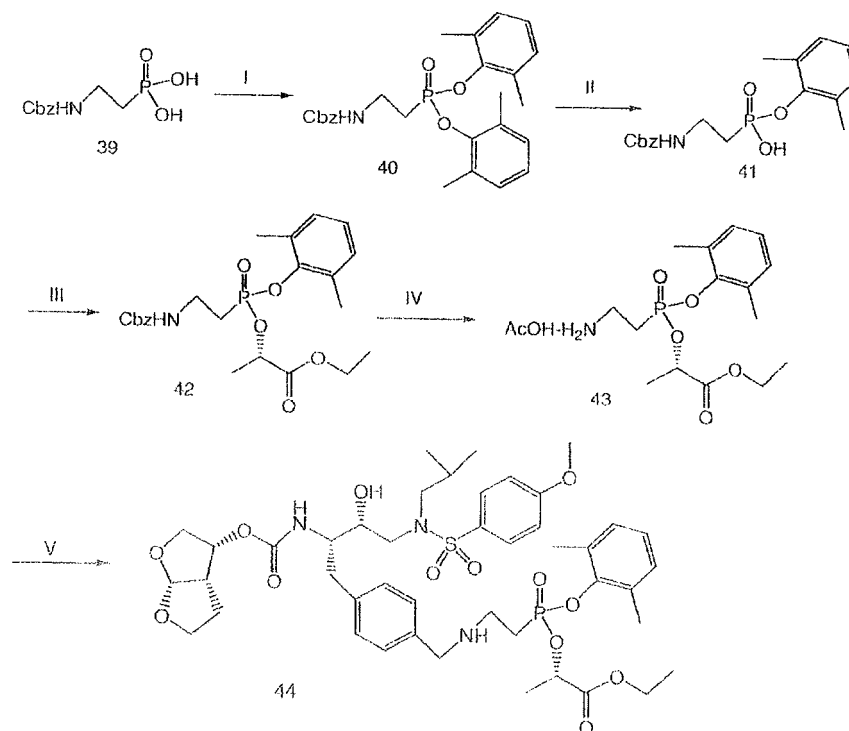
Compuesto 37: A una solución del compuesto 36 (5,0 g, 40 mmol) en cloroformo (50 mL) se agregó cloruro de tionilo (12 mL) lentamente. La mezcla se calentó a 60°C durante 2,5 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar un sólido amarillo. A la suspensión del sólido anterior (5,2 g, 37 mmol) en tolueno (250 mL) se agregó trietil fosfito (19 mL, 370 mmol). La mezcla se calentó a 120°C durante 4 horas, y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido marrón. El sólido se disolvió en EtOAc, y se basificó con 1,0 N NaOH. La fase orgánica se separó y se lavó con agua (2x) y salmuera, y se secó sobre MgSO_4 . Se purificó por cromatografía de columna instantánea ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrOH} = 9/1$) para dar el compuesto 37 (4,8 g).

Ejemplo 38

Compuesto 38: A una solución del compuesto 14 (100 mg, 0,16 mmol) y el compuesto 37 (232 mg, 0,74 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) a -40°C se agregó anhídrido triflico (40 μL , 0,24 mmol) lentamente. La mezcla se calentó a 25°C lentamente, y se agitó durante 12 horas. La mezcla se concentró y se diluyó con EtOH/EtOAc (2 mL/0,3 mL). A la solución anterior a 0°C se agregó borohidruro de sodio (91 mg) en porciones. La mezcla se agitó a 0°C durante 3 horas, y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua, y salmuera, y se secó sobre MgSO_4 . Se purificó por cromatografía de columna instantánea ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrOH} = 100/5$ hasta 100/10) para dar el intermedio (33 mg). A la solución del intermedio anterior en acetonitrilo (2,5 mL) se agregó 48% de $\text{HF}/\text{CH}_3\text{CN}$ (0,1 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos, y se diluyó con EtOAc. La solución orgánica se lavó con hidróxido de sodio 0,5 N, agua, y salmuera, se secó sobre MgSO_4 . Se purificó por CLAR inversa para dar el compuesto 38 (12 mg): RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,72 (2 H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,02 (2 H, d, $J = 8,9$ Hz), 5,70 (1 H, m), 5,45 (1 H, m), 5,05 (1 H, m), 4,2-3,4 (19 H, m), 3,4-2,8 (5 H, m), 2,45-2,20 (4 H, m), 2,15-1,81 (5 H, m), 1,33 (6 H, m), 0,89 (6 H, m).

ES 2 290 485 T3

Esquema 8



I. a. SOCl_2 /tolueno/60°C; b. ArOH/piridina; II. A. NaOH/THF/ H_2O ; b. HCl; III. b. SOCl_2 /tolueno/60°C ; C; lactato de etilo/piridina; IV. H_2 /Pd-C al 10%/EtOAc/HOAc; V. a. compuesto 6/ MgSO_4 ; b. HOAc/ NaCNBH_2

Ejemplo 39

Compuesto 39 se preparó por los procedimientos de los ejemplos previos.

Ejemplo 40

Compuesto 40: A la suspensión del compuesto 39 (4,25 g, 16,4 mmol) en tolueno (60 mL) se agregó cloruro de tionilo (7,2 mL, 99 mmol), seguido por DMF (una pocas gotas). La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 5 hrs, y se evaporó bajo presión reducida. La mezcla se co-evaporó con tolueno (2x) para proporcionar un sólido marrón. A la solución del sólido marrón en CH_2Cl_2 (60 ml) a 0°C se agregó 2,6-dimetilfenol (8,1 g, 66 mmol), seguido por adición lenta de piridina (8 ml, 99 mmol). La mezcla de reacción se permitió calentar a 25°C y se agitó durante 14 hrs. Los solventes se removieron bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua (3x) y salmuera (1x), y se secó sobre MgSO_4 . Se purificó por cromatografía de columna instantánea (hexanos/EtOAc = 3/1 hasta 1/1) para proporcionar el compuesto 40 (1,38 g).

Ejemplo 41

Compuesto 41: A una solución del compuesto 40 (1,38 g, 1,96 mmol) en THF (6 mL) se agregó 3,55 mL de una solución NaOH 1,0 N. La mezcla se agitó a 25°C durante 24 horas, y THF se removió bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con agua, y se lavó con EtOAc (3x). La fase acuosa se enfrió a 0°C, y se acidificó con HCl concentrado hasta pH = 1. El acuoso se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se lavó con agua (1x) y salmuera (1x), y se secó sobre MgSO_4 . Se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto 41 como un sólido blanco (860 mg).

Ejemplo 42

Compuesto 42: A la suspensión del compuesto 43 (1,00 g, 2,75 mmol) en tolueno (15 mL) se agregó cloruro de tionilo (1,20 mL, 16,5 mmol), seguido por DMF (3 gotas). La mezcla se calentó a 65°C durante 5 horas. El solvente y el reactivo se removieron bajo presión reducida. La mezcla se co-evaporó con tolueno (2x) para dar un sólido marrón. A la solución del sólido anterior en CH_2Cl_2 (11 mL) a 0°C se agregó etil (s)-lactato (1.25, 11 mmol), seguido por piridina (1,33 mL, 16,6 mmol). La mezcla se calentó a 25°C y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con 1 N HCl, agua, y salmuera, y se

secó sobre MgSO_4 . Se purificó por cromatografía de columna instantánea (hexanos/ EtOAc = 1,5/1 hasta 1/1) para dar el compuesto 42 (470 mg).

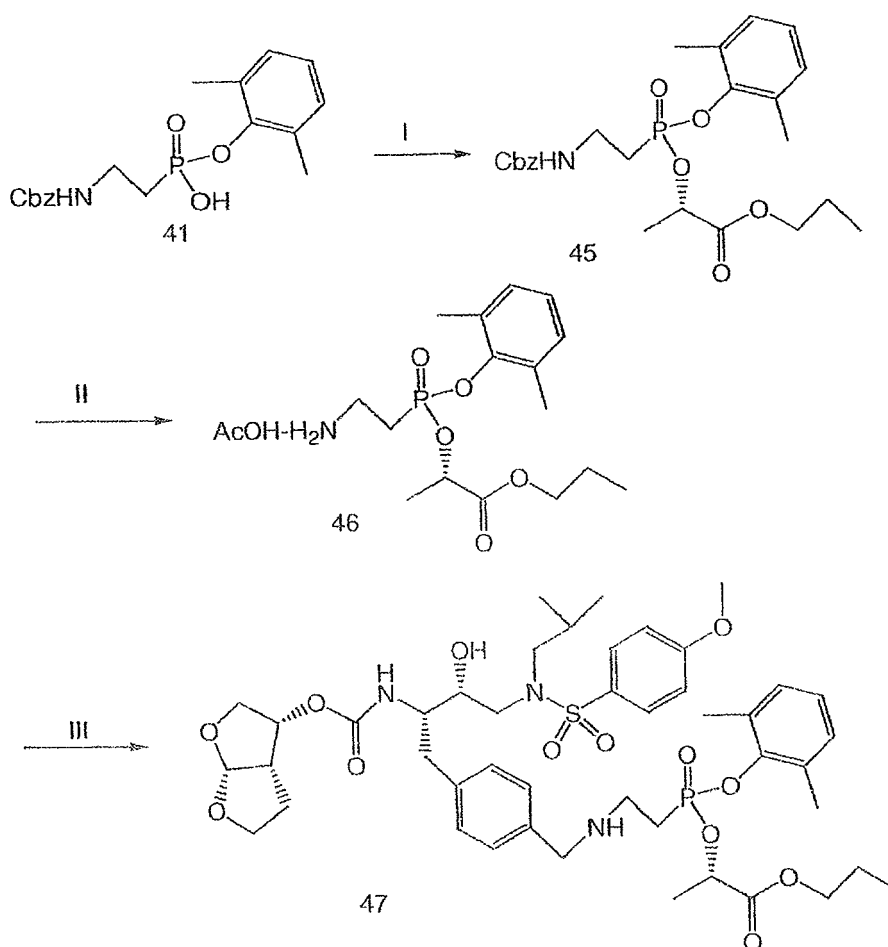
Ejemplo 43

Compuesto 43: A una solución del compuesto 42 (470 mg) en EtOH (10 mL) se agregó paladio en carbono al 10% (90 mg), seguido por ácido acético (150 μL). La mezcla se hidrogenó durante 6 horas. La mezcla se agitó con celite durante 5 min., y se filtró a través de una almohadilla de celite. Se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto 43 (400 mg).

Ejemplo 44

Compuesto 44: A una solución del compuesto 6 (551 mg, 0,93 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 mL) se agregó compuesto 43 (400 mg, 1,0 mmol), seguido por MgSO_4 (1 g). La mezcla se agitó durante 3 horas, y se agregaron ácido acético (148 μL) y cianoborohidruro de sodio (117 mg, 1,86 mmol) secuencialmente. La mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc , y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturado, agua (3x) y salmuera, y se secó sobre MgSO_4 . Se purificó por cromatografía de columna instantánea (EtOAc hasta EtOAc/EtOH = 9/1) para dar el compuesto 44. El Compuesto 44 se disolvió en CH_2Cl_2 (25 mL), y se agregó ácido trifluoroacético (100 μL). La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto 44 como una sal TFA (560 mg): RMN ^1H (CHCl_3) δ 7,74 (2 H, m), 7,39 (2 H, M), 7,20 (2 H, m), 7,03 (5 H, m), 5,68 (1 H, m), 5,43 (1 H, m), 5,01 (1 H, m), 4,79 (1 H, m), 4,35-4,20 (4 H, m), 4,18-3,4 (11 H, m), 3,2-2,6 (9 H, m), 2,30 (6 H, m), 1,82 (1 H, m), 1,70 (2 H, m), 1,40-1,18 (6 H, m), 0,91 (6 H, m).

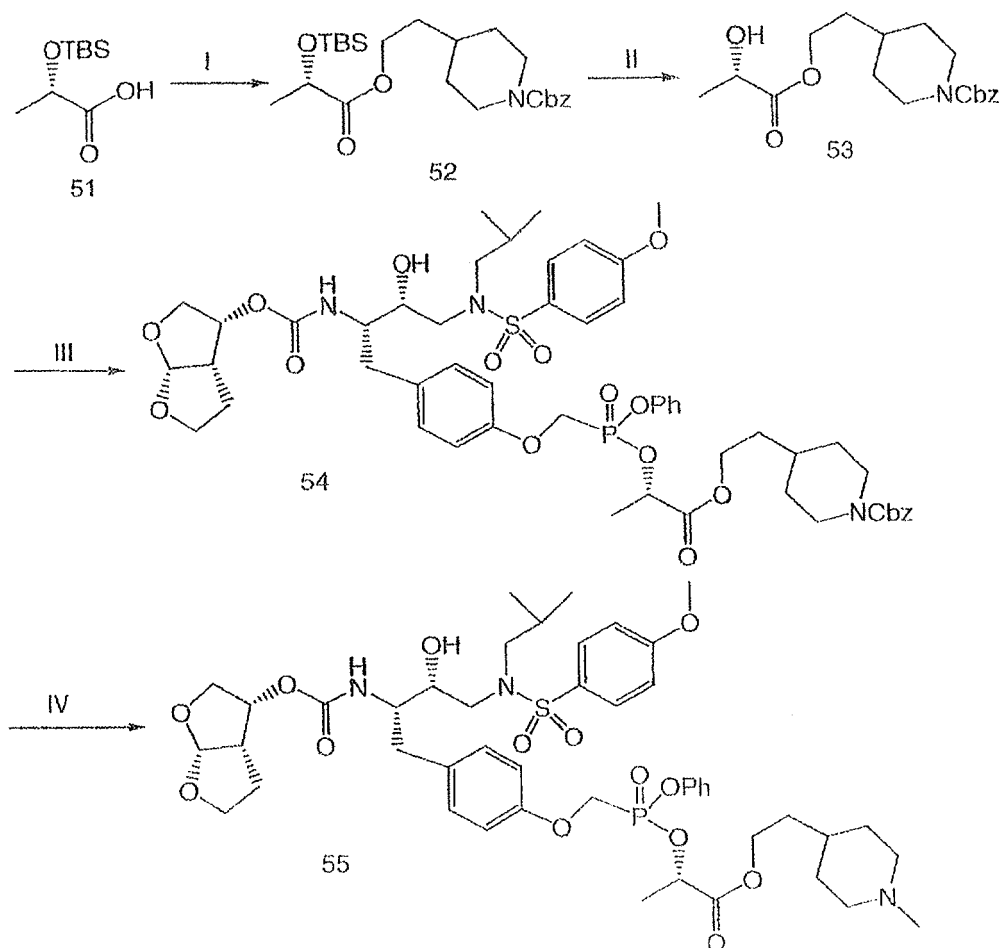
Esquema 9



I. b. SOCl_2 /tolueno/60°C; c. propil (s)-lactato/piridina;
 II. H_2 /Pd-C al 10%/EtOAc/HOAc; III. a. compuesto 6/ MgSO_4 ;
 b. HOAc/ NaCNBH_3

Compuesto 50: A una solución del compuesto 48 (100 mg, 0,13 mmol) en piridina (0,75 ml) se agregó metil(s)-lactato (41 mg, 0,39 mmol), seguido por DCC (81 mg, 0,39 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 2 horas, y la piridina se removió bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con EtOAc (5 mL), y se filtró. Se purificó por cromatografía de columna instantánea ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrOH} = 100/5$) para dar el compuesto 50 (83 mg): RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,74 (2 H, m), 7,38-7,14 (7 H, m), 7,02 (2 H, m), 6,93 (2 H, m), 5,67 (1 H, m), 5,18 (1 H, m), 5,04 (1 H, m), 4,92 (1 H, m), 4,5 (2 H, m), 4,0-3,68 (12 H, m), 3,2-2,75 (7 H, m), 1,82 (1 H, m), 1,75-1,50 (5 H, m), 0,93 (6 H, m).

Esquema 11



I. Benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato/ROH/iPr₂NET; II. 15% de HF/CH₃CN; III. Compuesto 48/DCC/piridina/60C; IV. a. H₂/Pd-C al 10%; b. NaBH₃CN/HCHO/HOAC

Ejemplo 51

Compuesto 51: A una solución de bencil (s) - lactato (4,0 g, 20 mmol) en DMF (40 mL) se agregó imidazol (2,7 g, 20 mmol), seguido por cloruro de terc-butildimetilsililo (3,3 g, 22 mmol). La mezcla se agitó durante 14 horas, y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución HCl 1,0 N (2x), agua (2x), y salmuera (1x), y se secó sobre MgSO₄. Se concentró para dar el intermedio lactato (6,0 g). A la solución del intermedio de arriba en EtOAc (200 mL) se agregó paladio en carbono al 10% (700 mg). La mezcla se hidrogenó durante 2 horas. La mezcla se agitó con celite durante 5 minutos, y se filtró a través de una almohadilla de celite. Se concentró para dar el compuesto 51 (3,8 g).

Ejemplo 52

Compuesto 52: A una solución del compuesto 51 (1,55 g, 7,6 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se agregó 4-benciloxycarbonilpiperdinetanol (2,00 g, 7,6 mmol), seguido por benzotrizol-1-iloxitripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (4,74 g, 9,1 mmol) y diisopropiletilamina (1,58 mL, 9,1 mmol). La mezcla se agitó durante 14 horas, y el dicloromet-

ES 2 290 485 T3

tano se removi6. La mezcla se diluy6 con EtOAc, y se lav6 con salmuera, y se sec6 sobre MgSO₄. Se purific6 por cromatograf1a de columna instant1nea (hexanos/EtOAc = 10/1) para dar el compuesto 52 (1,50 g).

Ejemplo 53

Compuesto 53: A una soluci6n del compuesto 52 (1,50 g). En CH₂Cl₂ se agreg6 58% de HF/CH₃CN (5 mL). La mezcla se agit6 durante 30 minutos, y el acetonitrilo se removi6 bajo presi6n reducida. La mezcla se diluy6 con EtOAc, y se lav6 con agua y salmuera, y se sec6 sobre MgSO₄. Se purific6 por cromatograf1a de columna instant1nea (hexanos/EtOAc = 1/1) para dar el compuesto 53 (1,00 g).

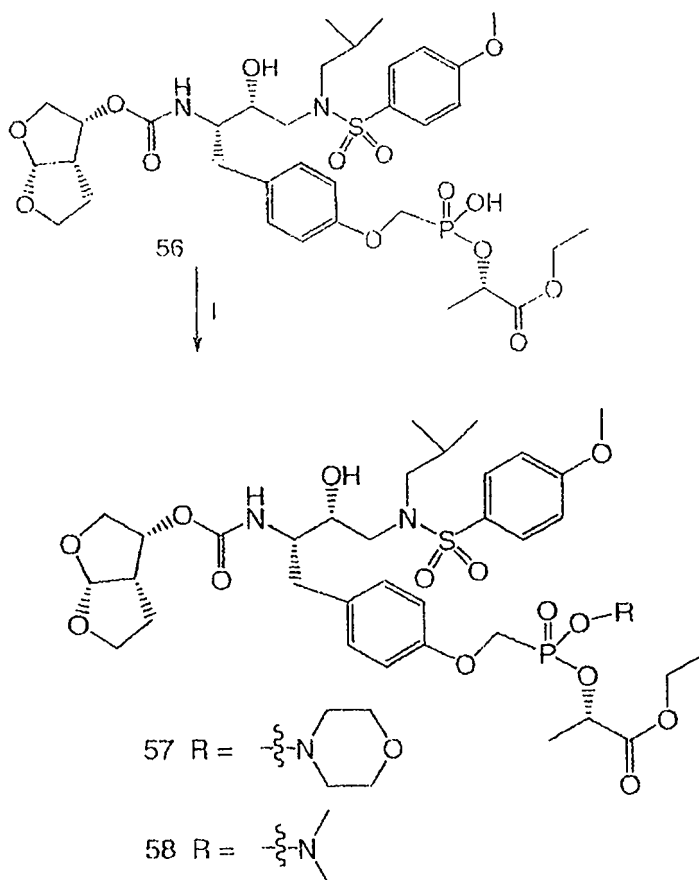
Ejemplo 54

Compuesto 54: A una soluci6n del compuesto 48 (769 mg, 1,0 mmol) en piridina (6,0 mL) se agreg6 el compuesto 53 (1,0 g, 3,0 mmol), seguido por DCC (618 mg, 3,0 mmol). La mezcla se calent6 a 60°C durante 2 horas, y la piridina se removi6 bajo presi6n reducida. La mezcla se diluy6 con EtOAc (5 mL), y se filtr6. Se purific6 por cromatograf1a de columna instant1nea (CH₂Cl₂/iPrOH = 100/4) para dar el compuesto 54 (630 mg).

Ejemplo 55

Compuesto 55: A una soluci6n del compuesto 54 (630 mg, 0,58 mmol) en EtOAc (30 mL) se agreg6 paladio en carbono al 10% (63 mg), seguido por 1cido ac6tico (80 μ L). La mezcla se hidrogen6 durante 2 horas. La mezcla se agit6 con celite durante 5 minutos, y se filtr6 a trav6s de una almohadilla de celite. Se concentr6 para dar el intermedio. A la soluci6n del intermedio anterior en EtOAc (10 mL) se agreg6 37% de formaldehido (88 μ L, 1,18 mmol), seguido por 1cido ac6tico (101 μ L, 1,77 mmol). La mezcla se enfri6 a 0°C, y se agreg6 cianoborohidruro de sodio (74 mg, 1,18 mmol). La mezcla se agit6 a 25°C durante 80 minutos, y se diluy6 con EtOAc. La mezcla se lav6 con agua y salmuera, y se sec6 sobre MgSO₄. Se concentr6 para dar el compuesto 55 como un s6lido blanco (530 mg): RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,74 (2 H, m), 7,40-7,15 (7 H, m), 7,03 (2 H, m), 6,92 (2 H, m), 5,66 (1 H, m), 5,20-5,00 (3 H, m), 4,58-4,41 (2 H, m), 4,16 (2 H, m), 4,0-3,7 (9 H, m), 3,4-2,6 (14 H, m), 1,90-1,50 (13 H, m), 0,92 (6 H, m).

Esquema 12



I. R₂NOH/DCC/piridina

Ejemplo 56

El Compuesto 56 se hizo por los procedimientos de los ejemplos previos.

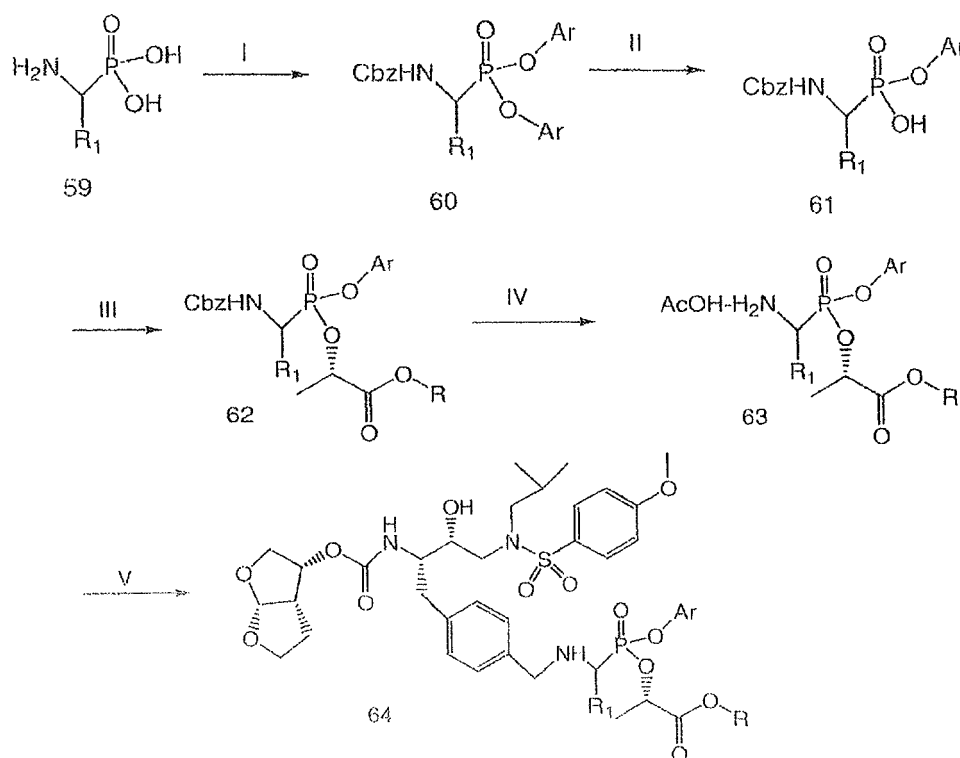
Ejemplo 57

Compuesto 57: A una solución del compuesto 56 (100 mg, 0,12 mmol) en piridina (0,6 ml) se agregó N-hidroximorfolina (50 mg, 0,48 mmol), seguido por DCC (99 mg, 0,48 mmol). La mezcla se agitó durante 14 horas, y la piridina se removió bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se filtró. Se purificó por cromatografía de columna instantánea ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrOH} = 100/5$) para dar el compuesto 57 (53 mg): RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,71 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,15 (2 H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,99 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,90 (2 H, m), 5,67 (1 H, m), 5,18 (1 H, m), 5,05 (1 H, m), 4,95 (1 H, m), 4,58-4,38 (2H, m), 4,21 (2H, m), 4,02-3,80 (13 H, m), 3,55-3,38 (2 H, m), 3,2-2,78 (9 H, m), 1,9-1,8 (1 H, m), 1,8-0,95 (5 H, m), 1,29 (3 H, m), 0,93 (6 H, m).

Ejemplo 58

Compuesto 58: A una solución del compuesto 56 (100 mg, 0,12 mmol) en piridina (0,6 ml) se agregó N,N-clorohidrato de dimetilhidroxilamina (47 mg, 0,48 mmol), seguido por DCC (99 mg, 0,48 mmol). La mezcla se agitó durante 6 horas, y la piridina se removió bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se filtró. Se purificó por cromatografía de columna instantánea ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrOH} = 100/5$) para dar el compuesto 58 (35 mg): RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,71 (2 H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,15 (2 H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,99 (2 H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,89 (2 H, m), 5,65 (1 H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,15 (1 H, m), 4,98 (2 H, m), 4,42 (2 H, m), 4,18 (2 H, m), 4,0-3,6 (9 H, m), 3,2-2,7 (13 H, m), 1,92-1,45 (6 H, m), 1,25 (3 H, m), 0,90 (6 H, m).

Esquema 13

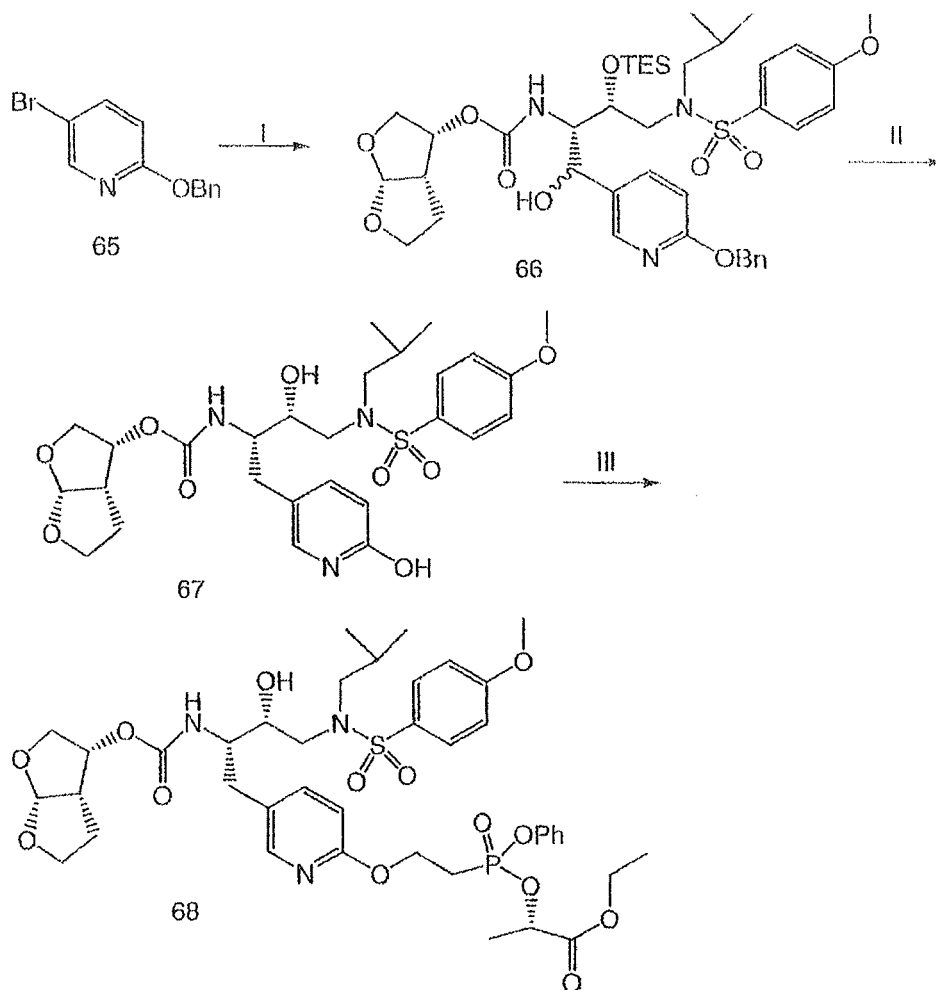


$R = \text{Me, Et, Pr, i-Pr}$; $R_2 = \text{H, Me, Et, i-Pr}$; $\text{Ar} = \text{fenilo, 2,6-dimetilfenilo}$

I. a. CbzCl/NaOH ; b. $\text{SOCl}_2/\text{tolueno}/60^\circ\text{C}$; c. $\text{ArOH}/\text{piridina}$; II.a. $\text{NaOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$; b. HCl ; III.a. $\text{SOCl}_2/\text{tolueno}/60^\circ\text{C}$; b. alquil lactato/ piridina ; IV. $\text{H}_2/10\% \text{Pd-C}/\text{EtOAc}/\text{HOAc}$; V.a. compuesto 5/ MgSO_4 ; b. $\text{HOAc}/\text{NaCNBH}_3$

El ácido aminotilfosfónico 59 se protegió como bencilcarbamato. El ácido fosfónico se trató con cloruro de tionilo para generar dicloridato, el cual se hace reaccionar con fenol ó 2,6-dimetilfenol para dar el compuesto 60. El compuesto 60 se hidrolizó con hidróxido de sodio, seguido por acidificación para proporcionar el monoácido 61. El Monoácido 61 se trató con cloruro de tionilo para generar monocloridato, el cual se hace reaccionar con alquil(s)-lactatos diferentes para formar el compuesto 62. El compuesto 62 se hidrogenó con Pd-C al 10% en la presencia del ácido acético para dar el compuesto 63. El compuesto 63 se hace reaccionar con el aldehído 6 en la presencia de MgSO_4 , para formar la imina, la cual se reduce con cianoborohidruro de sodio para generar el compuesto 64.

Esquema 14

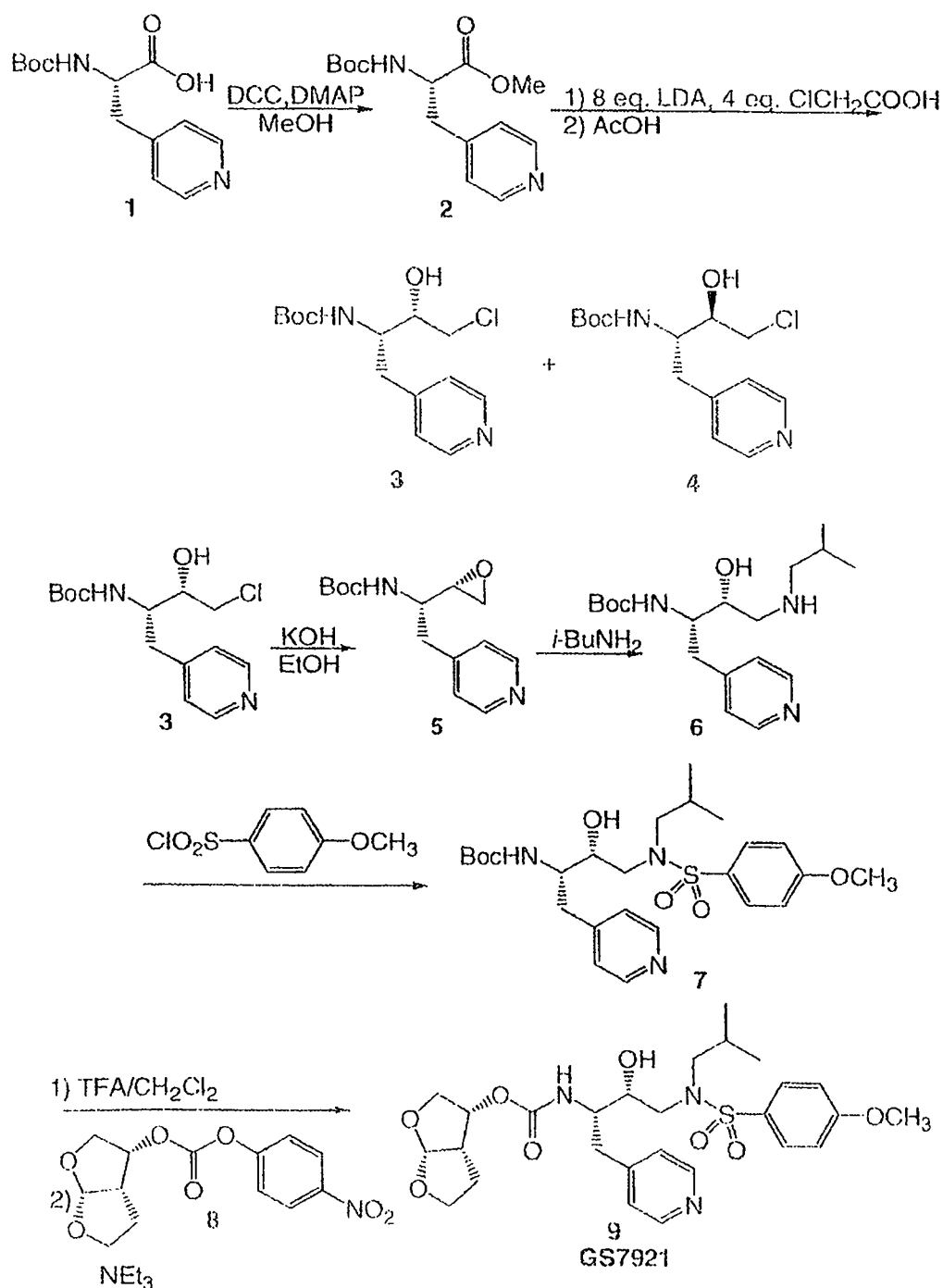


I.a. n-BuLi; b. compuesto 15; II. H₂/Pd-C al 10%/HOA;
IV. PPh₃/DEAD

El Compuesto 65 se preparó de 2-hidroxi-5-bromopiridina por alquilación. J. Med. Chem. 1992, 35, 3525. El compuesto 65 se trató con n-Butil litio para generar arillitio, el cual se hace reaccionar con el aldehído 15 para formar el compuesto 66. J. Med. Chem 1994, 37, 3492. El compuesto 66 se hidrogenó con Pd-C al 10% en la presencia del ácido acético para dar el compuesto 67. J. Med. Chem. 2000, 43, 721. El compuesto 68 se preparó del compuesto 67 con el alcohol correspondiente bajo condiciones de reacción Mitsunobu. Bioorg. Med. Chem. Lett.. 1999, 9, 2747.

Sección de Ejemplos O

Esquema 1



Ejemplo 1

Metil 2-(S)-(dimetiletoxicarbonilamino)-3-(4-piridil)propanato (2): Una solución de N-terc-butoxicarbonil-4-piridilalanina (1, 9,854 g, 37 mmol, Peptech), 4-dimetilaminopiridina (4,52 g, 37 mmol, Aldrich), y dicitclohexilcarbodiimida (15,30 g, 74,2 mmol, Aldrich) en metanol (300 mL) se agitó a 0°C durante 2 h y a temperatura ambiente durante 12 h. Después los sólidos se removieron por filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se removió más dicitclohexilurea por trituración repetida de la concentración del residuo en EtOAc seguido por filtración. El residuo se procesó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el metil éster 2 (9,088 g, 88%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,53 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 7,09 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 5,04 (br, 1H), 4,64 (br, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,16 (dd, 1H, J = 13,5 y 5,7 Hz), 3,02 (dd, 1H, J = 13,5 y 6,3 Hz), 1,42 (s, 9H); EM (ESI) 281 (M+H).

Ejemplo 2

1-Cloro-3-(S)-(dimetiletoxicarbonilamino)-4-(4-piridil)-2-(S)-butanol (3): Una solución de diisopropilamina (37,3 mL, 266 mmol, Aldrich) en THF (135 mL) se agitó a -78°C como una solución de n-butililitio (102 mL de una solución 2,3 M y se agregó 18 mL de una solución 1,4 M 260 mmol, Aldrich) en hexano. Después de 10 min., el baño de enfriamiento se removió y se agitó la solución durante 10 min. A temperatura ambiente. La solución se enfrió a 78°C nuevamente y se agitó como una solución de ácido cloroacético (12,255 g, 130 mmol, Aldrich) en THF (50 mL) se agregó durante 20 min. Después de la solución se agitó durante 15 min., esta solución de dianión se trasladó a una solución agitada del metil éster 2 (9,087 g, 32,4 mmol) en THF (100 mL) a 0°C durante 15 min. La mezcla espesa amarilla resultante se agitó a 0°C durante 10 min. y se enfrió a -78°C. Una solución del ácido acético (29 mL, 507 mmol, Aldrich) en THF (29 mL) se agregó rápidamente a la mezcla espesa y la mezcla espesa resultante se agitó a 78°C durante 30 min., a 0°C durante 30 min., y a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla espesa resultante se disolvió en una solución de NaHCO₃ saturada (750 mL) y EtOAc (500 mL). La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc (300 mL x 2) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (750 mL x 2) y una solución de NaCl saturada (250 mL). La solución resultante se secó (MgSO₄) y se evaporó bajo presión reducida.

Una solución del residuo en THF (170 mL) y agua (19 mL) se agitó a 0°C como se agregó NaBH₄ (3,375 g, 89,2 mmol, Aldrich). Después de 30 min., la solución se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc, se acidificó con NaHSO₄ acuosa, y luego se neutralizó por agregar una solución NaHCO₃ acuosa saturada. La fracción acuosa separada se extrajo con EtOAc (100 mL) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 mL) y una solución de NaCl saturada (100 mL). La solución se secó (MgSO₄) y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se cromatografía en gel de sílice para proporcionar la clorohidrina 3 y 4 (4,587 g, 47%) como una mezcla de 2 diastereómeros (3-4 : 1). La mezcla obtenida se recrystalizó de EtOAc-hexano dos veces para obtener el diastereómero deseado puro 3 (2,444 g, 25%) como cristales amarillos: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,53 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 7,18 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 4,58 (br, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,87 (br, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,05 (dd, 1H, J = 13,8 y 3,9 Hz), 2,90 (dd, 1H, 13,8 y 8,4 Hz), 1,36 (s, 9H); EM (ESI) 301 (M+H).

Ejemplo 3

El epóxido 5: Una solución de clorohidrina 3 (1,171 g, 3,89 mmol) en etanol (39 mL) se agitó a temperatura ambiente como se agregó 0,71 M KOH en etanol (6,6 mL). Después de 1,5 h, la mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (60 mL) y agua (60 mL). La fracción acuosa separada se extrajo con EtOAc (60 mL) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NaCl saturada, se secaron (MgSO₄), y se concentraron bajo presión reducida para obtener el epóxido (1,058 g, cuantitativamente): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,52 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 7,16 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,57 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 3,76 (br, 1H), 3,02-2,92 (m, 2H), 2,85-2,79 (m, 2H), 2,78-2,73 (m, 1H), 1,37 (s, 9H); EM (ESI) 265 (M+H).

Ejemplo 4

La hidroxilamina 6: Una solución del epóxido 5 obtenido arriba y i-BuNH₂ (3,9 mL, 39,2 mmol, Aldrich) en 58 mL de i-PrOH se agitó a 65°C durante 2 h y la solución se concentró bajo presión reducida. El i-PrOH residual se removió por disolución del residuo en tolueno y se concentró dos veces la solución: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,51 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 7,18 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,70 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 3,86 (a, 1H), 3,46 (c, 1H, J = 5,8 Hz), 3,06 (dd, 1H, J = 14,1 y 3,9 Hz), 2,79 (dd, 1H, J = 14,1 y 9,0 Hz), 2,76-2,63 (m, 3H), 2,43 (m, 2H, J = 6,9 Hz), 1,73 (m, 1H, J = 6,6 Hz), 1,36 (s, 9H), 0,93 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,92 (d, 3H, J = 6,6 Hz); EM (ESI) 338 (M+H).

Ejemplo 5

La sulfoamida 7: Una solución del en bruto 6 y cloruro de p-metoxibencen sulfonilo (890 mg, 4,31 mmol, Aldrich) en CH₂Cl₂ (24 mL) se agitó a 0°C durante 2 h y a temperatura ambiente 13 h. La solución se lavó con una solución de NaHCO₃ saturado y el acuoso lavado se extrajo con CH₂Cl₂ (60 mL). Después las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron bajo presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener la sulfoamida 7 (1,484 g, 75%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,51 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 7,73 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,21 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 7,00 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,68 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,08 (br, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (br, 2H), 3,09 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 3,06-2,80 (M, 4H), 1,85 (m, 1H, J = 7,0 Hz), 1,34 (s, 9H), 0,92 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 0,89 (d, 3H, J = 6,6 Hz); EM (ESI) 508 (M+H).

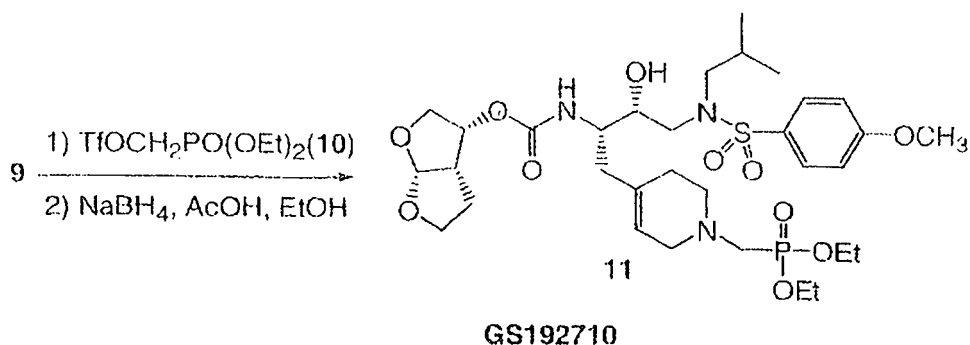
Ejemplo 6

El bisfurancarbamato 9: Una solución de la sulfonamida 7 (1,484 g, 2,92 mmol) y ácido trifluoroacético (6,8 mL, 88,3 mmol, Aldrich) en CH₂Cl₂ (18 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después la solución se evaporó bajo presión reducida, el residuo se disolvió en acetonitrilo (10 mL) y tolueno (10 mL), y se evaporó hasta secarse dos veces para dar amina en bruto como una sal TFA. Una solución de la amina en bruto, dimetilaminopiridina (72 mg, 0,59 mmol, Aldrich), diisopropiletilamina (2,55 mL, 14,6 mmol, Aldrich) en acetonitrilo se agitó a 0°C como el bisfurancarboxato 8 (907 mg, 3,07 mmol, obtenido de Azar) se agregó en porciones. La solución se agitó a 0°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 19 h, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (60 mL) y se lavó con una solución de NaHCO₃ saturada (60 mL). Después el acuoso lavado se extrajo con EtOAc (60 mL), las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (60 mL) y una solución de NaCl saturado

ES 2 290 485 T3

(60 mL), se secaron (MgSO_4), y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el carbamato 9 (1,452 g, 88%): RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,50 (d, 2H, $J = 5,7$ Hz), 7,72 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,19 (d, 2H, $J = 5,7$ Hz), 7,01 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 5,65 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz), 5,12 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 5,02 (q, 1H, $J = 6,7$ Hz), 4,01-3,77 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,76-3,63 (m, 2H), 3,18-2,76 (m, 7H), 1,95-1,77 (m, 1H), 1,77-1,56 (m, 2H), 1,56-1,41 (m, 1H), 0,94 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 0,90 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz); EM (ESI) 564 (M+H).

Esquema 2

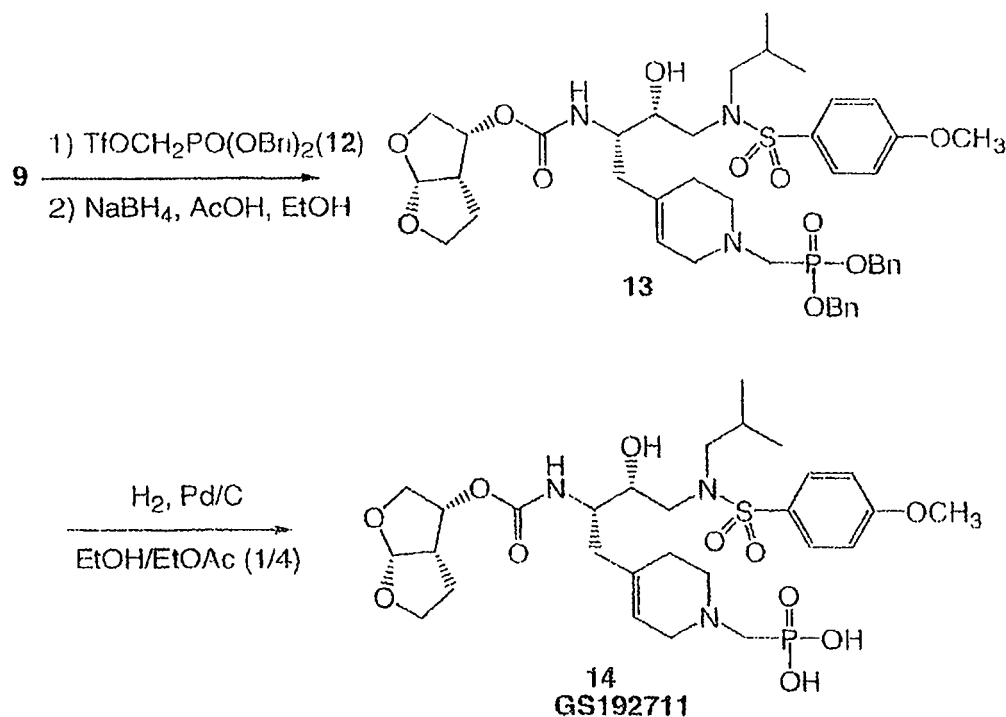


Ejemplo 7

El tetrahidropiridina-dietil fosfonato 11: Una solución de piridina 9 (10,4 mg, 0,018 mmol) y el triflato 10 (8,1 mg, 0,027 mmol) en acetona- d_6 (0,75) se almacenó a temperatura ambiente durante 9 h y la solución se concentró bajo presión reducida: RMN ^{31}P (acetona- d_3) δ 14,7; EM (ESI) 714 (M+). La sal de piridinio en bruto concentrado se disolvió en etanol (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente como NaBH_4 (~10 mg, Aldrich) se agregó ocasionalmente durante 4 h. A la mezcla se agregó una solución de ácido acético (0,6 mL, Aldrich) en etanol (3 mL) hasta que el pH de la mezcla es 3~4. Se agregó más NaBH_4 y ácido acético hasta que la reacción se completó. La mezcla cuidadosamente se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en una solución de NaHCO_3 saturado (10 mL). El producto se extrajo usando EtOAc (10 mL x 3) y se lavó con una solución de NaCl saturado, se secó (MgSO_4), y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el producto 11 (8,5 mg, 64%): RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,73 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,00 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 5,71 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz), 5,41 (br, 1H), 5,15-5,08 (m, 1H), 5,00 (br, 1H), 4,14 (dq, 4H, $J = 7,2$ Hz), 4,06-3,94 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,92-3,80 (m, 2H), 3,75 (dd, 1H, $J = 9,6$ y $6,6$ Hz), 3,79-3,61 (m, 1H), 3,24-2,94 (m, 6H), 2,85 (d, 2H, $J = 11,7$ Hz), 2,88-2,76 (m, 2H); 2,75-2,63 (m, 1H), 2,38-2,29 (m, 1H), 2,24-2,12 (m, 2H), 2,12-1,78 (m, 4H), 1,30 (t, 6H, $J = 7,1$ Hz), 0,94 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 0,91 (d, 3H, $J = 6,3$ Hz); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 24,6; EM (ESI) 740 (M+Na).

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 3



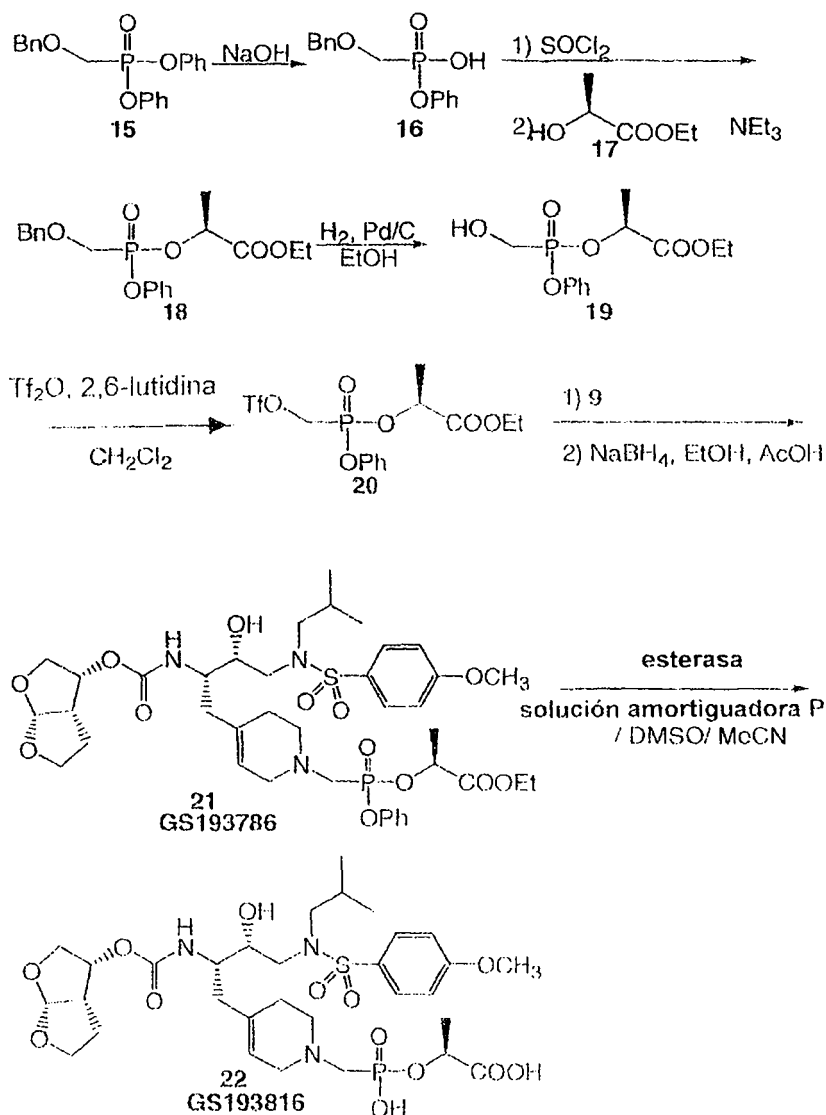
Ejemplo 8

El tetrahidropiridina-dibencilfosfonato 13: El compuesto 13 se obtuvo por el mismo procedimiento como se describe por el compuesto 11 usando la piridina 9 (10,0 mg, 0,018 mmol) y el triflato 12 (9,4 mg, 0,022 mmol). El producto 13 se purificó por CCD preparativa para proporcionar el dibencil fosfonato 13 (8,8 mg, 59%): RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,73 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,35 (s, 10H), 7,00 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 5,65 (d, 1H2H, $J = 5,17$ Hz), 5,39 (br, 1H), 5,15-4,92 (m, 6H), 4,03-3,77 (m, 6H), 3,77-3,62 (m, 2H), 3,56 (br, 1H), 3,24-2,62 (m, 9H), 2,32 (d, 1H, $J = 13,5$ Hz), 2,24-1,75 (m, 6H), 0,94 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 0,89 (d, 3H, $J = 6,3$ Hz); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 25,5; EM (ESI) 842 (M+H).

Ejemplo 9

El ácido fosfónico 14: Una mezcla de dibencil fosfonato 13 (8,8 mg, 0,011 mmol) y 10% de Pd/C en EtOAc (2 mL) y EtOH (0,5 ml) se agitó bajo atmósfera H_2 durante 10 h a temperatura ambiente. Después la mezcla se filtró a través de celite, el filtrado se concentró hasta secarse para proporcionar el producto 14 (6,7 mg, cuantitativo): RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,76 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 7,10 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 5,68 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz), 5,49 (br, 1H), 5,11 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,04-3,38 (m, 10H), 3,22 (d, 2H, $J = 12,9$ Hz), 3,18-3,00 (m, 2H), 2,89-2,75 (m, 2H), 2,68-2,30 (m, 3H), 2,21-1,80 (m, 4H), 0,92 (d, 3H, $J = 6,3$ Hz), 0,85 (d, 3H, $J = 6,3$ Hz); RMN ^{31}P (CD_3OD) δ 6,29; EM (ESI) 662 (M+H).

Esquema 4



Ejemplo 10

Difenil benciloximetilfosfonato 15: A una solución de difenilfosfito (46,8 g, 200 mmol, Aldrich) en acetonitrilo (400 mL) (a temperatura ambiente) se agregó carbonato de potasio (55,2 g, 400 mmol) seguido por la adición lenta de bencil clorometil éter (42 mL, 300 mmol, alrededor de 60%, Fluka). La mezcla se agitó durante la noche, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, NaCl saturado, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El producto en bruto se procesó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el benciléter (6,8 g, 9,6%) como un líquido incoloro.

Ejemplo 11

Monoácido 16: A una solución de difenil benciloximetilfosfonato 15 (6,8 g, 19,1 mmol) en THF (100 mL) a temperatura ambiente se agregó 1N NaOH en agua (21 mL, 21 mmol). La solución se agitó 3 h. El THF se evaporó bajo presión reducida y se agregó agua (100 mL). La solución acuosa se enfrió a 0°C, se neutralizó hasta pH 7 con HCl 3N y se lavó con EtOAc. La solución acuosa se volvió a enfriar a 0°C, se acidificó con 3N HCl hasta pH 1, con cloruro de sodio saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó, luego se co-evaporó con tolueno hasta proporcionar el monoácido (4,0 g, 75%) como un líquido incoloro. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,28-7,09 (m, 10H), 4,61 (s, 2H); 3,81 (d, 2H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 20,8.

ES 2 290 485 T3

Ejemplo 12

Etil lactato fosfonato 18: A una solución del monoácido 16 (2,18 g, 7,86 mmol) en acetonitrilo anhidro (50 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó lentamente cloruro de tionilo (5,7 mL, 78 mmol). La solución se agitó en un baño de aceite durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano anhidro (50 mL), y esta solución en frío a 0°C y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución agitada se agregó etil (S)-(-)-lactato (2,66 μ L, 23,5 mmol) y trietilamina (4,28 mL, 31,4 mmol). La solución se calentó a temperatura ambiente y se permitió agitar durante 1 hora. La solución se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, ácido cítrico, y nuevamente salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró a través de Celite, se concentró bajo presión reducida y se procesó por cromatografía en gel de sílice usando 30% de etilacetato en hexano. Los 2 diastereómeros se agruparon juntos. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,40-7,16 (m, 20H), 5,18-5,13 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,66 (d, 2H), 4,28-4,11 (m, 5H), 4,05 (d, 2H), 3,95 (d, 2H), 1,62 (d, 3H), 1,46 (d, 3H), 1,30-1,18 (m, 6H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 19,6, 17,7.

Ejemplo 13

Etil lactato fosfonato con alcohol libre 19: El etil lactato fosfonato 18 se disolvió en EtOH (50 mL) y se agregó bajo una atmósfera de nitrógeno Pd-C al 10% (aproximadamente 20% en peso). La atmósfera de nitrógeno se reemplazó con hidrógeno (1 átomo) y la suspensión se agitó durante 2 horas. Pd-C al 10% se volvió a agregar (20% en peso) y la suspensión se agitó 5 horas de más tiempo. Se agregó Celite, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró para proporcionar 1,61 g (71% del monoácido 16) del alcohol como un líquido incoloro. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,40-7,16 (m, 10H), 5,16-5,03 (m, 2H), 4,36-4,00 (m, 8H), 1,62 (d, 3H), 1,46 (d, 3H), 1,30-1,22 (m, 6H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 22,3, 20,0.

Ejemplo 14

Triflato 20: A una solución de etil lactato fosfonato con alcohol libre 19 (800 mg, 2,79 mmol) en diclorometano anhidro (45 mL) se enfrió a -40°C bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó anhídrido triflico (0,516 mL, 3,07 mmol) y 2-6 lutidina (0,390 mL, 3,34 mmol). La solución se agitó durante 3 hr, luego se calentó a -20°C y se agitó una hora de más tiempo. Luego se agregaron 0.1 equivalentes de anhídrido triflico y 2-6 lutidina y se agitaron continuamente durante 90 minutos más. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano enfriado en hielo, se lavó con agua enfriada en hielo, se lavó con salmuera enfriada en hielo y la capa orgánica se secó (MgSO_4) y se filtró. El filtrado se concentró y se procesó por cromatografía en gel de sílice usando 30% de EtOAc en hexano como eluyente para proporcionar 602 mg (51%) de diastereómeros de triflato como un rosa ligero, líquido transparente. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,45-7,31 (m, 4H), 7,31-7,19 (m, 6H), 5,15-4,75 (m, 6H), 4,32-4,10 (4H), 1,62 (d, 3H), 1,50 (d, 3H), 1,30-1,22 (m, 6H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 10,3, 8,3.

Ejemplo 15

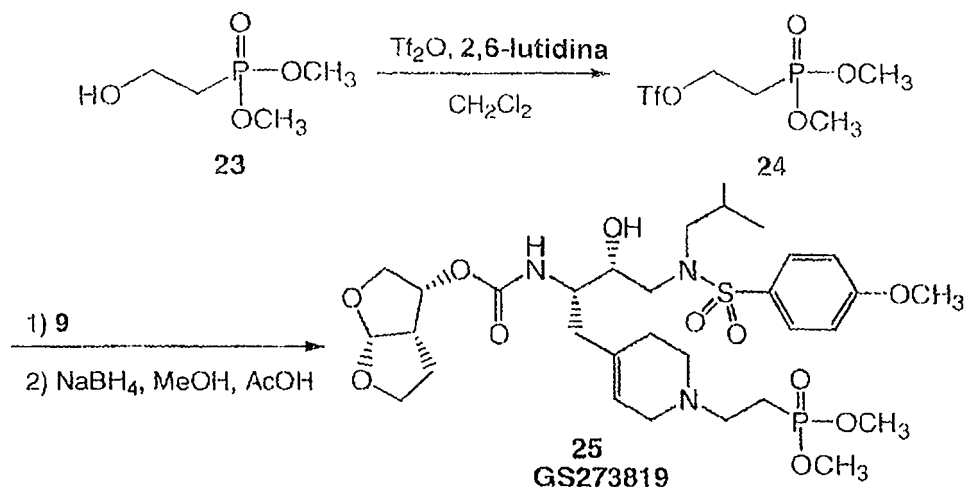
La tetrahidropiridina-profármaco 21: Una solución de la piridina 9 (11,1 mg, 0,020 mmol) y el triflato 20 (11,4 mg, 0,027 mmol) en acetona- d_6 (0,67 mL, Aldrich) se almacenó a temperatura ambiente durante 7 h y la solución se concentró bajo presión reducida: RMN ^{31}P (acetona- d_6) δ 11,7, 10,9; EM (ESI) 838 (M+H). La sal de piridinio en bruto concentrado se disolvió en etanol (1 mL) y se agregaron 2-3 gotas de una solución de ácido acético (0,6 mL, Aldrich) en etanol (3 mL). La solución se agitó a 0°C, se agregó como NaBH_4 (7-8 mg, Aldrich). Se agregó más solución de ácido acético hasta ajustar el pH 3-4 de la mezcla de reacción. Las adiciones de NaBH_4 y la solución del ácido acético se repitieron hasta que la reacción se completó. La mezcla se cuidadosamente se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en material en columna de fase inversa C18 seguido por CCD preparativa usando placa de fase inversa para obtener el profármaco 21 (13,6 mg, 70%) como una mezcla 2:3 de 2 diastereómeros: RMN ^1H (CD_3CN) δ 7,78 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,35-7,27 (m, 3H), 7,10 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 5,86 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 5,48 (br, 1H), 5,14-5,03 (m, 2H), 4,29-4,13 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,97-3,32 (m, 12H), 3,29 (br, 0,4H), 3,24 (br, 0,6H), 3,02-2,82 (m, 4H), 2,64-2,26 (m, 3H), 2,26-2,08 (m, 1H), 1,94-1,76 (m, 3H), 1,57 (d, 1,8H, J = 6,9 Hz), 1,46 (d, 1,2H, J = 6,9 Hz), 1,28 (d, 1,2H, J = 6,9 Hz), 1,21 (d, 1,8H, J = 7,2 Hz), 0,92-0,88 (m, 6H); RMN ^{31}P (CD_3CN) δ 14,4 (0,4P), 13,7 (0,6P); EM (ESI) 838 (M+H).

Ejemplo 16

Metabolito 22: A una solución del profármaco 21 (10,3 mg, 0,011 mmol) en DMSO (0,1 mL) y acetonitrilo (0,2 mL) se agregó una solución amortiguadora PBS 0.1 M (3 mL) se mezcló completamente para resultar en una suspensión. A la suspensión se agregó una suspensión de esterasa de hígado de cerdo (0,05 mL, EC3.1.1.1, Sigma). Después la suspensión se almacenó a 37°C durante 1.5 h, la mezcla se centrifugó y se tomó el sobrenadante. El producto se purificó por CLAR y la fracción colectada se liofilizó para resultar el producto 22, como la sal del ácido trifluoroacético (7,9 mg, 86%): RMN ^1H (D_2O) δ 7,70 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 5,66 (d, 1H), 5,40 (a, 1H), 5,02 (a, 1H), 4,70 (a, 1H), 3,99-3,89 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,83-3,50 (m, 8H), 3,34-2,80 (m, 7H), 2,50-2,18 (m, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,92-1,70 (m, 3H), 1,39 (d, 3H), 0,94 (d, 3H), 0,93 (d, 3H); RMN ^{31}P (D_2O) δ 9,0, 8,8; EM (ESI) 734 (M+H).

ES 2 290 485 T3

Esquema 5



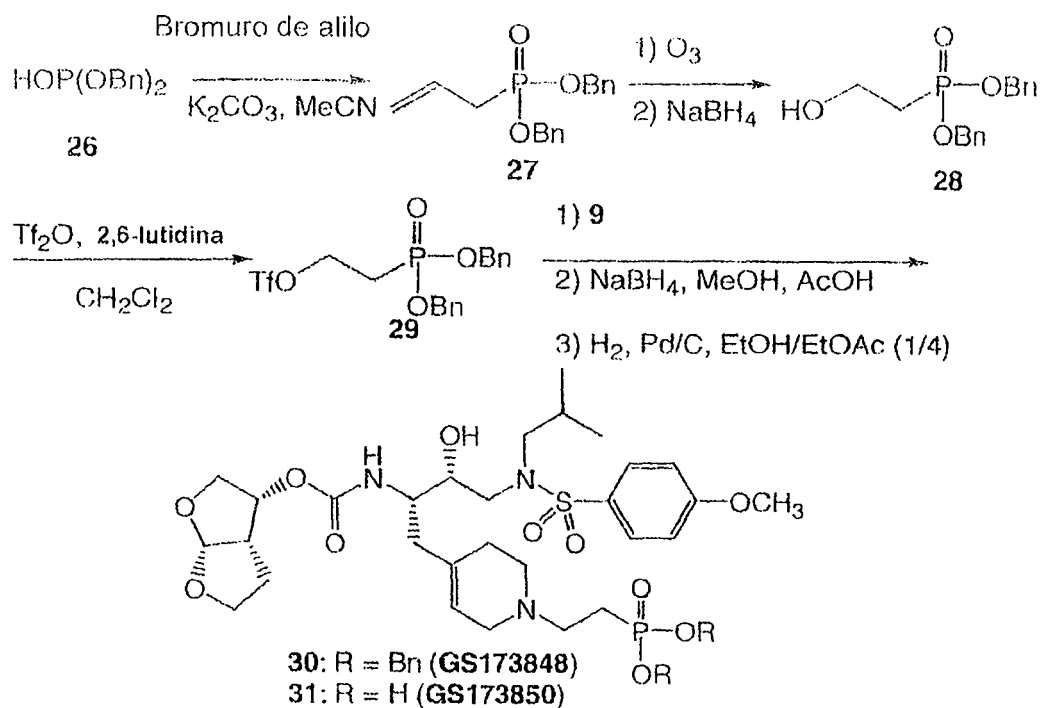
Ejemplo 17

Triflato 24: El Triflato 24 se preparó análogamente hasta el triflato 20, excepto que el dimetilhidroxietilfosfonato 23 (Aldrich) se substituyó por el lactato fosfonato de etilo con un alcohol libre 19.

Ejemplo 18

Tetrahidropiridina 25: La tetrahidropiridina 25 se preparó análogamente hasta la tetrahidropiridina 30, excepto que el triflato 24 se substituyó por el triflato 29. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,71 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 5,71 (d, 2H), 5,43 (sa, 1H), 5,07-4,87 (m, 1H), 4,16-3,46 (m, 13H), 3,34-3,18 (m, 3H), 3,16-2,80 (m, 5H), 2,52-1,80 (m, 12H), 1,28-1,04 (m, pico 3H+H₂O), 0,98-0,68 (m, 6H).

Esquema 6



ES 2 290 485 T3

Ejemplo 19

Dibencil fosfonato con enlace doble 27: A una solución agitada de bromuro de alilo (4,15 g, 34 mmol, Aldrich) y dibencilfosfito (6 g, 23 mmol, Aldrich) en acetonitrilo (25 ml) se agregó carbonato de potasio (6.3 g, 46 mmol, polvo 325 malla Aldrich) para crear una suspensión la cual se calentó a 65°C y se agitó durante 72 horas. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se filtró, y el filtrado se lavó con agua, luego salmuera, se secó (MgSO₄), se concentró y se usó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 20

Dibencilhidroxietilfosfonato 28: El Dibencil fosfonato con enlace doble 27 se disolvió en metanol (50 ml), se enfrió a -78°C, se agitó, y se sometió a ozono al burbujear ozono en la solución durante 3 horas hasta que la solución se volvió azul claro. El flujo de ozono se detuvo y el oxígeno terminó de burbujear durante 15 minutos hasta que la solución se volvió incolora. Se agregó borohidruro de sodio (5 g, exceso) lentamente en porciones. Después de que la evolución del gas disminuyó, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se hace ácido con ácido acético y agua y se dividió. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, luego salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se procesó por cromatografía en un eluyente de gel de sílice con un gradiente de eluyente de 50% de acetato de etilo en hexano hasta 100% de acetato de etilo, para proporcionar 2,76 g del producto deseado. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,36 (m, 10H), 5,16-4,95 (m, 4H), 3,94-3,80 (dt, 2H), 2,13-2,01 (dt, 2H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 31,6.

Ejemplo 21

Dibencilfosfonato 30: Una solución del alcohol 28 (53,3 mg, 0,174 mmol) y 2,6-lutidina (0,025 ml, 0,215 mmol, Aldrich) en CH₂Cl₂ (1 ml) se agitó a -45°C, se agregó anhídrido trifluorometansulfónico (0,029 ml, 0,172 mmol, Aldrich). La solución se agitó durante 1 h a -45°C y se evaporó bajo presión reducida para obtener el triflato 29 en bruto.

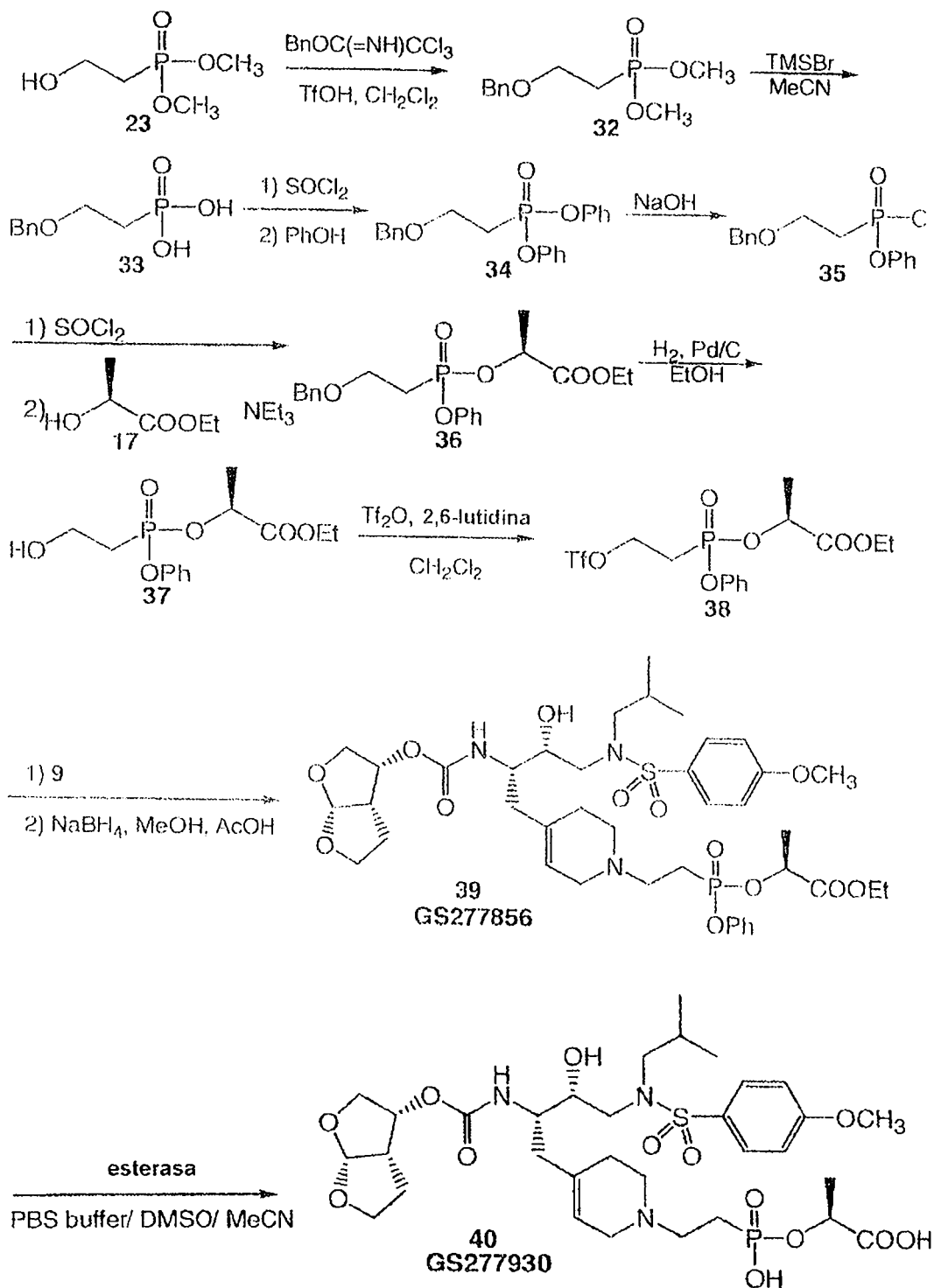
Una solución del triflato 29 en bruto, 2,6-lutidina (0,025 ml, 0,215 mmol, Aldrich), y la piridina 9 en acetona-d₆ (1,5 ml, Aldrich) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se concentró bajo presión reducida para obtener el producto piridinio en bruto: RMN ³¹P (acetona-d₆) δ 25,8; EM (ESI) 852 (M+).

A una solución de la sal de piridinio en bruto en etanol (2 ml) se agregaron 7,8 gotas de una solución de ácido acético (0,4 ml, Aldrich) en etanol (2 ml). La solución se agitó a 0°C y se agregó NaBH₄ (7~8 mg). La solución se mantuvo hasta un pH 3-4, por agregar la solución de ácido acético. Se agregó más NaBH₄ y ácido acético hasta que la reacción se completó. Después de 4 h, la mezcla se concentró y el residuo que se mantuvo se disolvió en NaHCO₃ saturado (10 ml). El producto se extrajo con EtOAc (10 ml x 3), se secó (MgSO₄), y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por repetir la cromatografía en gel de sílice o seguido por purificación CLAR. Se liofilizó la fracción colectada para resultar en el producto 30 (13,5 mg, 26%) como la sal del ácido trifluoroacético: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,72 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,36 (a, 10H), 7,00 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,69 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 5,41 (a, 1H), 5,13-4,93 (m, 6H), 4,05-2,5 (m, 19H), 3,88 (s, 3H), 2,5-1,9 (m, 5H), 1,90-1,74 (m, 2H), 0,88 (d, 6H, J = 6,1 Hz); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 25,8; EM (ESI) 856 (M+H).

Ejemplo 22

El ácido fosfónico 31: Una mezcla del dibencilfosfonato 30 (9,0 mg, 0,009 mmol) y 10% de Pd/C (5,2 mg, Aldrich) en EtOAc (2 ml) y se agitó etanol (0,05 ml) bajo una atmósfera de H₂ durante 3 h a temperatura ambiente. Después la mezcla se filtró a través de celite, se agregó una gota de ácido trifluoroacético (Aldrich) a el filtrado y el filtrado se concentró hasta secarse para proporcionar el producto 31 (6,3 mg, 86%): RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,76 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,11 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 5,69 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 5,54 (a, 1H), 5,09 (a, 1H), 4,05-3,84 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,84-3,38 (m, 9H), 3,07 (dd, 2H, J = 13,5 y 8,4 Hz), 2,9-2,31 (m, 5H), 2,31-1,83 (m, 6H), 0,92 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 0,85 (d, 3H, J = 6,9 Hz), RMN ³¹P (CD₃OD) δ 21,6; EM (ESI) 676 (M+H).

Esquema 7



Ejemplo 23

Benciléter 32: Una solución de dimetil hidroxietilfosfonato (5,0 g, 32,5 mmol, Across) y bencil 2,2,2-tricloroacetimidato (97,24 ml, 39,0 mmol, Aldrich) en CH_2Cl_2 (100 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno, se trató con ácido trifluorometansulfónico (0,40 ml). La agitación se realizó durante 3 horas a 0°C y la reacción luego se permitió calentar a temperatura ambiente mientras se continuó agitando. La reacción se continuó durante 15 horas, y la mezcla de reacción luego se diluyó con diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se concentró bajo presión reducida y se procesó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un

ES 2 290 485 T3

gradiente de eluyente de 60% de EtOAc en hexano hasta 100% de EtOAc para proporcionar 4,5 g, (57%) del éter bencílico como líquido incoloro. RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 31,5.

Ejemplo 24

Diácido 33: Una solución de benciléter 32 (4,5 g, 18,4 mmol) se disolvió en acetonitrilo anhídrido (100 mL), se enfrió a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se trató con bromuro de TMS (9,73 ml, 74 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y después de 15 horas de agitarse se centró repetidamente con MeOH/agua para proporcionar el diácido, el cual se usó directamente en la siguiente etapa. RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 31,9.

Ejemplo 25

Difenilfosfonato 34: Diácido 33 (6,0 g, 27 mmol) se disolvió en tolueno y se concentró bajo presión reducida varias veces, se disolvió en acetonitrilo anhídrido, se agitó bajo un atmósfera de nitrógeno, y se trató con cloruro de tionilo (20 mL, 270 mmol) por adición lenta. La solución se calentó a 70°C durante 2 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se disolvió en diclorometano anhídrido, se enfrió a -78°C y se trató con fenol (15 g, 162 mmol) y trietilamina (37 ml, 270 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas, y luego se diluyó con diclorometano enfriado en hielo, se lavó con agua enfriada en hielo, se secó (MgSO_4), y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se usó directamente en la siguiente etapa. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,40-7,16 (d, 15H), 4,55 (s, 2H), 3,98-3,84 (m, 2H), 2,55-2,41 (m, 2H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 22,1.

Ejemplo 26

Mono ácido 35: el Monoácido 35 se preparó usando condiciones análogas a aquellas usadas para preparar el monoácido 16, excepto que el difenilfosfonato 34 se sustituyó por el benciléter 15. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,38-7,16 (d, 10H), 4,55 (s, 2H), 3,82-3,60 (m, 3H), 2,33-2,21 (m, 2H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 29,0.

Ejemplo 27

Etil lactato fosfonato 36: El etil lactato fosfonato 36 se preparó análogamente a el Etil lactato fosfonato 18 excepto que el monoácido 35 se sustituyó por el monoácido 16. RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 27,0, 25,6.

Ejemplo 28

Etil lactato fosfonato con alcohol libre 37: El Etil lactato fosfonato con alcohol libre 37 se preparó análogamente a el Etil lactato fosfonato con alcohol libre 19 excepto que el Etil lactato fosfonato 36 se sustituyó por el Etil lactato fosfonato 18. RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 28,9, 26,8.

Ejemplo 29

Triflato 38: Una solución del alcohol 37 (663 mg, 2,19 mmol) y 2,6-lutidina (0,385 ml, 3,31 mmol, Aldrich) en CH_2Cl_2 (5 ml) se agitó a -45°C y se agregó anhídrido trifluorometansulfónico (0,48 ml, 2,85 mmol, Aldrich). La solución se agitó durante 1,5 h a -45°C, se diluyó con agua enfriada en hielo (50 ml), y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con agua enfriada en hielo (50 ml), se secaron (MgSO_4), y se concentraron bajo presión reducida hasta obtener una mezcla en bruto de 2 diastereómeros (910 mg, 96%, relación 1:3): RMN ^1H (acetona- d_6) δ 7,48-7,37 (m, 2H), 7,37-7,18 (m, 3H), 5,2-4,95 (m, 3H), 4,3-4,02 (m, 2H), 3,38-3,0 (m, 1H), 3,0-2,7 (m, 2H), 2,1-1,9 (m, 1H), 1,52 (d, 1H), 1,4 (d, 2H), 1,4-1,1 (m, 3H); RMN ^{31}P (acetona- d_6) δ 21,8 (0,75P), 20,5 (0,25P).

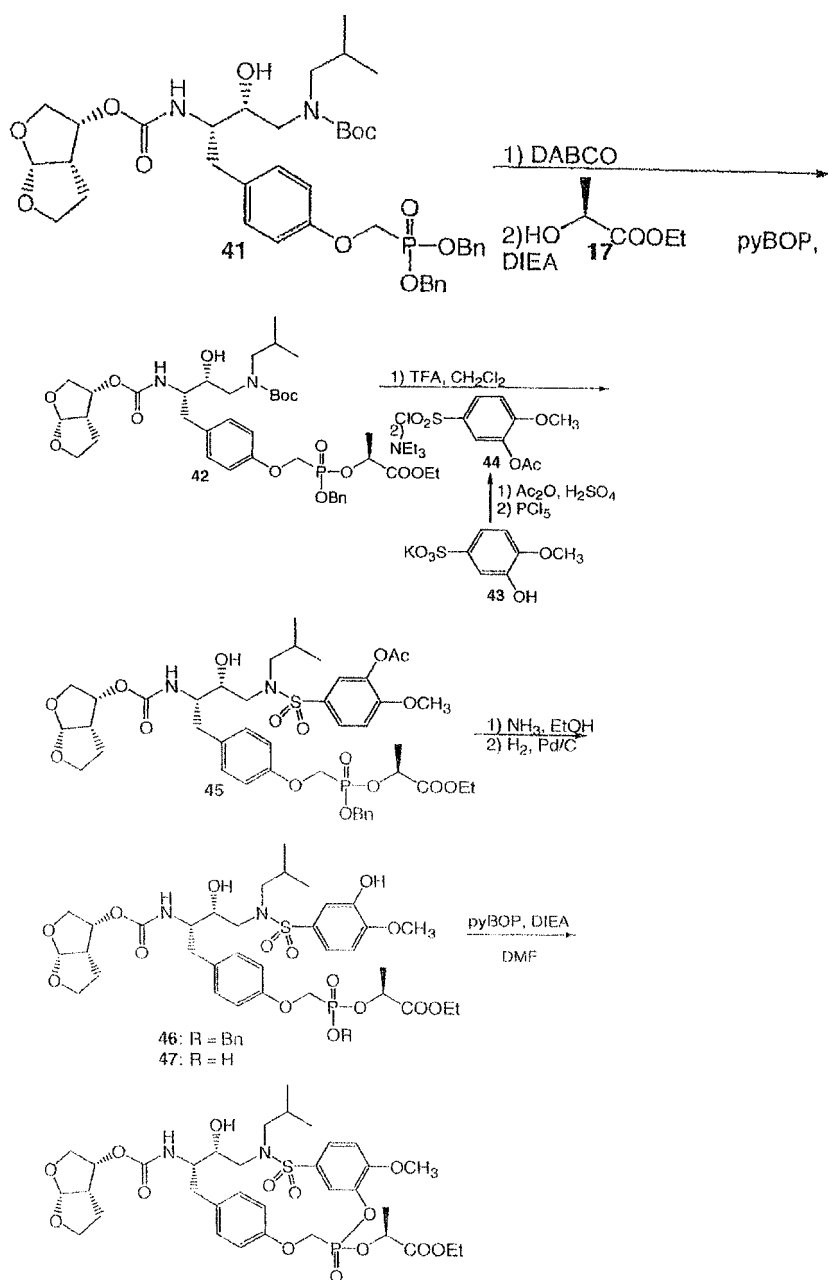
Ejemplo 30

El profármaco 39: Una solución del triflato en bruto 38 (499 mg, 1,15 mmol) y la piridina 9 (494 mg, 0,877 mmol) en acetona (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16,5 h. La solución se concentró bajo presión reducida para obtener la sal de piridinio en bruto. A una solución de la sal de piridinio en bruto en etanol (10 ml) se agregaron 5 gotas de una solución de ácido acético (1 ml) en etanol (5 ml). La solución se agitó a 0°C y se agregó NaBH_4 (~10 mg, Aldrich). La solución se mantuvo hasta un pH 3,4 por la adición de la solución de ácido acético. Se agregó más NaBH_4 y ácido acético hasta que la reducción se completó. Después de 5,5 h, la mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo restante se disolvió en NaHCO_3 saturada enfriada en hielo (30 ml x 2) y los extractos combinados se lavaron con 50% de NaHCO_3 saturado (50 ml), se secaron (MgSO_4), y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice seguido por cromatografía en el material de la columna de fase inversa C18. La liofilización de la fracción colectada resulta en el producto de la mezcla 39 (376 mg, 50%, relación -2,5:1) como la sal del ácido trifluoroacético: RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{CN}+\text{TFA}$) δ 7,78 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,52-7,42 (m, 2H); 7,37-7,22 (, 3H), 7,10 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,78 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 5,64 (m, 1H), 5,50 (a, 1H), 5,08 (m, 2H), 4,31-4,12 (m, 2H), 4,04-3,42 (m, 11H), 3,90 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 3,23-3,16 (m, 1H), 3,08-2,78 (m, 6H), 2,76-2,27 (m, 5H), 2,23-2,11 (m, 1H), 2,08-1,77 (m, 3H), 1,58 (d, 0,9H, J = 7,2 Hz), 1,45 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 1,32-1,20 (m, 3H), 0,95-0,84 (m, 6H); RMN ^{31}P ($\text{CD}_3\text{CN}+\text{TFA}$) δ 24,1 y 23,8, 22,2 y 22,1; EM (ESI) 852 (M+H).

Ejemplo 31

Metabolito 40: A una solución del profármaco 39 (35,4 mg, 0,037 mmol) en DMSO (0,35 ml) y acetonitrilo (0,70 ml) se agregó una solución amortiguadora PBS 0.1 M (10,5 ml) se mezcló completamente para resultar en una suspensión. A la suspensión se agregó una suspensión de esterasa de hígado de cerdo (0,175 ml, EC3.1.1.1, Sigma). Después la suspensión se almacenó a 37°C durante 6,5 h, la mezcla se filtró a través de una membrana filtró de 0,45 y el filtrado se purificó por CLAR. La fracción colectada se liofilizó para dar el producto 40 como la sal del ácido trifluoroacético (28,8 mg, 90%): RMN ^1H (D_2O) δ 7,96 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,32 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,89 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 5,66 (a, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,23-4,12 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 4,06-3,10 (m, 14H), 3,03 (dd, 1H, J = 14,1 y 6,6 Hz), 2,78-1,97 (m, 9H), 1,66 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,03 (d, 3H, J = 7,5 Hz), 1,01 (d, 3H, J = 6,9 Hz); RMN ^{31}P ($\text{CD}_3\text{CN}+\text{TFA}$) δ 20,0, 19,8; EM (ESI) 748 (M+H).

Esquema 8



48A: un diastereómero menor (GS277932)

48B: un diastereómero mayor (GS277933)

ES 2 290 485 T3

Ejemplo 32

Compuesto 42: El dibencilfosfonato 41 (947 mg, 1,21 mmol) se trató con DABCO (140,9 mg, 1,26 mmol, Aldrich) en 4,5 ml de tolueno para obtener el monoácido (890 mg, 106%). El monoácido en bruto (890 mg) se secó por evaporación con tolueno dos veces y se disolvió en DMF (5,3 ml) con etil (S)-lactato (0,3 ml, 2,65 mmol, Aldrich) y pyBOP (945 mg, 1,82 mmol, Aldrich) a temperatura ambiente. Después se agregó diisopropiletilamina (0,85 ml, 4,88 mmol, Aldrich), la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se concentró bajo presión reducida hasta un volumen alto. La solución resultante se diluyó con 5% de HCl acuoso (30 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Después los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron, el residuo se procesó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto 42 (686 mg, 72%) como una mezcla de 2 diastereómeros (relación 2:3): RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,46-7,32 (m, 5H), 7,13 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,85 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 5,65 (m, 1H), 5,35-4,98 (m, 4H), 4,39 (d, 0,8H, J = 10,2 Hz), 4,30-4,14 (m, 3,2H), 3,98 (dd, 1H, J = 9,3 y 6,0 Hz), 3,92-3,78 (m, 3H), 3,78-3,55 (m, 3H), 3,16-2,68 (m, 6H), 1,85 (m, 1H), 1,74-1,55 (m, 2H), 1,56 (d, 1,8H, J = 7,2 Hz), 1,49 (d, 1,2H), 1,48 (s, 9H), 1,30-1,23 (m, 3H), 0,88 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 0,87 (d, 3H, J = 6,3 Hz); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 20,8 (0,4P), 19,5 (0,6P); EM (ESI) 793 (M+H).

Ejemplo 33

Compuesto 45: Una solución del compuesto 42 (101 mg, 0,127 mmol) y ácido trifluoroacético (0,27 ml, 3,5 mmol, Aldrich) en CH₂Cl₂ (0,6 ml) se agitó a 0°C durante 3,5 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se secó en vacuo para dar la amina en bruto como la sal TFA.

Una solución de la sal amina en bruto y trietilamina (0,072 ml, 0,52 mmol, Aldrich) en CH₂Cl₂ (1 ml) se agitó a 0°C y se agregó el cloruro de sulfonilo 42 (37 mg, 0,14 mmol). Después la solución se agitó a 0°C durante 4 h y 0,5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 1; 15 ml x 2). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NaCl saturado, se secaron (MgSO₄), y se concentraron bajo presión reducida. Se purificaron por cromatografía en gel de sílice para proporcionar la sulfonamida 45 (85 mg, 72%) como una mezcla de 2 diastereómeros (relación ~1:2): RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,45-7,31 (m, 7H), 7,19 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,12 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 6,85 (m, 2H), 5,65 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 5,34-5,16 (m, 2H), 5,13-4,97 (m, 2H), 4,97-4,86 (m, 1H), 4,38 (d, 0,7H, J = 10,8 Hz), 4,29-4,12 (m, 3,3H), 3,96 (dd, 1H, J = 9,3 y 6,3 Hz), 3,89 (s, 3H), 3,92-3,76 (m, 3H), 3,76-3,64 (m, 2H), 3,64-3,56 (br, 1H), 3,34-3,13 (m, 1H), 3,11-2,70 (m, 6H), 2,34 (s, 3H), 1,86 (m, 1H, J = 7,0 Hz), 1,75-1,58 (m, 2H), 1,56 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 1,49 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 1,29-1,22 (m, 3H), 0,94 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,90 (d, 3H, J = 6,9 Hz); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 20,7 (0,3P), 19,5 (0,7P); EM (ESI) 921 (M+H).

Ejemplo 34

Compuesto 46: el Compuesto 45 (257 mg, 0,279 mmol) se agitó en una solución saturada de amonio en etanol (5 ml) a 0°C durante 15 min. y la solución se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice proporciona el compuesto 46 (2,6 mmol, 84%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,48-7,34 (m, 4H), 7,22-7,05 (m, 5H), 7,01 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,87-6,80 (m, 2H), 5,68 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 5,32 (dd, 1,3H, J = 8,7 y 1,8 Hz), 5,22 (d, 0,7H, J = 9,0 Hz), 5,11-5,00 (m, 3H), 4,47-4,14 (m, 4H), 4,00 (dd, 1H, J = 9,9 y 6,6 Hz), 3,93 (s, 3H), 3,95-3,63 (m, 5H), 3,07-2,90 (m, 4H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,75-2,63 (m, 2H), 1,88-1,67 (m, 3H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,57 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 1,50 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 1,31-1,20 (m, 3H), 0,95 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,88 (d, 3H, J = 6,3 Hz); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 20,7 (0,3P), 19,6 (0,7P); EM (ESI) 879 (M+H).

Ejemplo 35

Compuesto 47: Una mezcla de compuesto 46 (176 mg, 0,200 mmol) y 10% de Pd/C (9,8 mg, Aldrich) en EtOAc (4 ml) y etanol (1 ml) se agitó bajo una atmósfera de H₂ durante 3 h a temperatura ambiente. Después la mezcla se filtró a través de celite, el filtrado se concentró hasta secarse para proporcionar el compuesto 47 (158 mg, 100%) como un polvo blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,30-7,16 (m, 2H), 7,12 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,84 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 5,66 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 5,13-4,96 (m, 2H), 4,38-4,10 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 4,02-3,66 (m, 6H), 3,13-2,69 (m, 7H), 1,96-1,50 (m, 3H), 1,57 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,26 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 0,93 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 0,88 (d, 3H, J = 6,0 Hz); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 20,1; EM (ESI) 789 (M+H).

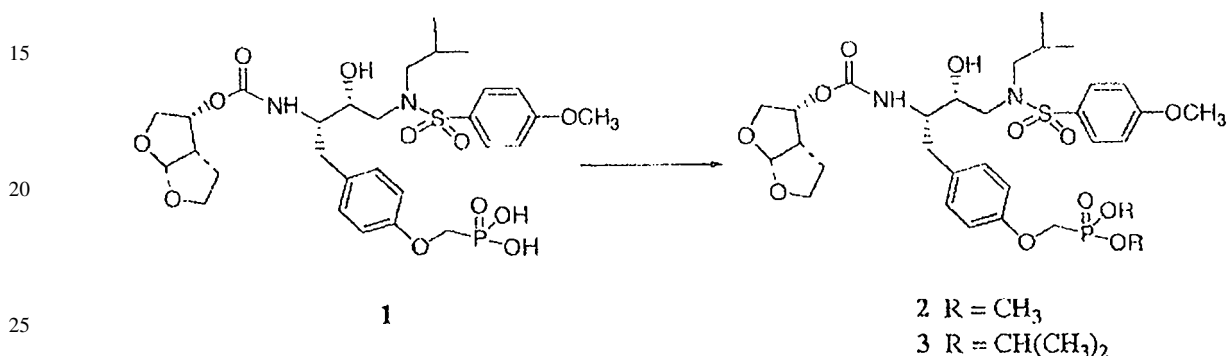
Ejemplo 36

Compuesto 48A y 48B: Una solución de pyBOP (191 mg, 0,368 mmol, Aldrich) y diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,574 mmol, Aldrich) en DMF (35 ml) se agitó a temperatura ambiente como una solución del compuesto 47 (29 mg, 0,036 mmol) en DMF (5,5 ml) se agregó durante 16 h. Después de la adición, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua enfriada en hielo y se extrajo con EtOAc (20 ml x 1; 10 ml x 2). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice seguido por CCD preparativa para dar 2 isómeros de la estructura 48 (1,0 mg, 3,6% y 3,6 mg, 13%). Isómero 48A: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,39 (m, 1H), 7,12 (a, 1H), 7,01 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,98 (a, 1H), 6,60 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 5,75 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 5,37-5,28 (m, 2H), 5,18 (c, 1H, J = 8,7 Hz), 4,71 (dd, 1H, J = 14,1 y 7,5 Hz), 4,39 (m, 3H), 4,15-4,06 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 4,05-3,6 (m, 5H), 3,35 (m, 1H), 3,09 (a, 1H), 2,90-2,78 (m, 3H), 2,2-2,0 (m, 3H), 1,71 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,34 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,01

(d, 3H, J = 6,3 Hz), 0,95 (d, 3H, J = 6,3 Hz); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 17,8; EM (ESI) 793 (M+Na); isómero 48B: RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,46 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,24 (a, 1H), 7,00 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,53 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,74 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 5,44 (m, 1H), 5,35 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 5,18 (g, 1H, J = 7,2 Hz), 4,68 (dd, 1H, J = 14,4 y 6,3 Hz), 4,23 (m, 3H), 4,10 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,77-4,04 (m, 6H), 3,46 (dd, 1H, J = 12,9 y 11,4 Hz), 3,08 (a, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,76 (dd, 1H, J = 12,9 y 4,8 Hz), 1,79-2,11 (m, 3H), 1,75 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,70 (m, 2H), 1,27 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,01 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,93 (d, 3H, J = 6,6 Hz); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 15,4; EM (ESI) 793 (M+Na).

Sección P de Ejemplos

10 Ejemplo 1



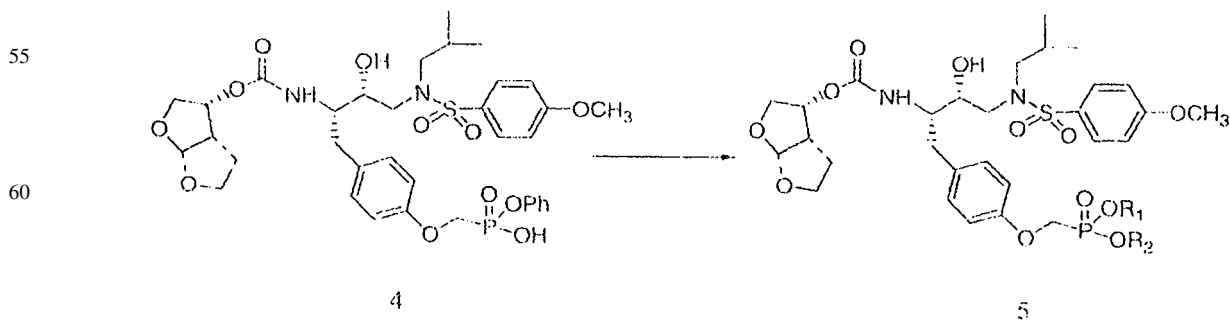
Ejemplo 1A

30 Éster dimetilfosfónico 2 (r = CH_3): A un matraz cargado con ácido fosfónico 1 (67 mg, 0,1 mmol), metanol (0,1 ml, 2,5 mmol) y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (83 mg, 0,4 mmol), luego se agregó piridina (1 ml) bajo N_2 . La mezcla resultante se agitó a 60-70°C durante 2 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavó con NH_4Cl , salmuera y agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (isopropanol/ CH_2Cl_2 , 1% hasta 7%) para dar 2 (39 mg, 56%) como un sólido blanco. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,65 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,10-4,92 (m, 4H), 4,26 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 3,96-3,65 (m sobrelapándose con s, 15H), 3,14-2,76 (m, 7H), 1,81-1,55 (m, 3H), 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 21,7; EM (ESI) 723 (M+Na).

Ejemplo 1B

45 Éster diisopropilfosfónico 3 (R = $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) se sintetizó en la misma manera en rendimiento del 60%. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,66 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,08-4,92 (m, 3H), 4,16 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 3,98-3,68 (m sobrelapándose con s, 9H), 3,16-2,78 (m, 7H), 1,82-1,56 (m, 3H), 1,37 (t, J = 6,3 Hz, 6H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 17,3; EM (ESI) 779 (M+Na).

50 Ejemplo 2



ES 2 290 485 T3

Compuesto	R ₁	R ₂
5a	OPh	mix-Hba-Et
5b	OPh	(S)-Hba-Et
5c	OPh	(S)-Hba-tBu
5d	OPh	(S)-Hba-EtMor
5e	OPh	(R)-Hba-Et

Ejemplo 2A

Monolactato 5a (R₁ = OPh, R₂ = Hba-Et): A un matraz cargado con monofenil fosfonato 4 (250 mg, 0,33 mmol), éster etílico del ácido 2-hidroxi-n-butírico (145 mg, 1,1 mmol) y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (226 mg, 1,1 mmol), se agregó después piridina (2,5 ml) bajo N₂. La mezcla resultante se agitó a 60-70°C durante 2 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavó con NH₄Cl, salmuera y agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/CH₂Cl₂, 1:1) para dar 5a (150 mg, 52%) como un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,70 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,37-7,19 (m, 5H), 7,14 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,10-4,95 (m, 3H), 4,56-4,39 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 3,96-3,68 (m sobrelapándose con s, 9H), 3,15-2,77 (m, 7H), 1,81-1,55 (m, 5H), 1,21 (m, 3H), 1,04-0,86 (m, 6H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 17,5 y 15,1; EM (ESI) 885 (M+Na).

Ejemplo 2B

Monolactato 5b (R₁ = OPh, R₂ = (S)-Hba-Et): A un matraz cargado con monofenil fosfonato 4 (600 mg, 0,8 mmol), éster etílico del ácido (S)-2-hidroxi-n-butírico (317 mg, 2,4 mmol) y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (495 mg, 2,4 mmol), luego se agregó piridina (6 ml) bajo N₂. La mezcla resultante se agitó a 60-70°C durante 2 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavó con NH₄Cl, salmuera y agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/CH₂Cl₂, 1:1) para dar 5b (360 mg, 52%) como un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,37-7,19 (m, 5H), 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,10-4,95 (m, 3H), 4,57-4,39 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 3,96-3,68 (m sobrelapándose con s, 9H), 3,15-2,77 (m, 7H), 1,81-1,55 (m, 5H), 1,23 (m, 3H), 1,04-0,86 (m, 6H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 17,5 y 15,2; EM (ESI) 885 (M+Na).

Ejemplo 2C

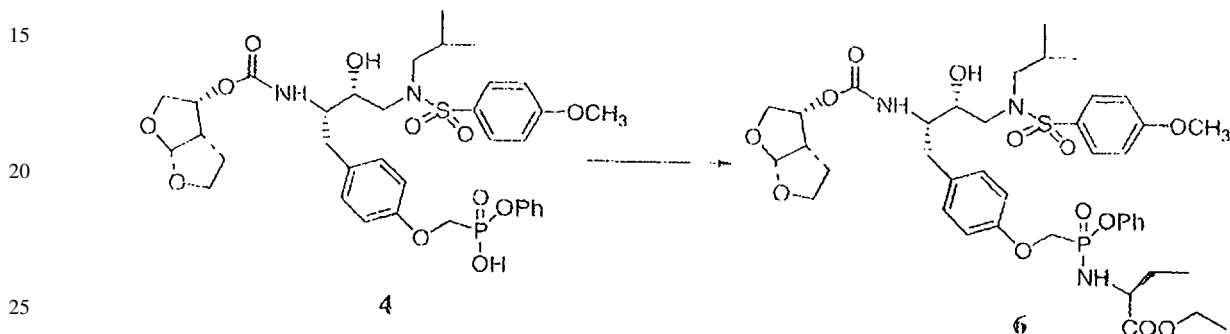
Monolactato 5c (R₁ = OPh, R₂ = (S)-Hba-tBu): A un matraz cargado con monofenil fosfonato 4 (120 mg, 0,16 mmol), terc-butil (S)-2-hidroxi-butarato (77 mg, 0,48 mmol) y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (99 mg, 0,48 mmol) y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (99 mg, 0,48 mmol), luego se agregó piridina (1 mL) bajo N₂. La mezcla resultante se agitó a 60-70°C durante 2 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavó con NH₄Cl, salmuera y agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/CH₂Cl₂, 1:1) para dar 5c (68 mg, 48%) como un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,37-7,19 (m, 5H), 7,14 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,64 (m, 1H), 5,10-4,95 (m, 3H), 4,57-4,39 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 3,96-3,68 (m sobrelapándose con s, 9H), 3,15-2,77 (m, 7H), 1,81-1,55 (m, 5H), 1,44 (d, J = 11 Hz, 9H), 1,04-0,86 (m, 9H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 17,5 y 15,2; EM (ESI) 913 (M+Na).

Ejemplo 2D

Monolactato 5d (R₁ = OPh, R₂ = (S)-Lac-EtMor): A un matraz cargado con monofenil fosfonato 4 (188 mg, 0,25 mmol), éster (S)-lactato etilmorfolina (152 mg, 0,75 mmol) y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (155 mg, 0,75 mmol), luego se agregó piridina (2 ml) bajo N₂. La mezcla resultante se agitó a 60-70°C durante 2 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se lavó con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavó con NH₄Cl, salmuera y agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (isopropanol/CH₂Cl₂, 1:9) para dar 5d (98 mg, 42%) como un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,72 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,34-7,20 (m, 5H), 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,21-4,99 (m, 3H), 4,57-4,20 (m, 4H), 3,97-3,63 (m sobrelapándose con s, 13H), 3,01-2,44 (m, 13H), 1,85-1,50 (m, 6H), 0,92 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,5, 3H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 17,4 y 15,3; EM (ESI) 934 (M).

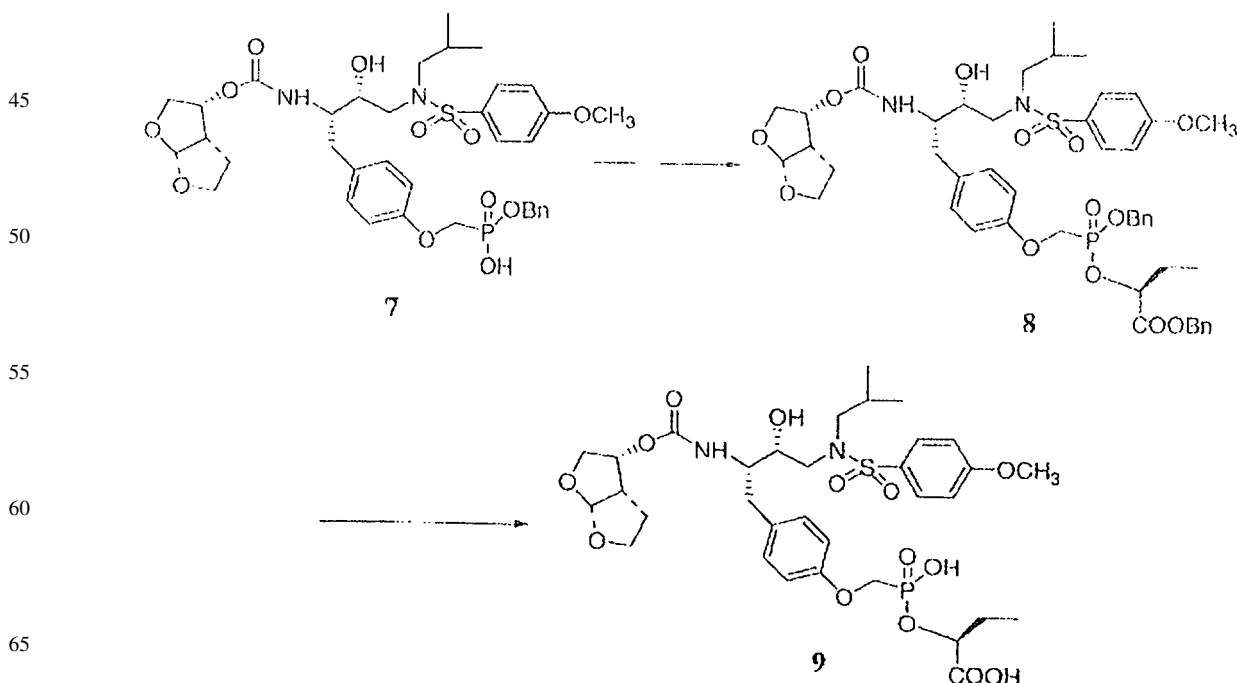
Ejemplo 2E

Monolactato 5e (R1 = OPh, R2 = (R)-Hba-Et): A un matraz cargado con monofenil fosfonato 4 (600 mg, 0,8 mmol), éster etílico del ácido (R)-2-hidroxi-n-butírico (317 mg, 2,4 mmol) y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (495 mg, 2.4 mmol), luego se agregó piridina (6 ml) bajo N₂. La mezcla resultante se agito durante 2 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavó con NH₄Cl, salmuera y agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/CH₂Cl₂, 1:1) para dar 5E (345 mg, 50%) como un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,70 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,37-7,19 (m, 5H), 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,10-4,95 (m, 3H), 4,57-4,39 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 3,96-3,68 (m sobrelapándose con s, 9H), 3,15-2,77 (m, 7H), 1,81-1,55 (m, 5H), 1,23 (m, 3H), 1,04-0,86 (m, 6H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 17,5 y 15,1; EM (ESI) 885 (M+Na).



Ejemplo 3

Monoamidato 6: A un matraz cargado con monofenil fosfonato 4 (120 mg, 0,16 mmol), clorohidrato de éster etílico del ácido butírico L-alanina (160 mg, 0,94 mmol) y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (132 mg, 0,64 mmol), luego se agregó piridina (1 ml) bajo N₂. La mezcla resultante se agito durante 2 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavó con NH₄Cl, salmuera y agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (isopropanol/CH₂Cl₂, 1:9) para dar 6 (55 mg, 40%) como un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,72 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,37-7,23 (m, 5H), 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,90-6,83 (m, 2H), 5,65 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,10-4,92 (m, 3H), 4,28 (m, 2H), 3,96-3,68 (m sobrelapándose con s, 9H), 3,15-2,77 (m, 7H), 1,81-1,55 (m, 5H), 1,23 (m, 3H), 1,04-0,86 (m, 6H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 20,7 y 19,6; EM (ESI) 884 (M+Na).

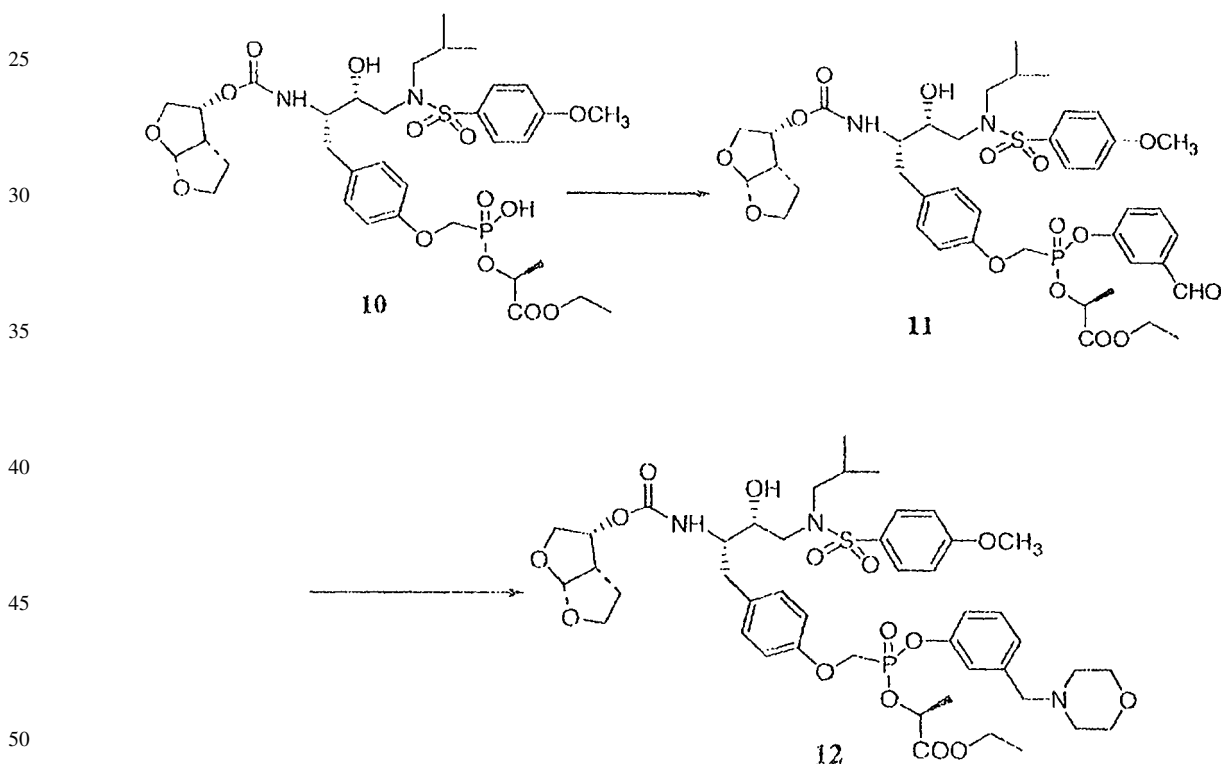


Ejemplo 4A

Compuesto 8: A una solución agitada de monobencil fosfonato 7 (195 mg, 0,26 mmol) en 1 ml de DMF a temperatura ambiente bajo N₂ se agregó bencil-(s)-lactato (76 mg, 0,39 mmol) y PyBOP (203 mg, 0,39 mmol), seguido por DIEA (181 μ l, 1 mmol). Después de 3 h, el solvente se removió bajo presión reducida, y la mezcla en bruto resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano 1:1) para dar 8 (120 mg, 50%) como un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,38-7,34 (m, 5H), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,64 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,24-4,92 (m, 7H), 4,28 (m, 2H), 3,96-3,67 (m sobrelapándose con s, 9H), 3,16-2,76 (m, 7H), 1,95-1,62 (m, 5H), 0,99-0,87 (m, 9H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 21,0 y 19,7; EM (ESI) 962 (M+Na).

Ejemplo 4B

Compuesto 9: Una solución del compuesto 8 (100 mg) se disolvió en EtOH/EtOAc (9 mL/3 mL), se trató con 10% de Pd/C (10 mg) y se agitó bajo una atmósfera H₂ (balón) durante 1,5 h. El catalizador se removió por filtración a través de celite. El filtrado se evaporó bajo presión reducida, el residuo se trituró con éter y el sólido se colectó por filtración para proporcionar el compuesto 9 (76 mg, 94%) como un sólido blanco. RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,59 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,03-4,95 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 3,90-3,65 (m trasplante s, 9H), 3,41 (m, 2H), 3,18-2,78 (m, 5H), 2,44 (m, 1H), 1,96 (m, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,18 (m, 3H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,3 Hz, 3H); RMN ³¹P (CD₃OD) δ 18,3; EM (ESI) 782 (M+Na).



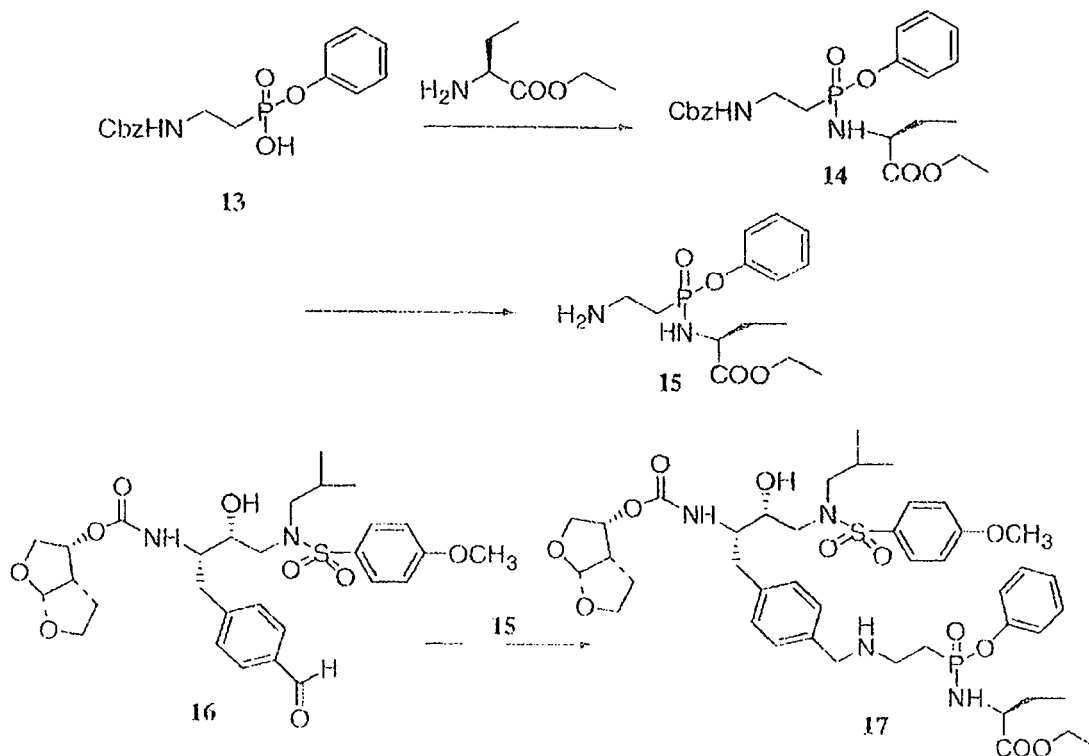
Ejemplo 5A

Compuesto 11: A una solución agitada del compuesto 10 (1 g, 1,3 mmol) en 6 ml de DMF a temperatura ambiente bajo N₂ se agregó 3-hidroxibenzaldehído (292 mg, 2,6 mmol) y PyBOP (1 g, 1,95 mmol), seguido por DIEA (0,9 ml, 5,2 mmol). Después de 5 h, el solvente se removió bajo presión reducida, y la mezcla en bruto resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano 1:1) para dar 11 (800 mg, 70%) como un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,98 (s, 1H), 7,79-6,88 (m, 12H), 5,65 (m, 1H), 5,21-4,99 (m, 3H), 4,62-4,16 (m, 4H), 3,99-3,61 (m sobrelapándose con s, 9H), 3,11-2,79 (m, 5H), 1,85-1,53 (m, 6H), 1,25 (m, 3H), 0,90 (m, 6H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 17,9 y 15,9; EM (ESI) 899 (M+Na).

Ejemplo 5B

Compuesto 12: A una solución agitada del compuesto 11 (920 mg, 1,05 mmol) en 10 ml de acetato de etilo a temperatura ambiente bajo N₂ se agregó morfolina (460 mg, 5,25 mmol) y ácido acético (0,25 ml, 4,2 mmol), seguido por cianoborohidruro de sodio (132 mg, 2,1 mmol). Después de 20 h el solvente se removió bajo presión reducida, y

el residuo se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavó con NH_4Cl , salmuera y agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (isopropanol/ CH_2Cl_2 , 6%) para dar 12 (600 mg, 60%) como un sólido blanco. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,71 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,27 (m, 4H), 7,15 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,89 (m, 2H), 5,65 (m, 1H), 5,21-5,02 (m, 3H), 4,58-4,38 (m, 2H), 4,21-4,16 (m, 2H), 3,99-3,63 (m sobrelapándose con s, 15H), 3,47 (s, 2H), 3,18-2,77 (m, 7H), 2,41 (s, 4H), 1,85-1,53 (m, 6H), 1,25 (m, 3H), 0,90 (m, 6H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 17,4 y 15,2; EM (ESI) 971 (M+Na).



Ejemplo 6A

Compuesto 14: A una solución agitada del compuesto 13 (1 g, 3 mmol) en 30 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente bajo N_2 se agregó cloruro de tionilo (0,67 ml, 9 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60-70°C durante 0,5 h. Después se enfrió a temperatura ambiente, el solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se agregó 30 ml de DCM, seguido por DIEA (1,7 ml, 10 mmol), clorhidrato de éster etílico del ácido butírico L-alanina (1,7 g, 10 mmol) y TEA (1,7 ml, 12 mmol). Después de 4 h a temperatura ambiente, el solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se diluyó con DCM y se lavó con salmuera y agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Hexano/ EtOAc 1:1) para dar 14 (670 mg, 50%) como aceite amarillo. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,33-7,11 (m, 10H), 5,70 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,13-3,53 (m, 5H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,76-1,55 (m, 2H), 1,25-1,19 (m, 3H), 0,85-0,71 (m, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 30,2 y 29,9; EM (ESI) 471 (M+Na).

Ejemplo 6B

Compuesto 15: Una solución del compuesto 14 (450 mg) se disolvió en 9 ml de EtOH, luego se agregó 0,15 ml del ácido acético y Pd/C al 10% (90 mg). La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de H_2 (balón) durante 4 h. Después se filtró a través de celite, el filtrado se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto 15 (300 mg, 95%) como aceite incoloro. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,29-7,12 (m, 5H), 4,13-3,53 (m, 5H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,24-1,19 (m, 3H), 0,84-0,73 (m, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 29,1 y 28,5; EM (ESI) 315 (M+1).

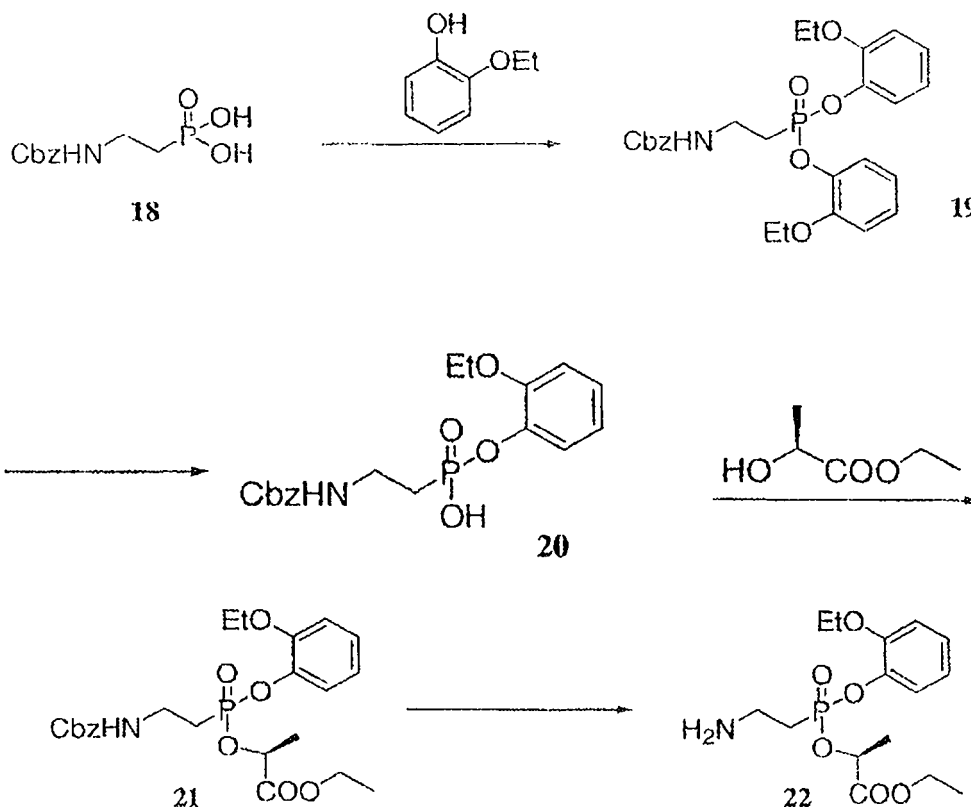
Ejemplo 6C

Monoamidato 17: A una solución agitada del compuesto 16 (532 mg, 0,9 mmol) en 4 ml de 1,2-dicloroetano se agregó el compuesto 15 (300 mg, 0,96 mmol) y MgSO_4 (50 mg), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 3 h, luego se agregó ácido acético (1,3 ml, 23 mmol) y cianoborohidruro de sodio (1,13 g, 18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h bajo argón. Luego se agregó NaHCO_3 acuoso (50 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y agua, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOH/EtOAc , 1/9) dando 17 (600 mg, 60%) como un sólido blanco. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,73 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,33-7,13 (m, 9H), 7,00 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,65 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,11-4,98 (m, 2H), 4,22-3,68 (m sobrelapándose

ES 2 290 485 T3

con s, 15H), 3,20-2,75 (m, 9H), 2,21-2,10 (m, 2H), 1,88-1,55 (m, 5H), 1,29-1,19 (m, 3H), 0,94-0,70 (m, 9H): RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 31,8 y 31,0; EM (ESI) 889 (M).

Ejemplo 7



Ejemplo 7A

Compuesto 19: A una solución agitada del compuesto 18 (3,7 g, 14,3 mmol) en 70 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente bajo N_2 se agregó cloruro de tionilo (6,3 ml, 86 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60-70°C durante 2 h. Después se enfrió a temperatura ambiente, el solvente se removió bajo presión reducida, y se agregaron al residuo 150 ml de DCM, seguido por TEA (12 ml, 86 mmol) y 2-etoxifenol (7,2 ml, 57,2 mmol). Después de 20 h a temperatura ambiente, el solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera y agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/EtOAc 9:1) dando 19 (4,2 g, 60%) como aceite amarillo. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,32-6,83 (m, 13H), 5,22 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,12-3,73 (m, 6H), 2,52-2,42 (m, 2H), 1,41-1,37 (m, 6H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 25,4; EM (ESI) 522 (M+Na).

Ejemplo 7B

Compuesto 20: Una solución del compuesto 19 (3 g, 6 mmol) se disolvió en 70 ml de acetonitrilo a 0°C, luego se agregó NaOH 2N (12 ml, 24 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Luego el solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó con HCl concentrado a un pH = 1, luego se extrajo con acetato de etilo, se combinó la capa orgánica y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar compuesto 20 (2 g, 88%) como un sólido blanco opaco. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,33-6,79 (m, 9H), 5,10 (s, 2H), 4,12-3,51 (m, 6H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,47-1,33 (m, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 30,5; EM (ESI) 380 (M+1).

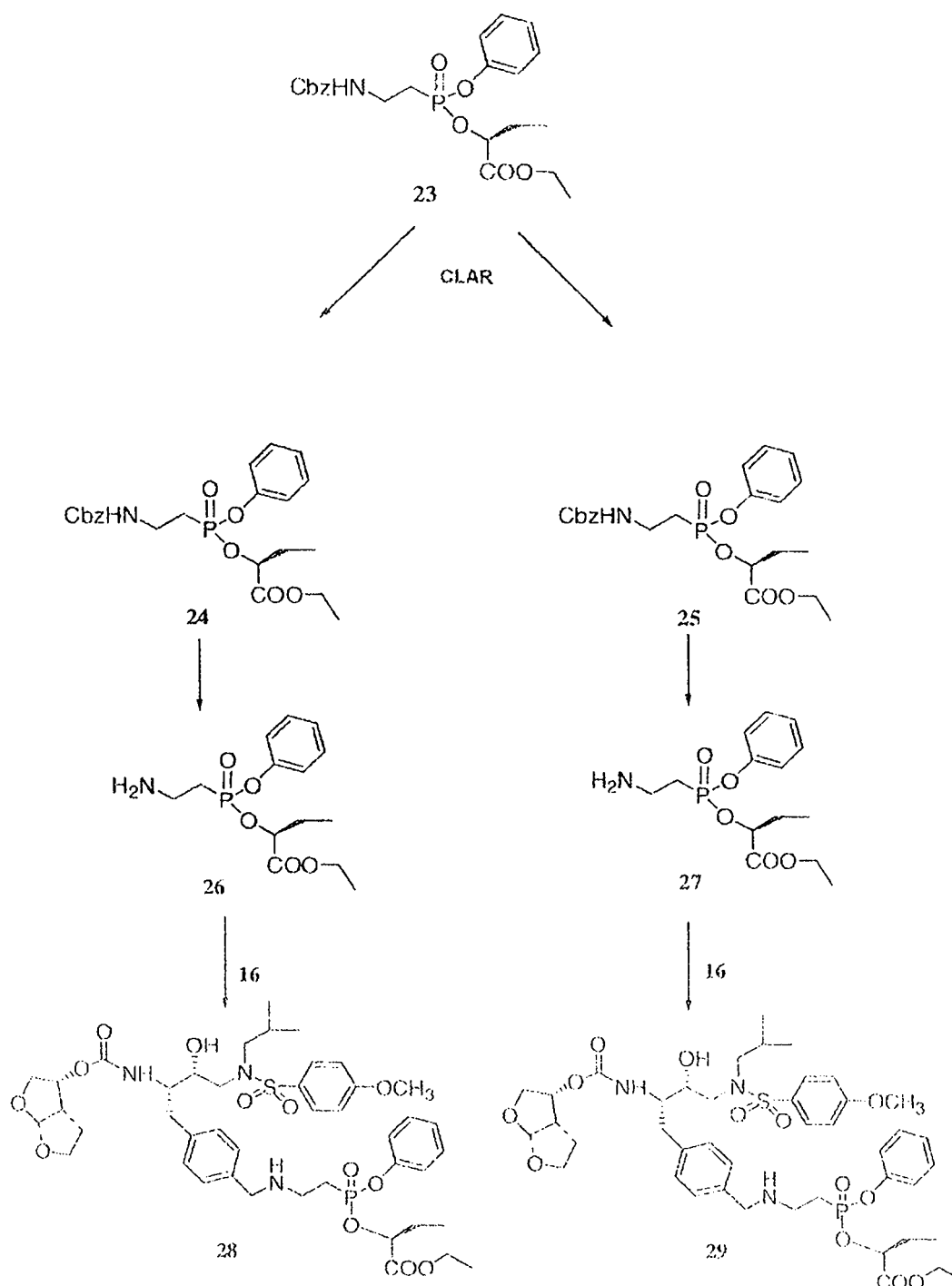
Ejemplo 7C

Compuesto 21: A una solución agitada del compuesto 20 (1 g, 2,6 mmol) en 20 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente bajo N_2 se agregó cloruro de tionilo (1,1 ml, 15,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60-70°C durante 45 min. Después se enfrió a temperatura ambiente, el solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se agregó 25 ml de DCM, seguido por TEA (1,5 mL, 10,4 mmol) y (S)-éster etílico de lactato (0,9 ml, 7,8 mmol). Después de 20 h a temperatura ambiente, el solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con DCM y se lavó con salmuera y agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel

de sílice (DCM/EtOAc 3:1) para dar 21 (370 mg, 30%) como aceite amarillo. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,33-6,84 (m, 9H), 6,17-6,01 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,18-5,01 (m, 3H), 4,25-4,04 (m, 4H), 3,78-3,57 (m, 2H), 2,38-2,27 (m, 2H), 1,5-1,23 (m, 9H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 29,2 y 27,3; EM (ESI) 502 (M+Na).

Ejemplo 7D

Compuesto 22: Una solución del compuesto 21 (370 mg) se disolvió en 8 ml de EtOH, luego se agregó 0,12 ml de ácido acético y Pd/C al 10% (72 mg). La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera H_2 (balón) durante 4 h. Después se filtró a través de celite, el filtrado se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto 22 (320 mg, 96%) como aceite incoloro. RMN ^1H (CDCl_3) 7,27-6,86 (m, 4H), 5,98 (s, 2H), 5,18-5,02 (m, 1H), 4,25-4,06 (m, 4H), 3,34-3,24 (m, 2H), 2,44-2,30 (m, 2H), 1,62-1,24 (m, 9H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 28,3 y 26,8; EM (ESI) 346 (M+1).



ES 2 290 485 T3

Ejemplo 8A

Compuesto 24: El Compuesto 23 se purificó usando un sistema CLAR Dynamax SD-200. La fase móvil consiste de acetonitrilo: agua (65:35, v/v) a una relación de flujo de 70 ml/min. La inyección de volumen fue de 4 ml. La
5 detección por fluorescencia a 245 nm y las relaciones del área del pico se usaron para cuantificaciones. El tiempo de retención fue de 8,2 min. por el compuesto 24 como aceite amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,36-7,19 (m, 10H), 5,88 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,90-4,86 (m, 1H), 4,26-4,12 (m, 2H), 3,72-3,61 (m, 2H), 2,36-2,29 (m, 2H), 1,79-1,74 (m, 2H); 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,82 (t, J = 7,2 Hz, 3H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 28,3; EM (ESI) 472 (M+Na).

Ejemplo 8B

El Compuesto 25 se purificó en la misma manera y el tiempo de retención fue de 7,9 min. por el compuesto 25 como aceite amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,34-7,14 (m, 10H), 5,75 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,96-4,91 (m, 1H), 4,18-4,12 (m, 2H), 3,66-3,55 (m, 2H), 2,29-2,19 (m, 2H), 1,97-1,89 (m, 2H); 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,97 (t, J = 7,2 Hz, 3H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 26,2; EM (ESI) 472 (M+Na).

Ejemplo 8C

Compuesto 26: Una solución del compuesto 24 (1 g) se disolvió en 20 mL de EtOH, luego se agregó 0,3 ml de ácido acético y Pd/C al 10% (200 mg). La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de H₂ (balón) durante 4 h. Después se filtró a través de celite, el filtrado se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto 26 (830 mg, 99%) como aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,46-7,19 (m, 5H), 4,92-4,81 (m, 1H), 4,24-4,21 (m, 2H), 3,41-3,28 (m, 2H), 2,54-2,38 (m, 2H), 1,79-1,74 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,80 (t, J = 7,2 Hz, 3H); RMN ³¹P (CDCl₃); EM (ESI) 316 (M+1).

Ejemplo 8D

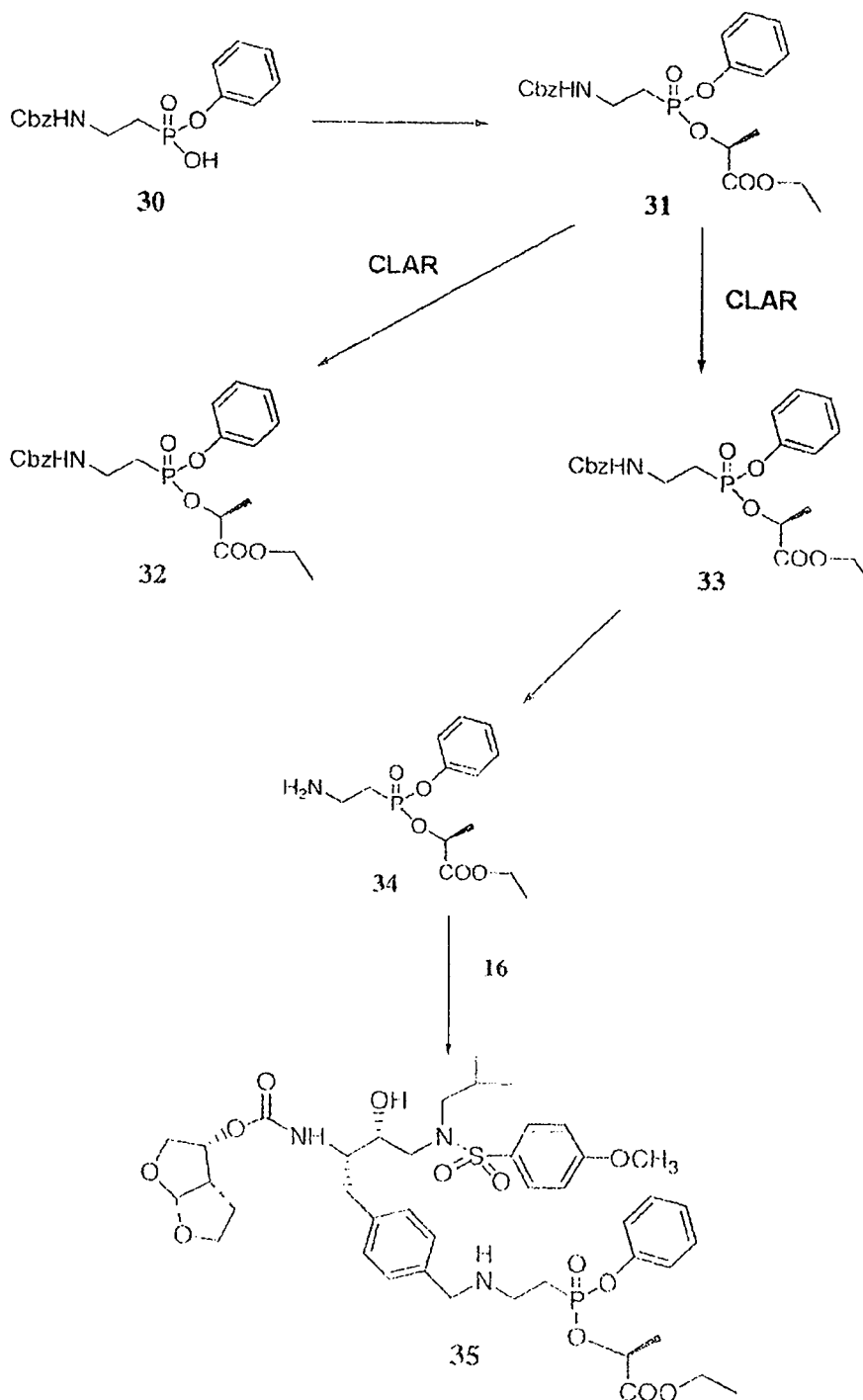
Compuesto 27: Una solución del compuesto 25 (700 g) se disolvió en 14 ml de EtOH, luego se agregó a 0,21 ml de ácido acético y Pd/C al 10% (140 mg). La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de H₂ (balón) durante 4 h. Después se filtró a través de celite, el filtrado se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto 27 (510 mg, 98%) como aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,39-7,18 (m, 5H), 4,98-4,85 (m, 1H), 4,25-4,22 (m, 2H), 3,43-3,28 (m, 2H), 2,59-2,41 (m, 2H), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,02 (t, J = 7,2 Hz, 3H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 24,2; EM (ESI) 316 (M+1).

Ejemplo 8E

Compuesto 28: A una solución agitada del compuesto 16 (1,18 g, 2 mmol) en 9 ml de 1,2-dicloroetano se agregó el compuesto 26 (830 mg, 2,2 mmol) y MgSO₄ (80 mg), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 3 h, luego se agregó el ácido acético (0,34 ml, 6 mmol) y cianoborohidruro de sodio (251 mg, 4 mmol). La
40 mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo argón. Luego se agregó NaHCO₃ acuoso (50 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOH/EtOAc, 1/9) para dar 28 (880 mg, 50%) como un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,35-7,16 (m, 9H), 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,64 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,03-4,85 (m, 3H), 4,24-3,67 (m sobrelapándose con s, 15H), 3,14-2,70 (m, 9H), 2,39-2,28 (m, 2H), 1,85-1,51 (m, 5H), 1,29-1,25 (m, 3H), 0,93-0,78 (m, 9H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 29,2; EM (ESI) 912 (M+Na).

Ejemplo 8F

Compuesto 29: A una solución agitada del compuesto 16 (857 g, 1,45 mmol) en 7 ml de 1,2-dicloroetano se agregó el compuesto 27 (600 mg, 1,6 mmol) y MgSO₄ (60 mg), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 3 h, luego se agregó ácido acético (0,23 ml, 3 mmol) y cianoborohidruro de sodio (183 mg, 2,9 mmol). La
55 mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo argón. Se agregó el NaHCO₃ acuoso (50 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOH/EtOAc, 1/9) para dar 29 (650 mg, 50%) como un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,72 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,35-7,16 (m, 9H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,64 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,03-4,90 (m, 3H), 4,17-3,67 (m sobrelapándose con s, 15H), 3,16-2,77 (m, 9H), 2,26-2,19 (m, 2H), 1,94-1,53 (m, 5H), 1,26-1,18 (m, 3H), 1,00-0,87 (m, 9H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 27,4; EM (ESI) 912 (M+Na).



Ejemplo 9A

Compuesto 31: A una solución agitada del compuesto 30 (20 g, 60 mmol) en 320 ml de tolueno a temperatura ambiente bajo N_2 se agregó cloruro de tionilo (17,5 ml, 240 mmol) y algunas gotas de DMF. La mezcla resultante se agitó a 60-70°C durante 3 h. Después se enfrió a temperatura ambiente, el solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se agregó 280 ml de DCM, seguido por TEA (50 ml, 360 mmol) y éster (S) lactato etilo (17 ml, 150 mmol). Después de 20 h a temperatura ambiente, el solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con DCM y se lavó con salmuera y agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/EtOAc, 1:1) para dar 31 (24 g, 92%) como aceite amarillo. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 7,33-7,18 (m, 10H), 5,94-6,63 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,12-4,95 (m, 3H), 4,24-4,14 (m, 2H), 3,72-3,59 (m, 2H), 2,35-2,20 (m, 2H), 1,58-1,19 (m, 6H); RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ 28,2 y 26,2; EM (ESI) 458 (M+Na).

Ejemplo 9B

Compuesto 32: El compuesto 31 se purificó usando un sistema CLAR Dynamax SD-200. La fase móvil consiste en acetonitrilo: agua (60: 40, v/v) a un caudal de 70 ml/min. El volumen de inyección fue 3 ml. La detección por fluorescencia a 245 nm y las relaciones del área en el pico se usaron por cuantificaciones. Tiempo de Retención fue de 8,1 min. para el compuesto 32 como aceite amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,33-7,18 (m, 10H), 5,94-6,63 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,12-4,95 (m, 3H), 4,24-4,14 (m, 2H), 3,72-3,59 (m, 2H), 2,35-2,20 (m, 2H), 1,58-1,19 (m, 6H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 28,2; EM (ESI) 458 (M+Na).

Ejemplo 9C

El Compuesto 33 se purificó en la misma manera y el tiempo de retención fue de 7,9 min. para el compuesto 33 como aceite amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,33-7,18 (m, 10H), 5,94-6,63 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,12-4,95 (m, 3H), 4,24-4,14 (m, 2H), 3,72-3,59 (m, 2H), 2,35-2,20 (m, 2H), 1,58-1,19 (m, 6H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 26,2; EM (ESI) 458 (M+Na).

Ejemplo 9D

Compuesto 34: Una solución del compuesto 33 (3,2 g) se disolvió en 60 ml de EtOH, luego se agregó 0,9 ml de ácido acético y Pd/C al 10% (640 mg). La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera H₂ (balón) durante 4 h. Después se filtró a través de celite, el filtrado se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto 34 (2,7 g, 99%) como aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,42-7,18 (m, 5H), 6,10 (s, 1H), 5,15-5,02 (m, 1H), 4,24-4,05 (m, 2H), 3,25-3,16 (m, 2H), 2,36-2,21 (m, 2H), 1,61-1,58 (m, 3H), 1,35-1,18 (m, 3H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 26,1; EM (ESI) 302 (M+1).

Ejemplo 9E

Compuesto 35: A una solución agitada del compuesto 16 (8,9 g, 15 mmol) en 70 ml de 1,2-dicloroetano se agregó el compuesto 34 (8,3 g, 23 mmol) y MgSO₄ (80 mg), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 2,5 h, luego se agregó ácido acético (3 ml, 52,5 mmol) y cianoborohidruro de sodio (1,9 g, 30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h bajo argón. Luego se agregó el NaHCO₃ acuoso (100 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOH/EtOAc, 1/9) para dar 35 (8,4 g, 64%) como un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,36-7,17 (m, 9H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,64 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,07-4,97 (m, 3H), 4,19-3,67 (m, 3H), 3,15-2,78 (m, 9H), 2,25-2,19 (m, 2H), 1,91-1,54 (m, 6H), 1,24-1,20 (m, 3H), 0,94-0,87 (m, 6H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 27,4; EM (ESI) 876 (M+1).

Resolución de los diastereómeros del compuesto 35

Se efectuó el análisis en una columna analítica Daicel Chiralcel OD, las condiciones descritas a continuación, con un total de alrededor del 3,5 mg con un compuesto 35 en base libre inyectada sobre la columna. Este lote fue de alrededor de una mezcla 3:1 de los diastereómeros mayores a menores en donde el carbono del éster de lactato es una mezcla 3:1 de las configuraciones R y S.

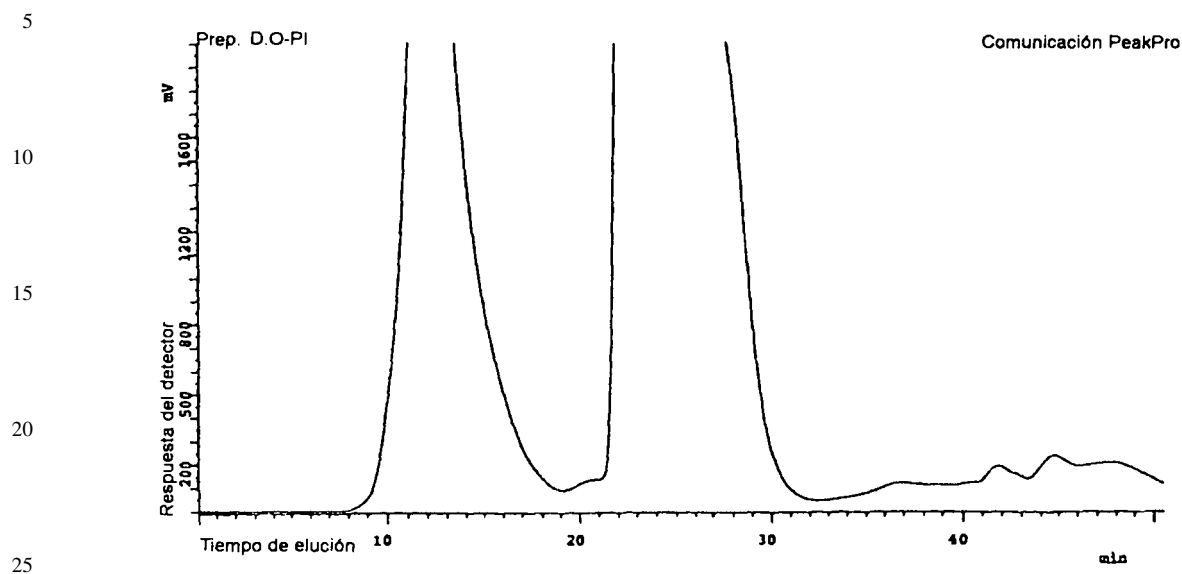
Dos inyecciones de 3,8 y 3,5 mg cada una se hicieron usando las condiciones abajo descritas. Las fracciones aisladas del diastereómero principal se evaporaron hasta la sequedad en un evaporador rotatorio bajo vacío de casa. Los solventes cromatográficos se desplazaron por 2 porciones del acetato de etilo seguido por una porción sencilla de ácido trifluoroacético - acetato de etilo (alrededor de 95:5) y una banda final de alto vacío para ayudar en la eliminación de los solventes en trazas. Esto produjo la sal del trifluoroacetato de diastereómero principal como un sólido gomoso.

El diastereómero menor resuelto se aisló para evaluación biológica por una inyección de 11 mg efectuada en una columna analítica Daicel Chiralcel OD, usando las condiciones abajo descritas. El diastereómero menor de 35 se aisló como la sal del trifluoroacetato por las condiciones descritas anteriormente.

Se efectuaron después inyecciones a mayor escala (~300 mg 35 por inyección) en una columna Daicel Chiralcel OD, columna semi-preparativa con una columna de protección, con las condiciones abajo descritas. Se agregó una cantidad mínima de alcohol de isopropilo al heptano para disolver la mezcla diastereomérica 3:1 de 35 y los diastereómeros resueltos en la muestra y se refrigeraron las fracciones aisladas hasta que se destiló la fase móvil eluida.

ES 2 290 485 T3

Columna analítica ~4 mg inyección. Heptano - EtOH (20:80) Inicial



Condiciones CLAR

Columna: Chiralcel OD, 10 μ m, 4,6 x 250 mm

Fase móvil : Heptano-Alcohol etílico (20:80 inicial)

: 100% de Alcohol etílico (final)

Nota: El final comenzó después de que se eluyó el primer pico

Caudal: 1,0 ml/min.

Tiempo de funcionamiento: el necesario

Detección: UV a 250 nm

Temperatura: Ambiente

Inyección: ~4 en Columna

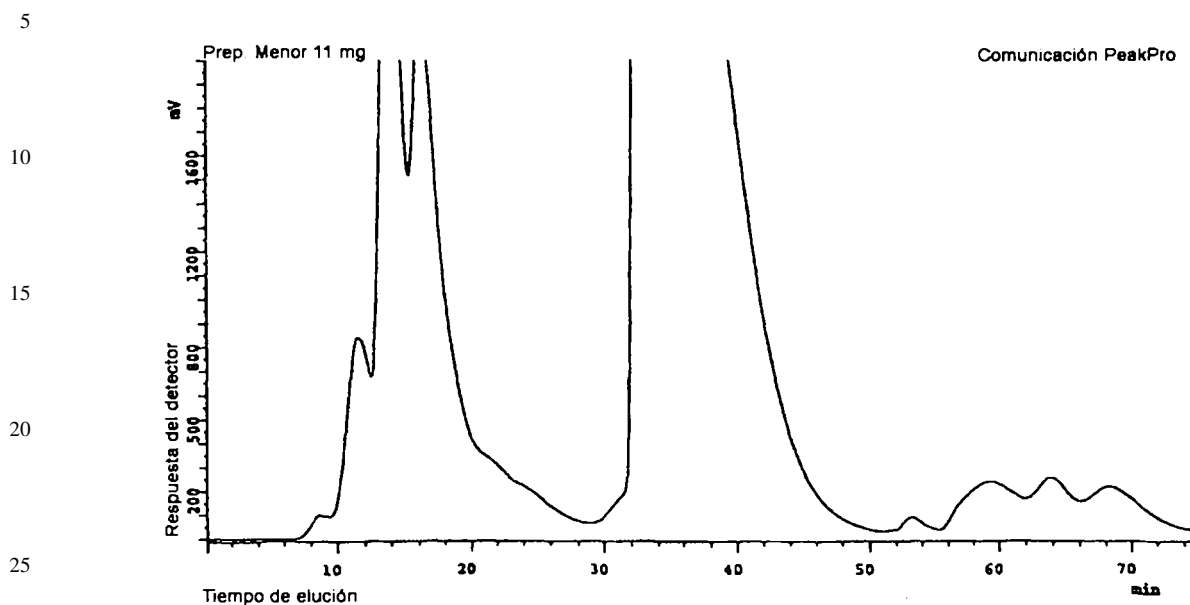
Muestra Prep.: Se disolvió en ~1 ml heptano - alcohol etílico (50:50)

Tiempo de retención : 35 Menor ~ 14 min.

: 35 Mayor ~ 25 min.

ES 2 290 485 T3

Columna analítica, ~6 mg inyección, heptano - EtOH (65 : 35) Inicial



Condiciones CLAR

Columna: Chiralcel DO, 10 μ m, 4,6 x 250 mm

Fase móvil : Heptano-Alcohol etílico (65:35 inicial)

: Heptano-Alcohol etílico (57.5:42.5 intermedio)

Nota: El intermedio comenzó después de que se eluyeron los picos impuros: Heptano-Alcohol etílico (20:80 final)

Nota: La fase móvil final comenzó después de que se eluyó el diastereómero menor

Caudal: 1,0 ml/min.

Tiempo de funcionamiento: el necesario

Detección: UV a 250 nm

Temperatura: Ambiente

Inyección: ~4 mg en Columna

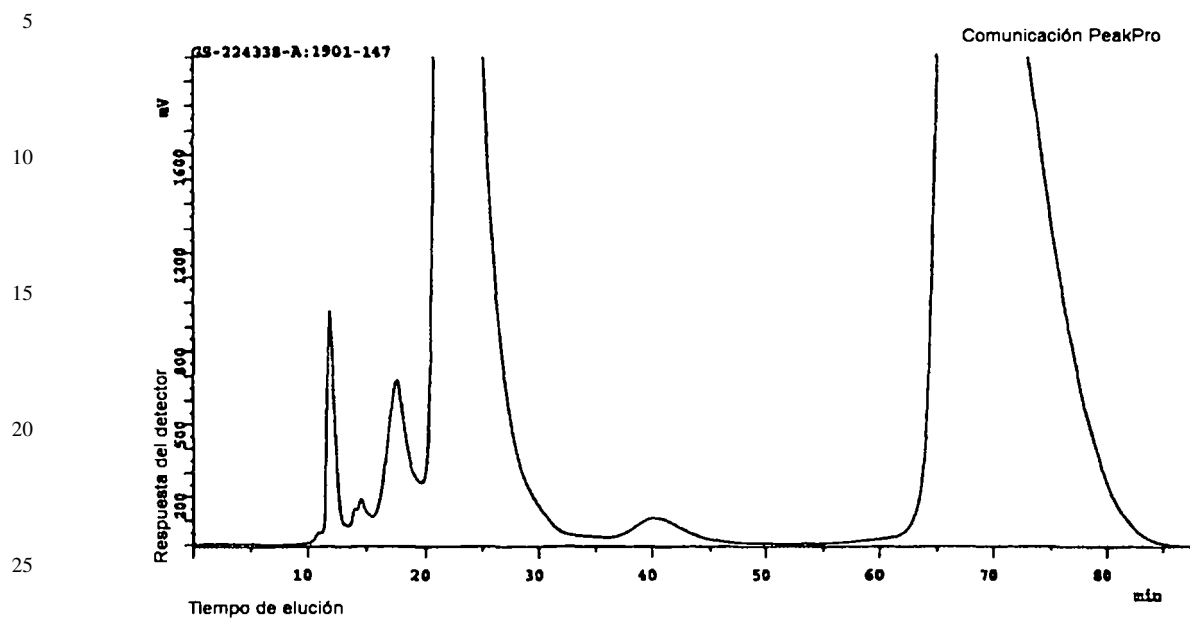
Muestra Prep.: Se disolvió en ~1 ml heptano - alcohol etílico (50:50)

Tiempo de retención : 35 Menor ~ 14 min.

: 35 Mayor ~ 40 min

ES 2 290 485 T3

Columna Semi-Preparativa, ~ 300 mg inyección, Heptano - EtOH (65:35) Inicial



30 Condiciones CLAR

Columnas : Chiralcel OD, 20 μ m, 21 x 50 mm (protección):

: Chiralcel OD, 20 μ m, 21 x 250 mm

Fase móvil : Heptano-Alcohol etílico (65:35 inicial)

: Heptano-Alcohol etílico (50:50 intermedio)

Nota: el intermediario comenzó después de que se eluyó el pico del diastereómero menor

Heptano-Alcohol etílico (20:80 final)

Nota: La fase móvil final iniciará después de que comience a eluirse el diastereómero mayor

Caudal: 10,0 mL/min.

Tiempo de funcionamiento: el necesario

Detección: UV a 260 nm

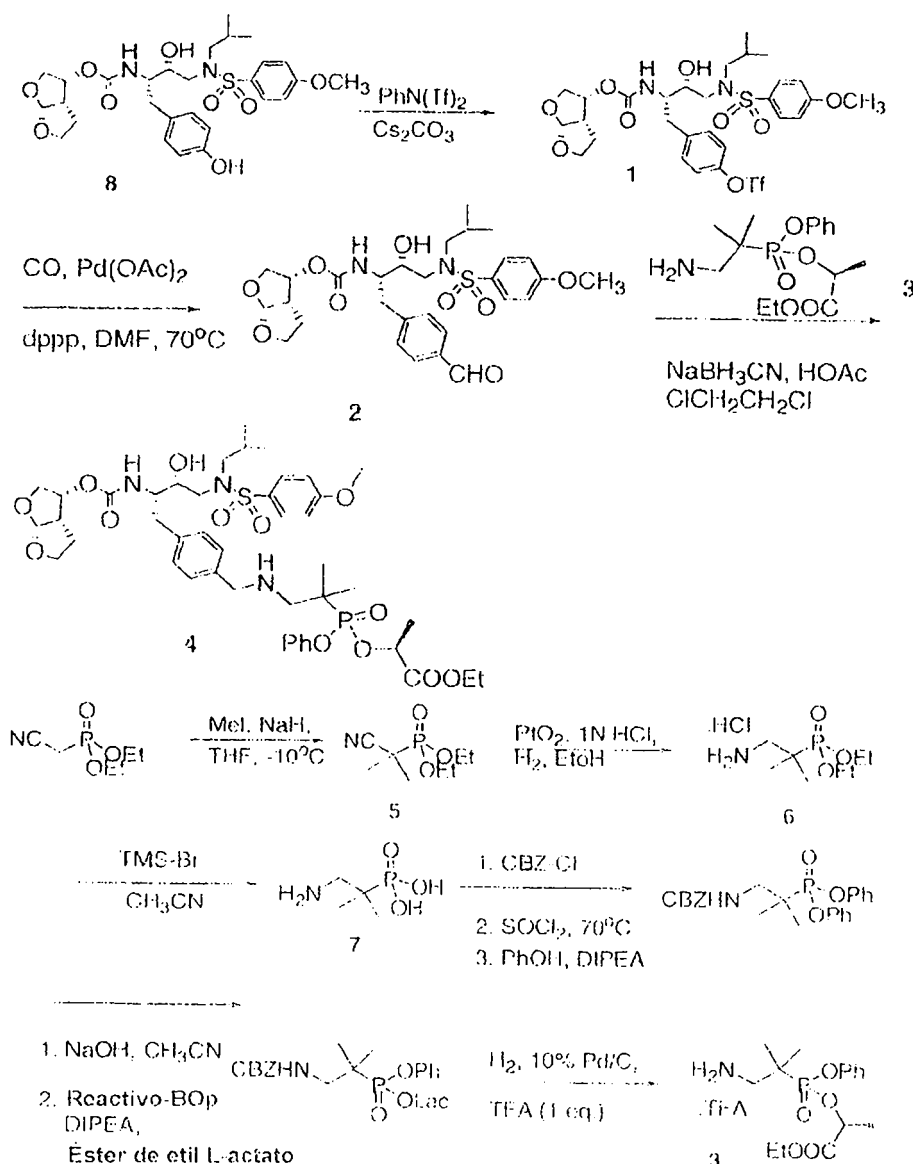
Temperatura: Ambiente

Inyección: ~300 mg en Columna

Muestra Prep.: Se disolvió en ~3,5 ml heptano-alcohol etílico (70:30)

Tiempos de retención : 35 Menor ~ 14 min.

: 35 Mayor ~ 40 min.



Ejemplo 29

Derivado de Triflato 1: Una solución de THF-CH₂Cl₂ (30 ml-10 ml) de 8 (4 g, 6,9 mmol), carbonato de cesio (2,7 g, 8 mmol), y N-feniltrifluorometano sulfonimida (2,8 g, 8 mmol) se hacen reaccionar durante la noche. La mezcla de reacción se preparó y se concentró hasta secarse para dar derivado de triflato en bruto 1.

Aldehído 2: Se disolvió el triflato en bruto 1 (4,5 g, 6,9 mmol) en DMF (20 mL), y la solución se desgasificó (alto vacío durante 2 min., Ar puro, se repitió 3 veces). Se agregó Pd(OAc)₂ (0,12 g, 0,27 mmol), y bis (difenilfosfino) propano (dppp, 0,22 g, 0,27 mmol), la solución se calentó a 70°C. Se burbujeó rápidamente el monóxido de carbono a través de la solución, luego bajo 1 atmósfera de monóxido de carbono. A esta solución se agregó lentamente TEA (5,4 ml, 38 mmol), y trietilsilana (3 ml, 18 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción preparó y se purificó por proceso de cromatografía de columna de gel de sílice para proporcionar el aldehído 2 (2,1 g, 51%). (Hostetler, y col. J. Org. Chem., 1999. 64, 178-185)

Profármaco de lactato 4: El Compuesto 4 se preparó como se describe en el procedimiento anterior del Ejemplo 9E, el Compuesto 35 por aminación reductiva entre 2 y 3 con NaBH₃CN en 1,2-dicloroetano en la presencia de HOAc.

Ejemplo 30

Preparación del Compuesto 3

Dietil (ciano(dimetil)metil)fosfonato 5: Una solución THF (30 mL) de NaH (3,4 g de 60% de aceite de dispersión, 85 mmol) se enfrió a -10°C, seguido por la adición de dietil (cianometil)fosfonato (5 g, 28,2 mmol) y yodometano (17

g, 112 mmol). La solución resultante se agitó a -10°C durante 2 hr, luego a 0°C durante 1 hr, se preparó, y se purificó para dar el derivado dimetil 5 (5 g, 86%).

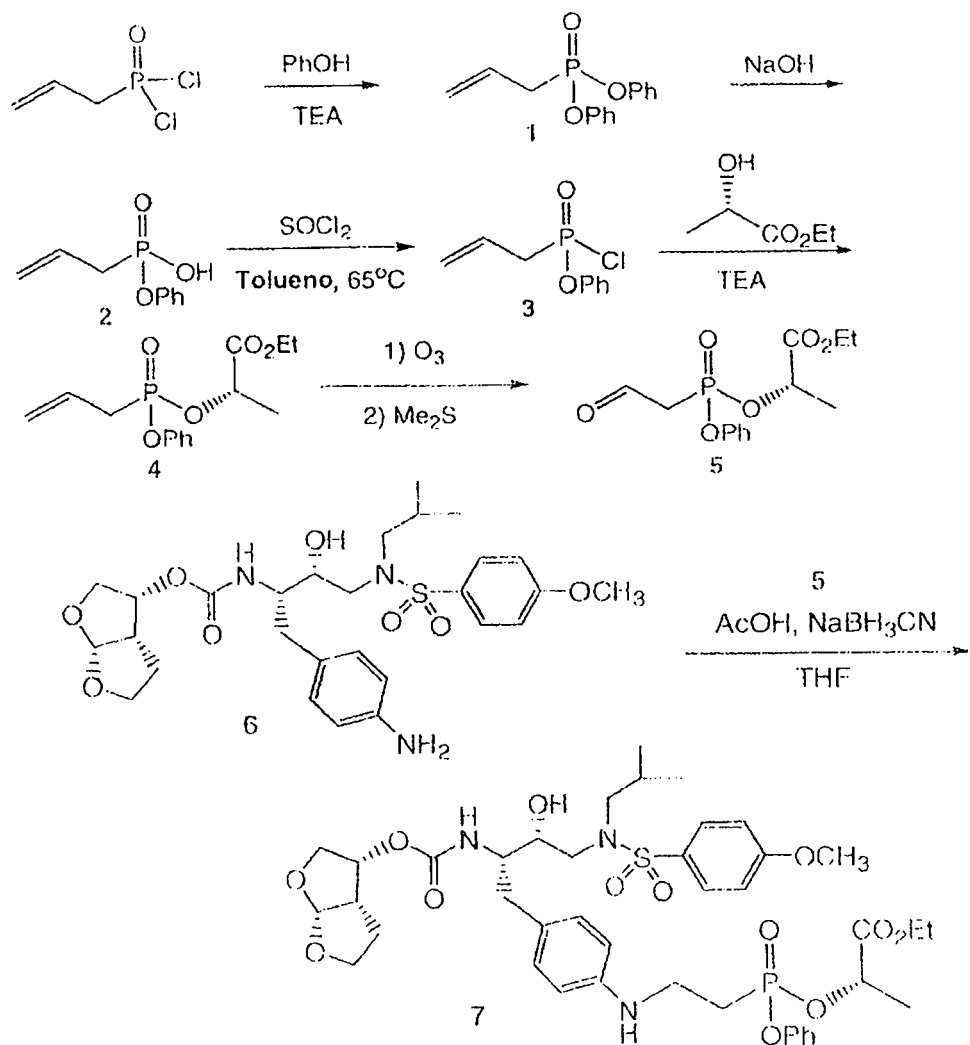
Dietil (2-amino-2, 1-dimetil-etil) fosfonato 6: El Compuesto 5 se redujo al derivado de amina 6 por el procedimiento descrito (J. Med. Chem. 1999, 42, 5010-5019). Una solución de etanol (150 ml) y una solución de HCl acuso 1N (22 mL) de 5 (2,2 g, 10,7 mmol) se hidrogenó a 1 atmósfera en presencia de PtO_2 (1,25 g) a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró hasta secarse, para dar el 6 en bruto (2,5 g, como la sal HCl).

Ácido 2-Amino-1,1-dimetil-etil fosfónico 7: Una solución de CH_3CN (30 ml) del 6 en bruto (2,5 g) se enfrió a 0°C, y se trató con TEMBr (8 g, 52 mmol) durante 5 hr. La mezcla de reacción se agitó con metanol durante 1,5 hr a temperatura ambiente, se concentró, se recargó con metanol, se concentró hasta secarse para dar el 7 en bruto el cual se usó durante la siguiente etapa sin purificación adicional.

Lactato fenil (2-amino-1,1-dimetil-etil) fosfonato 3: El Compuesto 3 se sintetizó de conformidad a el procedimiento descrito en el Ejemplo 9D, el Compuesto 34 para la preparación del lactato fenil 2-aminoetil fosfonato 34. El Compuesto 7 se protegió con CBZ, seguido por la reacción con cloruro de tionilo a 70°C. El diclorodato protegido con CBZ se hace reaccionar con fenol en la presencia de DIPEA. Se removió de un fenol, seguido por acoplamiento con etil L-lactato lleva al derivado de N-CBZ-2-amino-1,1-dimetil-etil fosfonato. La hidrogenación del derivado N-CBZ a 1 atmósfera en la presencia de 10% de Pd/C y 1 eq. de TFA proporciona el compuesto 3 como la sal TFA.

Sección de Ejemplos Q

Esquema 1



Ejemplo 1

Monofenol Alilfosfonato 2: A una solución de bicloruro de alilfosfónico (4 g, 25.4 mmol) y fenol (5.2 g, 55.3 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) a 0°C se agregó TEA (8.4 ml, 60 mmol). Después se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h, la mezcla se diluyó con hexano-acetato de etilo y se lavó con HCl (0.3 N) y agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (se eluyó con 2:1 hexano-acetato de etilo) para proporcionar el producto en bruto difenol alilfosfonato 1 (7.8 g, que contiene el exceso de fenol) como aceite, el cual se usó directamente son cualquier purificación adicional. El material en bruto se disolvió en CH_3CN (60 ml), y se agregó NaOH (4.4 N, 15 ml) a 0°C . La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se neutralizó con ácido acético hasta un pH = 8 y se concentró bajo presión reducida para remover más del acetonitrilo. El residuo se disolvió en agua (50 mL) y se lavó con CH_2Cl_2 (3x25 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl concentrado a 0°C y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se evaporó y se co-evaporó con tolueno bajo presión reducida para proporcionar el monofenol alilfosfonato 2 deseado (4.75 g, 95%) como aceite.

Ejemplo 2

Monolactato Alilfosfonato 4: A una solución de monofenol alilfosfonato 2 (4.75 g, 24 mmol) en tolueno (30 ml) se agregó SOCl_2 (5 ml, 68 mmol) y DMF (0.05 mL). Después se agitó a 65°C durante 4 h, la reacción se completó como se muestra por RMN ^{31}P . La mezcla de reacción se evaporó y se co-evaporó con tolueno bajo presión reducida para dar el mono cloruro 3 (5.5 g) como aceite. A una solución de cloruro 3 en CH_2Cl_2 (25 ml) a 0°C se agregó etil (s)-lactato (3.3 ml, 28.8 mmol), seguido por TEA. La mezcla se agitó a 0°C durante 5 min., luego a temperatura ambiente durante 1 h, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre acetato de etilo y HCl (0.2N), la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el monolactato 4 deseado (5.75 g, 80%) como aceite (2:1 mezcla de 2 isómeros): RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.1-7.4 (m, 5H), 5.9 (m, 1H), 5.3 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 1.6; 1.4 (d, 3H), 1.25 (m, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 25.4, 23.9.

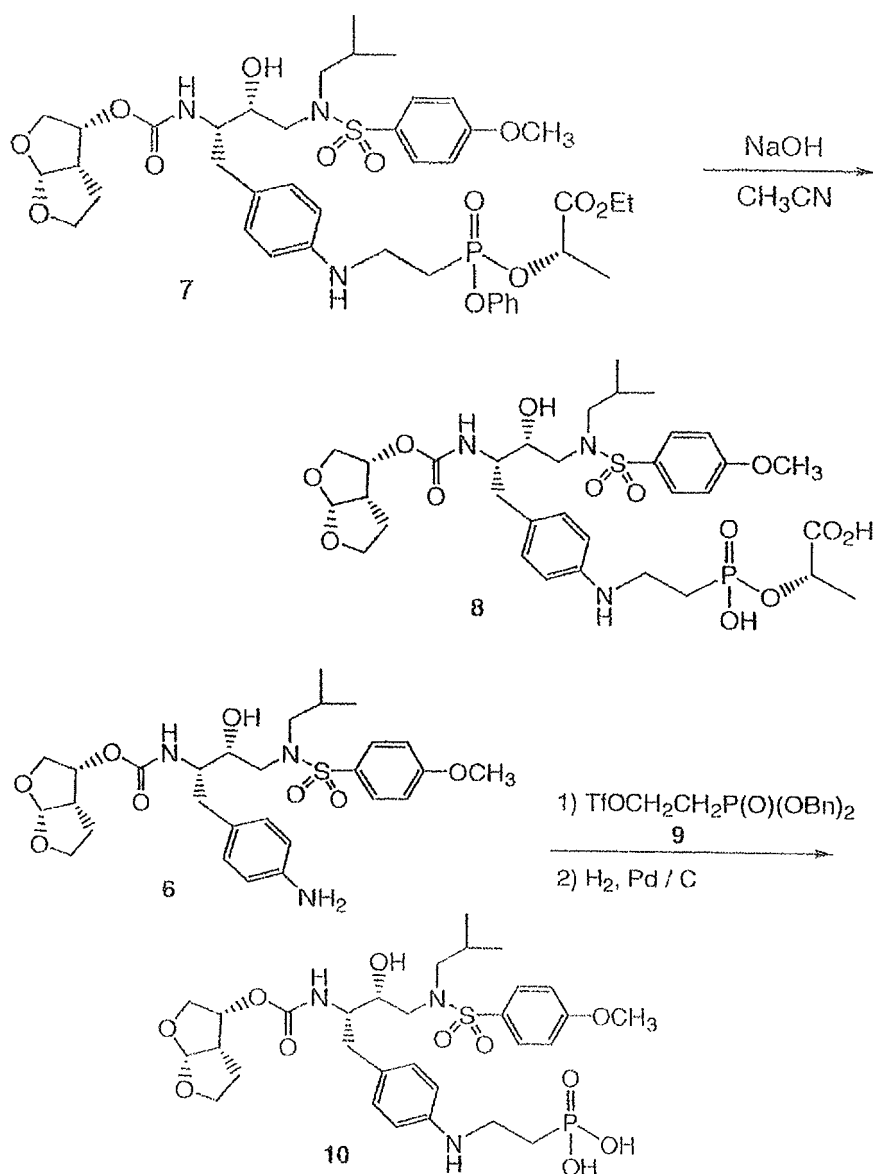
Ejemplo 3

Aldehído 5: Una solución de alilfosfonato 4 (2.5 g, 8.38 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) se burbujeó con ozono al aire a -78°C hasta que la solución se volvió azul, luego se burbujeó con nitrógeno hasta que el color azul se desapareció. Se agregó sulfuro de metilo (3 ml) a -78°C . La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 16 h y se concentró bajo presión reducida para dar el aldehído 5 deseado (3.2 g, como una mezcla 1:1 de DMSO): RMN ^1H (CDCl_3) δ 9.8 (m, 1H), 7.1-7.4 (m, 5H), 5.0 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 1.6; 1.4 (d, 3H), 1.25 (m, 3H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 17.7, 15.4.

Ejemplo 4

Compuesto 7: A una solución de anilina 6 (comunicado anteriormente) (1.62 g, 2.81 mmol) en THF (40 ml) se agregó ácido acético (0.8 ml, 14 mmol), seguido por el aldehído 5 (1.3 g, 80%, 3.46 mmol) y MgSO_4 (3 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h, luego se agregó NaBH_3CN (0.4 g, 6.37 mmol). Después se agitó durante 1 h, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO_3 , se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto 6 (1.1 g, 45%) como una mezcla 3:2 de 2 isómeros, los cuales se separaron por CLAR (fase móvil, 70% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$; caudal: 70 ml/min.; detección: 254 nm; columna: 8 μm C18, 41x250 mm. Varian). Isómero A (0.39 g): RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.75 (d, 2H), 7.1-7.4 (m, 5H), 7.0 (m, 4H), 6.6 (d, 2H), 5.65 (d, 1H), 5.05 (m, 2H), 4.9 (d, 1H), 4.3 (sa, 1H), 4.2 (c, 2H), 3.5-4.0 (m, 6H), 3.9 (s, 3H), 2.6-3.2 (m, 9H), 2.3 (m, 2), 1.6-1.9 (m, 5H), 1.25 (t, 3H), 0.9 (2d, 6H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 26.5; EM (ESI): 862 (M+H). Isómero B (0.59 g): RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.75 (d, 2H), 7.1-7.4 (m, 5H), 7.0 (m, 4H), 6.6 (d, 2H), 5.65 (d, 1H), 5.05 (m, 2H), 4.9 (d, 1H), 4.5 (brs, 1H), 4.2 (q, 2H), 3.5-4.0 (m, 6H), 3.9 (s, 3H), 2.7-3.2 (m, 9H), 2.4 (m, 2), 1.6-1.9 (m, 2H), 1.4 (d, 3H), 1.25 (t, 3H), 0.9 (2d, 6H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 28.4; EM (ESI): 862 (M+H).

Esquema 2



Ejemplo 5

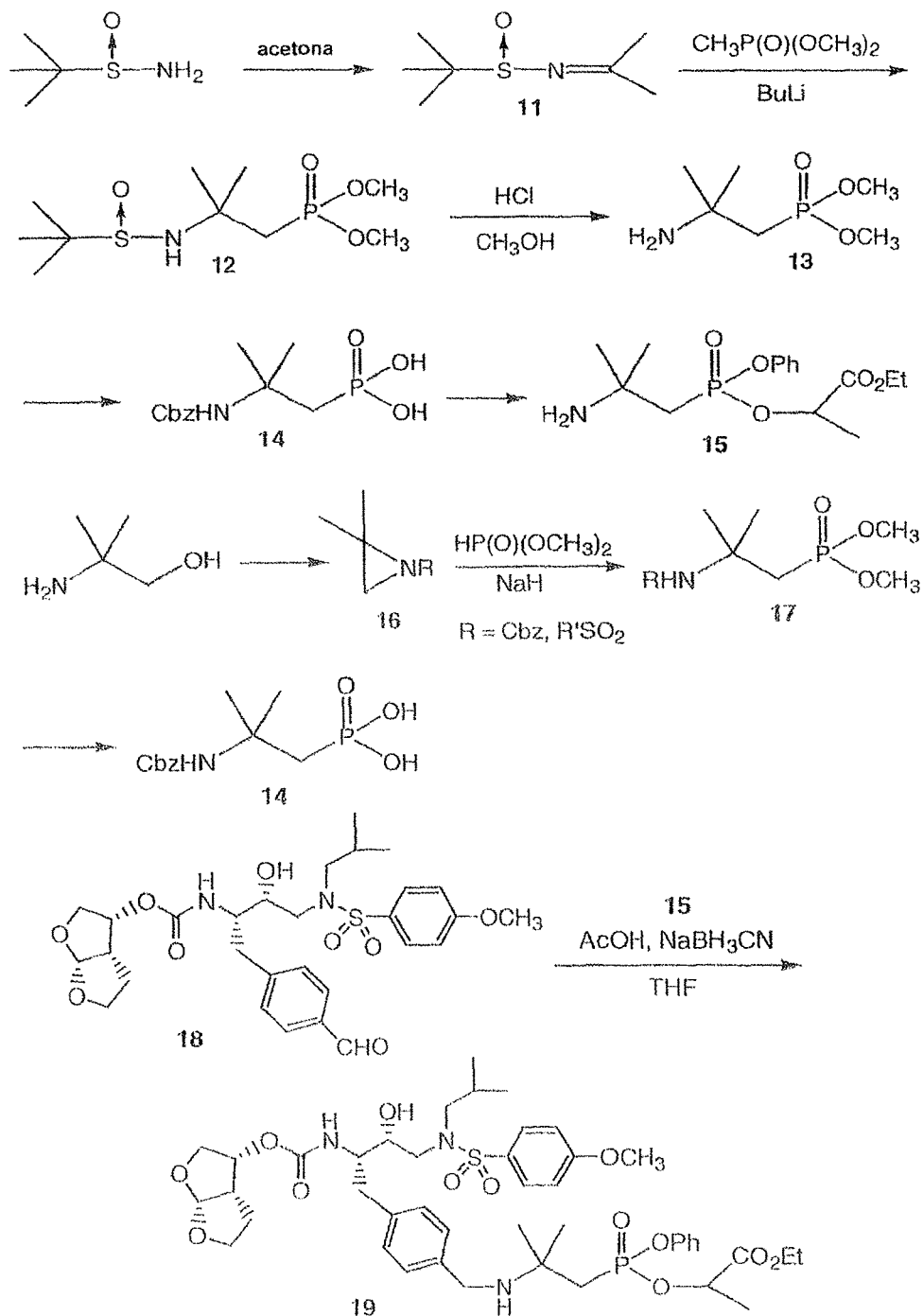
Ácido 8: A una solución del compuesto 7 (25 mg, 0,029 mmol) en acetonitrilo (1 ml) a 0°C se agregó NaOH (1N, 0,125 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 h y a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se apagó con ácido acético y se purificó por CLAR para dar el ácido 8 (10 mg, 45%). RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,8 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 5,6 (d, 1H), 4,9 (m, 3H), 3,2-4,0 (m, 6H), 3,9 (s, 3H), 2,6-3,2 (m, 9H), 2,05 (m, 2), 1,4-1,7 (m, 2H), 1,5 (d, 3H), 0,9 (2d, 6H); RMN ³¹P (CD₃OD) δ 20,6; EM (ESI): 758 (M+H).

Ejemplo 6

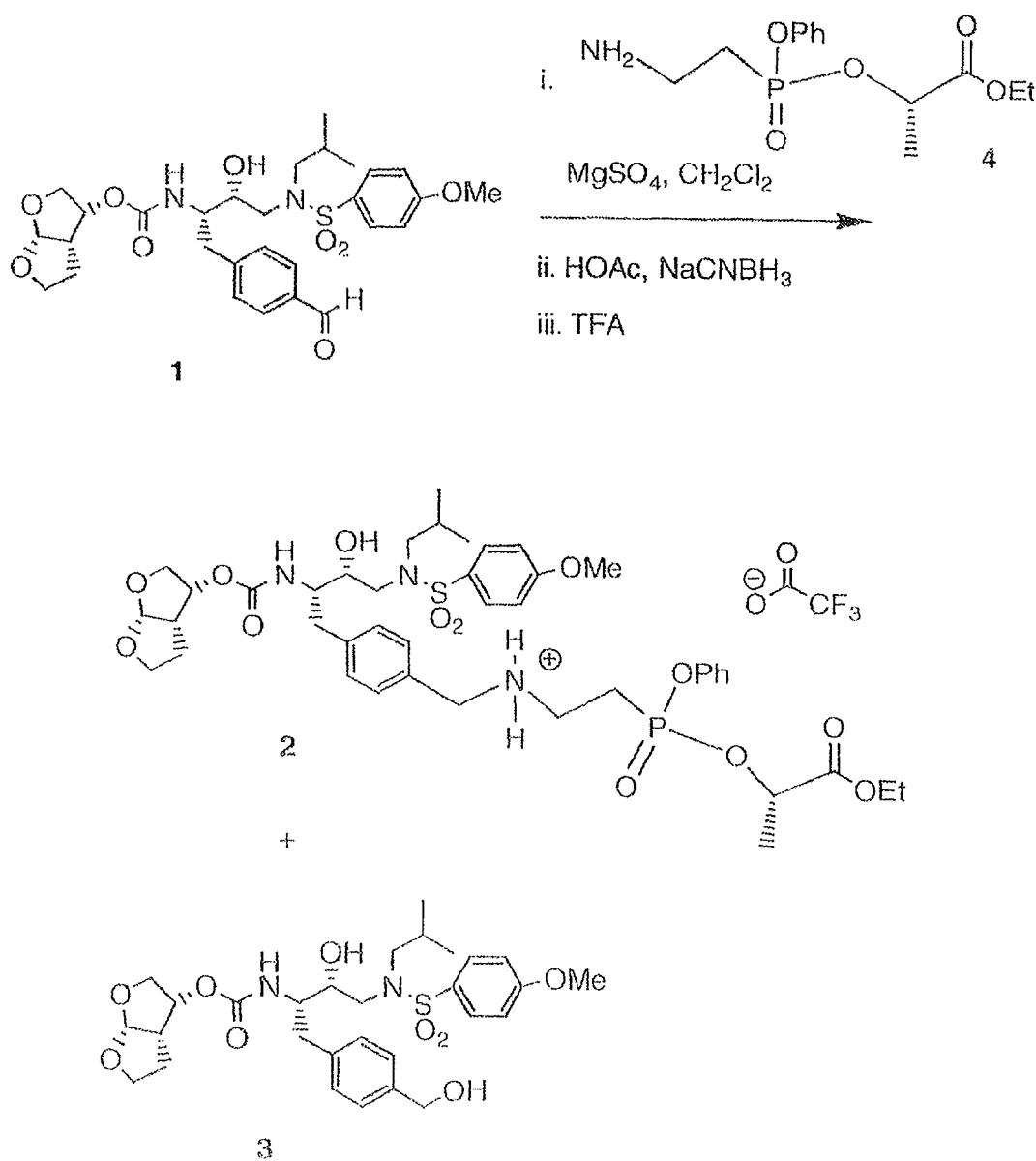
Diácido 10: A una solución de triflato 9 (94 mg, 0,214 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) a -40°C seguido por 2,6-lutidina (0,026 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se agregó carbonato de cesio (60 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h adicional. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con HCl (0,2N), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por CLAR para proporcionar el dibencil fosfonato (40 mg). A una solución de este dibencil fosfonato en etanol (3 ml) y acetato de etilo (1 ml) se agregó Pd/C al 10% (40 mg). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (balón) durante 4 h. la mezcla de reacción se diluyó con metanol, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo y se secó para dar el producto deseado diácido 10 (20 mg). RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,8 (d, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,1 (2d, 4H), 5,6 (d, 1H), 4,9 (m, 2H), 3,4-4,0 (m, 6H), 3,9 (s, 3H), 2,5-3,2 (m, 9H), 2,0 (m, 2), 1,4-1,7 (m, 2H), 0,9 (2d, 6H); RMN ³¹P (CD₃OD) δ 22,1; EM (ESI): 686 (M+H).

ES 2 290 485 T3

Esquema 3



La síntesis del compuesto 19 se resumió en el Esquema 3. La condensación de la 2-metil-2-propansulfonamida con acetona da la sulfonilimina 11 (J. Org. Chem. 1999, 64, 12). La adición de dimetil metilfosfonato de litio para el 11 proporciona el 12. La metanolisis ácida del 12 proporciona la amina 13. Se protegió la amina con el grupo Cbz y se removió de los grupos metilo para proporcionar el ácido fosfónico 14, el cual se convirtió al 15 deseado usando los procedimientos reportados al principio. Una síntesis alternativa del compuesto 14 también se conoce como en el Esquema 3. El 2-amino-2-metil-1-propanol comercialmente variable se convirtió a las aziridinas 16 de conformidad a los procedimientos de literatura (J. Org. Chem. 1992, 57, 5813; y Syn. Lett. 1997, 8, 893). La Aziridina se abre con fosfito para dar el 17 (Tetrahedron Lett. 1980, 21, 1623). La desprotección (y, si es necesario, re-protección) del 17 proporciona el 14. La aminación reductiva de la amina 15 y el aldehído 18 proporciona el compuesto 19.



Sección R de Ejemplos

Ejemplo 1

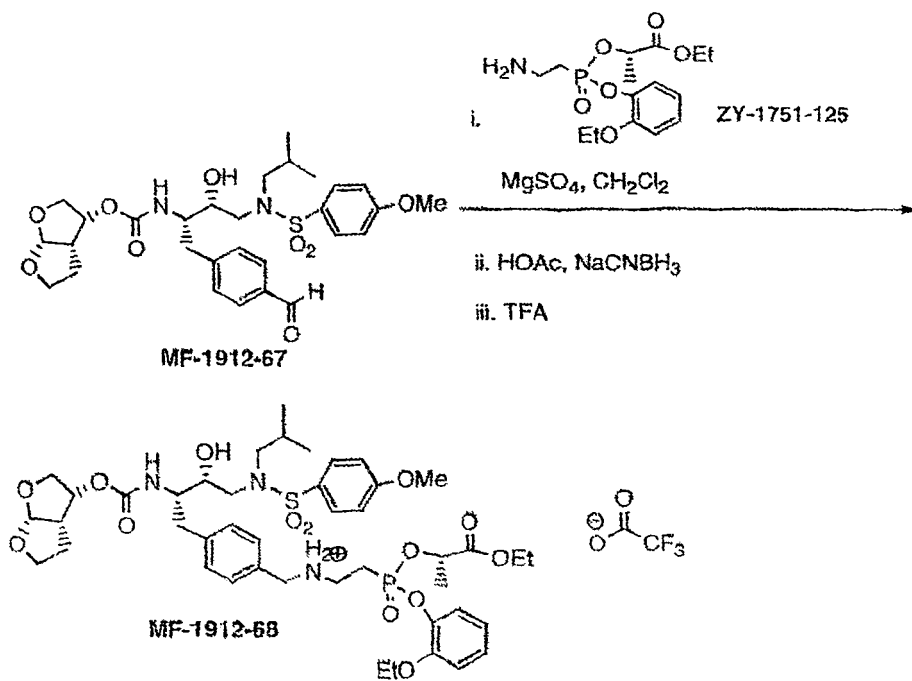
Éster etílico del ácido 2-[[2-(4-[2-(Hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-iloxicarbonilamino)-3-hidroxi-4-[isobutil-(4-metoxi-bencensulfonil)-amino]butil]-bencilamino)-etil]-fenoxi-fosfinoiloxi]-propiónico 2 (Compuesto 35, Ejemplo previo 9E)

Una solución de 1 (2,07 g, 3,51 mmol) y 4 (1,33 g, 3,68 mmol de una mezcla 4:1 de 2 diastereómeros a el fósforo del centro) se disolvió en 14 ml de $(\text{CH}_2\text{Cl}_2)_2$ para proporcionar una solución clara. La adición de MgSO_4 (100 mg) a la solución resultante en una mezcla turbia blanca. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, cuando se agregó ácido acético (0,80 ml 14,0 mmol) y cianoborohidruro de sodio (441 mg, 7,01 mmol). Siguiendo el progreso de la reacción por CCD mostró el consumo completo del aldehído material de partida en 1 hora. La mezcla de reacción se preparó por adición de 200 mL de NaHCO_3 acuoso saturado y 400 ml de CH_2Cl_2 . La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 2 veces más (2 x 300 mL). Los extractos orgánicos por cromatografía de columna (EtOAc - 10% de MeOH : EtOAc) para proporcionar el producto deseado como una espuma. El compuesto eluyente primero de la columna se colectó y se caracterizó como el alcohol 3 (810 mg, 39%). La adición de TFA (3 x 1 mL) generó la sal TFA , la cual se liofilizó de 50 mL de un 1:1 CH_3CN : H_2O para proporcionar 1,63 g (47%) del producto 2 como un polvo blanco. RMN^1H (CD_3CN) δ 8,23 (s a, 2H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45-7,13 (m, 9H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,05-4,96 (m, 1H), 4,96-4,88 (m, 1H), 4,30-4,15 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,86-3,76 (m, 4H), 3,70-3,59 (m, 4H), 3,56-3,40 (m, 2H), 3,34 (d, J = 15 Hz, 1H), 3,13 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,06-2,93 (m,

ES 2 290 485 T3

2H), 2,92-2,80 (m, 2H), 2,69-2,43 (m, 3H), 2,03-1,86 (m, 1H), 1,64-1,48 (m, 1H), 1,53 y 1,40 (d, J = 6-3 Hz, J = 7,2 Hz, 3H), 0,90 (t, J = 6,9 Hz, 6H). RMN ³¹P (CD₃CN) δ 24,47, 22,86. ESI (M+H)⁺ 876,4.

Ejemplo 2

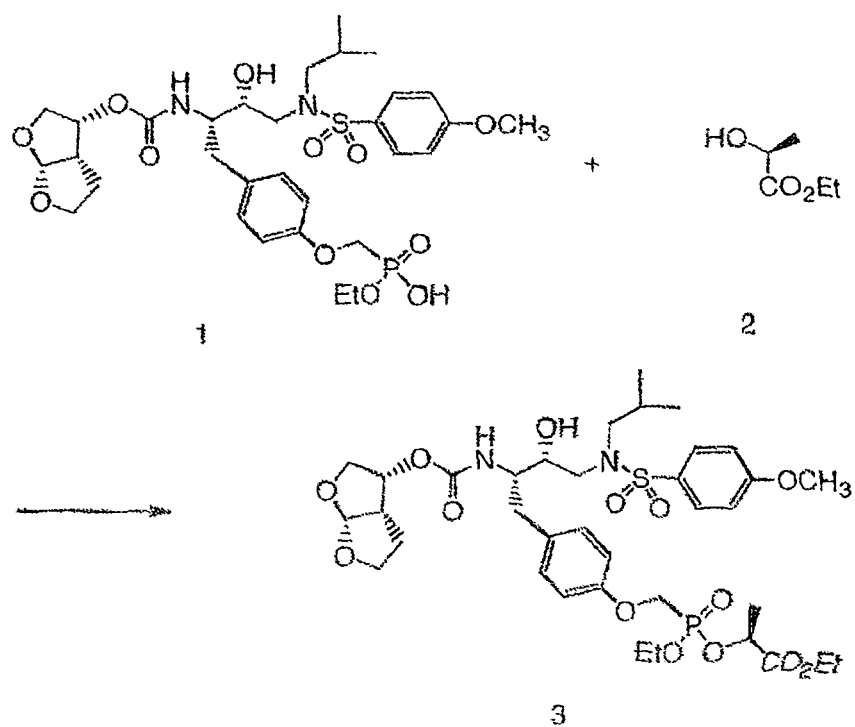


Éster etílico del ácido 2-[[2-(4-[2-(hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-iloxicarbonilamino)-3-hidroxi-4-[isobutil-(4-metoxi-bencensulfonil)-amino]-butil]-bencilamino)-etil]-fenoxi-fosfinoiloxi]-propiónico (MF-1912-68)

Una solución de MF-1912-67 (0,466 g, 0,789 mmol) y ZY-1751-125 (0,320 g, 0,789 mmol de una mezcla 1:1 de 2 diastereómeros en el fósforos del centro) se disolvieron en 3,1 mL de (CH₂Cl₂)₂ para proporcionar una solución clara. La adición de MgSO₄ (20 mg) a la solución resultante en una mezcla turbia blanca. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas cuando se agregó ácido acético (0,181 ml, 3,16 mmol) y cianoborohidruro (99 mg, 1,58 mmol). Siguiendo el progreso de la reacción por CCD mostró el consumo completo del aldehído material de partida en 1,5 horas. La mezcla de reacción se preparó por la adición de 50 ml de NaHCO₃ acuoso saturado y 200 ml de CH₂Cl₂. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ 2 veces más (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron n vacuo y se purificaron por cromatografía de columna (EtOAc-10% de MeOH:EtOAc) para proporcionar el producto deseado como una espuma. El compuesto eluyente primero de la columna se colectó y se caracterizó para ser el alcohol MF-1912-48B (190 mg, 41%). La adición de TFA (3 x 1 mL) generó la sal TFA la cual se liofilizó de 50 mL de un 1:1 CH₃CN: H₂O para proporcionar 0,389 g (48%) del producto como un polvo blanco. RMN ¹H (CD₃CN) δ 8,39 (br s, 2H), 7,79 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,26 - 7,16 (m, 2H), 7,10 (d, J = 9 Hz, 3H), 7,01 - 6,92 (m, 1H), 5,78 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,25 - 5,03 (m, 1H), 4,95 - 4,88 (m, 1H), 4,30 - 4,17 (m, 4H), 4,16 - 4,07 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,88 - 3,73 (m, 4H), 3,72 - 3,60 (m, 2H), 3,57 - 3,38 (m, 2H), 3,32 (br d, J = 15,3 Hz, 1H) 3,13 (br d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,05 - 2,92 (m, 2H), 2,92 - 2,78 (m, 2H), 2,68 - 2,48 (m, 3H), 2,03 - 1,90 (m, 1H), 1,62 - 1,51 (m, 1H), 1,57 y 1,46 (d, J = 6,9 Hz, J = 6,9 Hz, 3H), 1,36 - 1,50 (m, 1H), 1,43 - 1,35 (m, 4H), 1,33 - 1,22 (m, 3H), 0,91 (t, J = 6,6 Hz, 6H), RMN ³¹P (CD₃CN) δ 25,27, 23,56, ESI (M⁺H)⁺ 920,5.

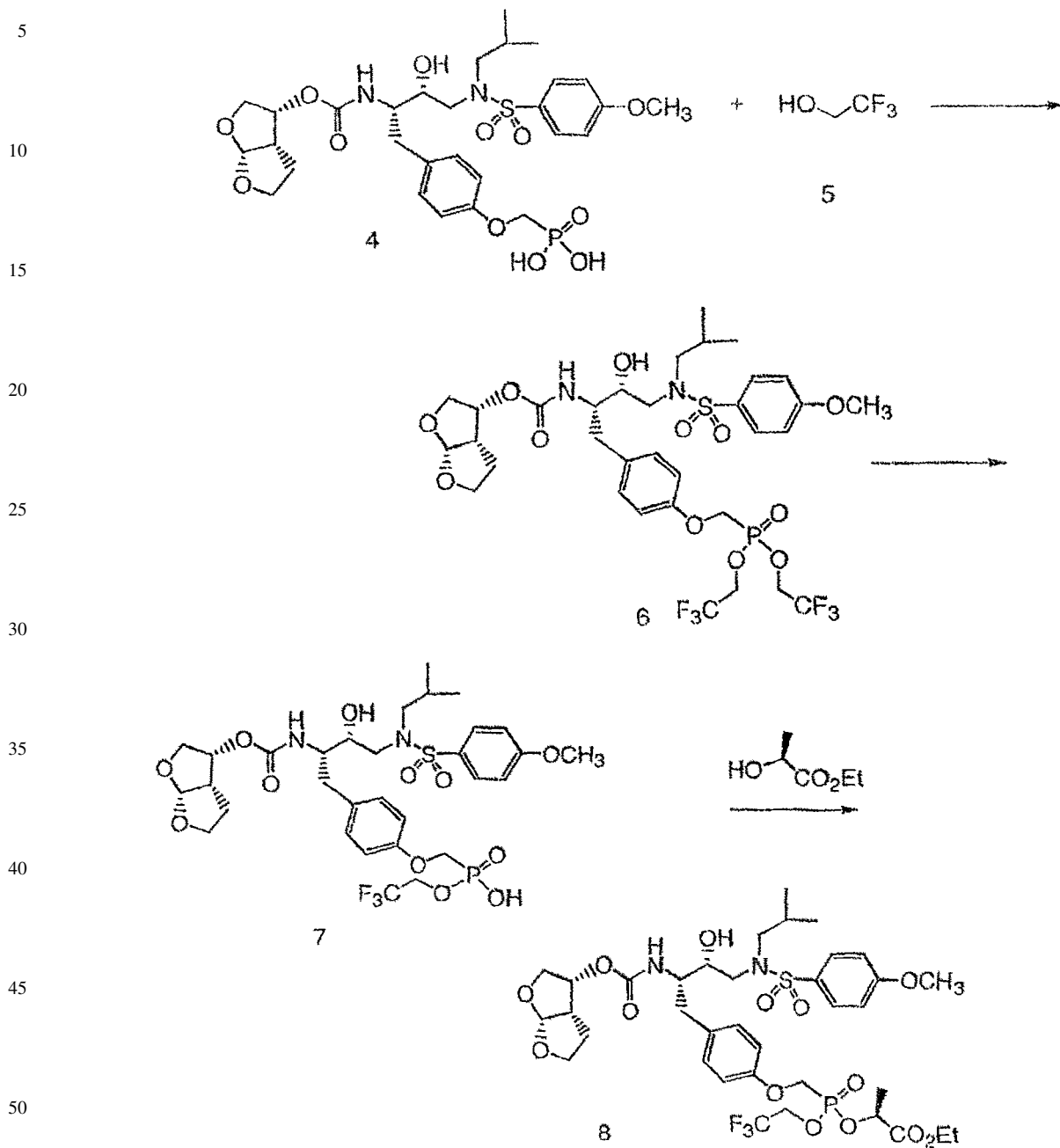
Sección de Esquema S

Esquema 1



ES 2 290 485 T3

Esquema 2



Ejemplo 1

Mono-Etil mono-lactato 3: A una solución de 1 (96 mg, 0,137 mmol) y etil lactato 2 (0,31 mL, 2,7 mmol) en piridina (2 mL) se le agregó N, N-diciclohexilcarbodiimida (170 mg, 0,822 mmol). La solución se agitó durante 18 h a 70°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano. El sólido se removió por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se suspendió en dietil éter/diclorometano y se filtró nuevamente. El filtrado se concentró y la mezcla se procesó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano para proporcionar el compuesto 3 (43 mg, 40%) como una espuma: RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,71 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 4,15-4,39 (m, 6H), 3,70 - 3,99 (m, 10H), 2,76 - 3,13 (m, 7H), 1,55 - 1,85 (m, 9H), 1,23 - 1,41 (m, 6H), 0,90 (dd, 6H); RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 19,1, 20,2; EM (ESI) 823 (M+Na).

ES 2 290 485 T3

Ejemplo 2

Bis-2,2,2-trifluoroetil fosfonato 6: A una solución de 4 (154 mg, 0,228 mmol) y 222, -trifluoroetanol 5 (1 mL, 13,7 mmol) en piridina (3 mL) se le agregó N, N-diciclohexilcarbodiimida (283 mg, 1,37 mmol). La solución se agitó durante 6,5 h a 70°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano. El sólido se removió por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se suspendió en diclorometano y se filtró nuevamente. El filtrado se concentró y la mezcla se procesó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano para proporcionar el compuesto 6 (113 mg, 70%) como una espuma: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,71 (d, 2H), 7,21 (d, 2H); 7,00 (d, 2H), 6,88 (dd, 2H), 5,66 (d, 1H), 4,94 - 5,10 (m, 3H), 4,39 - 4,56 (m, 6H), 3,71 - 4,00 (m, 10H), 2,77 - 3,18 (m, 7H), 1,67 - 1,83 (m, 2H), 0,91 (dd, 4H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 22,2; EM (ESI) 859 (M+Na).

Ejemplo 3

Mono-2,2,2-trifluoroetil fosfonato 7: A una solución de 6 (930 mg, 1,11 mmol) en THF (14 mL) y agua (10 mL), se le agregó una solución acuosa de NaOH en agua (1N, 2,2 mL). La solución se agitó durante 1 hora a 0°C. Una cantidad en exceso de resina Dowex (H+) se agregó hasta que el pH fue =1. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. La solución concentrada se hizo azeótropa con EtOAc/tolueno tres veces y el polvo blanco se secó a vacío proporcionando el compuesto 7 (830 mg, 100%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,71 (d, 2H), 7,11 (d, 2H); 6,99 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 5,63 (d, 1H), 5,26 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,14 (m, 4H), 3,60 - 3,95 (m, 12H), 2,62 - 3,15 (m, 15H), 1,45 - 1,84 (m, 3H) 1,29 (m, 4H), 0,89 (d, 6H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 19,9; EM (ESI) 723 (M+Na).

Ejemplo 4

Mono-2,2,2-trifluoroetil mono-lactato 8: A una solución de 7 (754 mg, 1 mmol) y N, N-diciclohexilcarbodiimida (1,237 g, 6 mmol) en piridina (10 mL) se le agregó etil lactato (2,26 mL, 20 mmol). La solución se agitó durante 4,5 h a 70°C. La mezcla se concentró y el residuo se suspendió en dietil éter (5 mL) y diclorometano (5 mL) y se filtró. El sólido se lavó algunas veces con dietil éter. El filtrado combinado se concentró y el producto en bruto se procesó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc y hexano para proporcionar el compuesto 8 (610 mg, 71%) como una espuma. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,71 (d, 2H), 7,16 (d, 2H); 6,99 (d, 2H), 6,88 (dd, 2H), 5,66 (d, 1H), 4,95 - 5,09 (m, 2H), 4,19 - 4,65 (m, 6H), 3,71 - 4,00 (m, 9H), 2,76 - 3,13 (m, 6H), 1,57 - 1,85 (m, 7H), 1,24 - 1,34 (m, 4H), 0,91 (dd, 6H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 20,29, 21,58; EM (ESI) 855 (M+1).

Sección de Esquema T

Ejemplo 1

Hidroxilamina 1 Boc-protégida: Una solución de dietil hidroximetil fosfonato triflato (0,582 g, 1,94 mmol) en diclorometano (19,4 mL) se trató con trietilamina (0,541 mL, 3,88 mmol). Se agregó Terc-butil N-hidroxi-carbamato (0,284 g, 2,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se dividió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó (MgSO₄) y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (1/1 - acetato de etilo/hexano) proporcionando la hidroxilamina 1 BOC protegida (0,41 g, 75%) como un aceite: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,83 (s, 1H), 4,21 (d, 2H), 4,18 (g, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,36 (t, 6H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 19,3.

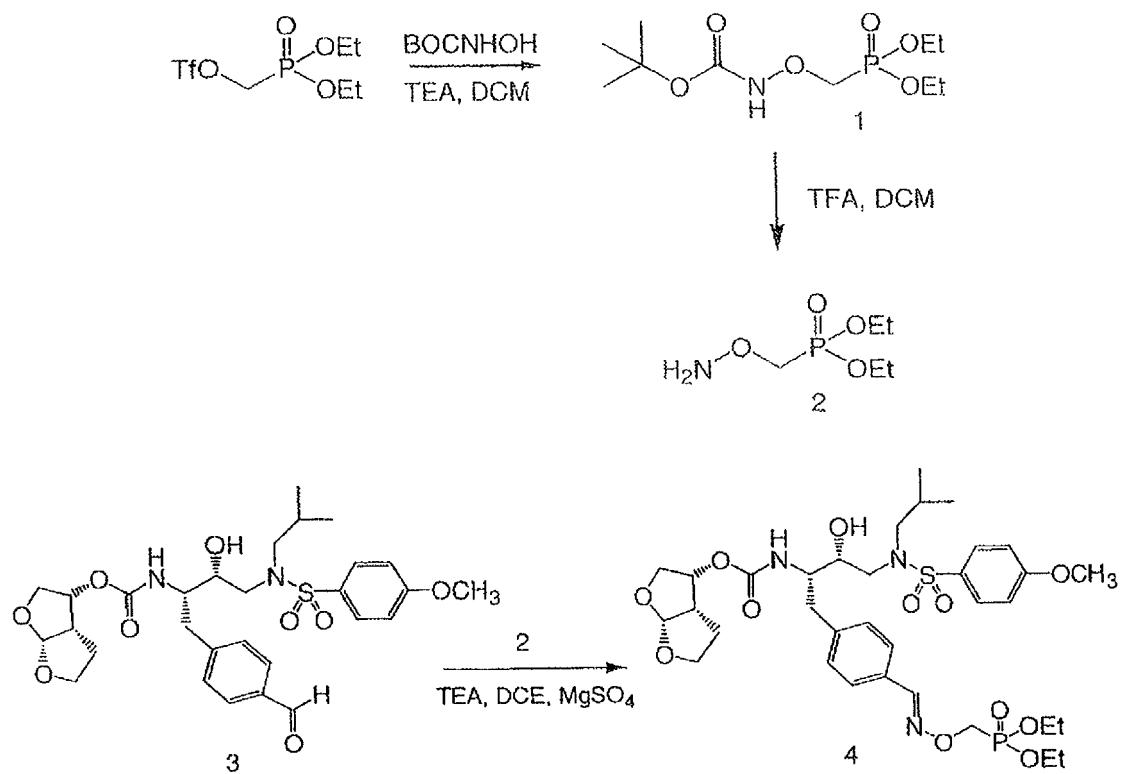
Ejemplo 2

Hidroxilamina 2: Una solución de hidroxilamina 1 BOC- protegida (0,305 g, 1,08 mmol) en diclorometano (2,40 mL) se trató con ácido trifluoroacético (0,829 mL, 10,8 mmol). La reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente y luego los volátiles se evaporaron bajo presión reducida con tolueno para proporcionar la hidroxilamina 2 (0,318 g, 100%) como la sal TFA la cual se usó directamente sin cualquier purificación adicional: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,87 (s, 2H), 4,45 (d, 2H), 4,24 (g, 4H), 1,38 (t, 6H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 16,9; EM (ESI) 184 (M+H).

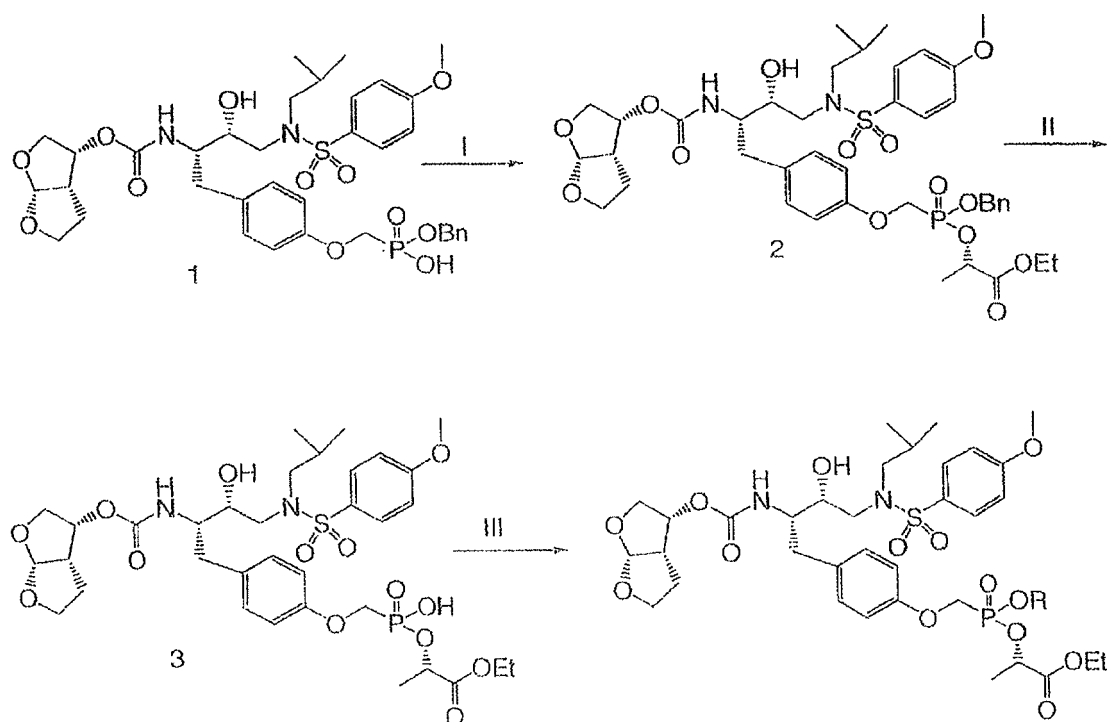
Ejemplo 3

Oxima 4: A una solución de aldehído 3 (96 mg, 0,163 mmol) en 1, 2-dicloroetano (0,65 mL) se agregó hidroxilamina 2 (72,5 mg, 0,244 mmol), trietilamina (22,7 μL, 0,163 mmol) y MgSO₄ (10 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego la mezcla se dividió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó (MgSO₄) y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (90/10-acetato de etilo/hexano) proporcionó, GS-277771, oxima 4 (0,104 g, 85%) como un sólido: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,13 (s, 1H), 7,72 (d, CDCl₃) δ 8,13 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 5,67 (d, 1H), 5,02 (m, 2H), 4,54 (d, 2H), 4,21 (m, 4H), 3,92 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 3,97 - 3,71 (m, 2H), 3,85 - 3,70 (m, 2H), 3,16 - 2,99 (m, 2H), 3,16 - 2,81 (m, 7H), 1,84 (m, 1H), 1,64 - 1,48 (m, 2H), 1,37 (t, 6H), 0,94 - 0,90 (dd, 6H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 20,0; EM (ESI) 756 (M+H).

Esquema 1

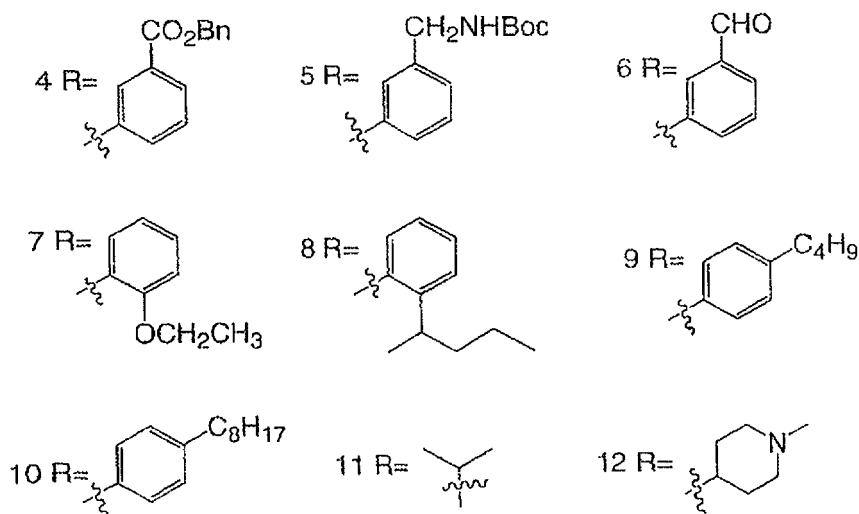


Esquema 1



I. Etil (S) – (-) lactato/Benzotriazol – 1 –
iloxitripirrolidinofosfonio
Hexafluorofostato/DIPEA/EtOAc;
EtOH;
III. hexafluorofostato/DIPEA/EtOAc

II. H₂/20% Pd-C/EtOAc –
ROH/Benzotriazol – 1 –



Ejemplo 1

El compuesto 1 se preparó de conformidad a los procedimientos de los esquemas de reacción previos.

5 Ejemplo 2

Compuesto 2: A una solución del compuesto 1 (5,50 g, 7,30 mmol), Benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (5,70 g, 10,95 mmol), y Etil(S)-(-)lactato (1,30 g, 10,95 mmol) en DMF (50 mL) se agregó diisopropiletilamina (5,08 mL, 29,2 mmol). La mezcla se agitó durante 7 horas después, lo cual se diluyó en EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O (5X), salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (CH₂Cl₂/Isopropanol = 100/4) para dar 3,45 g del compuesto 2.

Ejemplo 3

15 Compuesto 3: A la mezcla del compuesto 2 (3,45 g) en EtOH/EtOAc (300 mL/100 mL) se agregó 20% de Pd/C (0,700 g). La mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con etanol. Se concentró para dar 2,61 g del compuesto 3.

Ejemplo 4

20 Compuesto 4: A una solución del compuesto 3 (1,00 g, 1,29 mmol) en dimetilformamida seco (5 mL) se agregó éster bencílico del ácido 3-Hidroxi-benzoico (0,589 g, 2,58 mmol), Benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (1,34 g, 2,58 mmol), seguido por adición de diisopropiletilamina (900, μ L, 5,16 mmol). La mezcla se agitó durante 14 horas, el residuo resultante se diluyó en EtOAc, se lavó con salmuera (3x) y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (CH₂Cl₂/isopropanol = 100/3) para proporcionar 67,3 mg de compuesto 4: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,91 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,75 (2H, m), 7,73 - 7,3 (13H, m), 7,25 (2H, m), 7,21 - 6,7 (6H, m), 5,87 (1H, m), 5,4 - 4,8 (6H, m), 4,78 - 4,21 (4H, m), 3,98 (3H, s), 2,1 - 1,75 (8H, m), 1,55 (3H, m), 1,28 (3H, m), 0,99 (6H, m).

30 Ejemplo 5

Compuesto 5: A una solución del compuesto 3 (1,40 g, 1,81 mmol) en dimetilformamida seco (5 mL) se agregó éster terc-butilico del ácido (4-Hidroxi-bencil)-carbámico (0,80 g, 3,62 mmol), benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (1,74 g, 3,62 mmol), seguido por adición de Diisopropiletilamina (1,17 mL, 7,24 mmol). La mezcla se agitó durante 14 horas, el residuo resultante se diluyó en EtOAc, se lavó con salmuera (3x) y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (CH₂Cl₂/isopropanol = 100/3,5) para proporcionar 770 mg del compuesto 5: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,8 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,4 (2H, m), 7,3 - 6,8 (8H, m), 5,75 (1H, m), 5,3 - 5,1 (2H, m), 4,6 - 4,23 (4H, m), 3,98 (3H, s), 3,7 - 2,6 (15H, m), 2,2 - 1,8 (12H, m), 1,72 (3H, s), 1,58 (3H, m), 1,25 (3H, m), 0,95 (6H, m).

Ejemplo 6

Compuesto 6: A una solución del compuesto 3 (1,00 g, 1,29 mmol) en dimetilformamida seco (6 mL) se agregó 3-Hidroxibenzaldehído (0,320 g, 2,60 mmol), Benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (1,35 g, 2,60 mmol), seguido por adición de diisopropiletilamina (901 μ L, 5,16 mmol). La mezcla se agitó durante 14 horas, el residuo resultante se diluyó en EtOAc, se lavó con salmuera (3x) y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (CH₂Cl₂/Isopropanol = 100/5) para proporcionar 880 mg del compuesto 6.

50 Ejemplo 7

Compuesto 7: A una solución del compuesto 3 (150 mg, 0,190 mmol) en dimetilformamida seco (1 mL) se agregó 2-Etoci-fenol (48,0 μ L, 0,380 mmol), benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (198 mg, 0,380 mmol), seguido por adición de diisopropiletilamina (132 μ L, 0,760 mmol). La mezcla se agitó durante 14 horas, el residuo resultante se diluyó en EtOAc, se lavó con salmuera (3x) y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (CH₂Cl₂/isopropanol = 100/4) para proporcionar 84,7 mg del compuesto 7: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,73 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,15 (2H, m), 7,01 - 6,9 (8H, m), 5,66 (1H, m), 5,22 - 5,04 (2H, m), 4,56 - 4,2 (6H, m), 4,07 (2H, m), 3,89 (3H, m), 3,85 - 3,69 (6H, m), 3,17 - 2,98 (7H, m), 2,80 (3H, m), 1,86 (1H, m), 1,65 (2H, m), 1,62 - 1,22 (6H, m), 0,92 (6H, m).

Ejemplo 8

Compuesto 8: A una solución del compuesto 3 (50,0 mg, 0,0650 mmol) en dimetilformamida seco (1 mL) se agregó 2-(1-metilbutil) fenol (21,2 mg, 0,130 mmol), benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (67,1 mg, 0,130 mmol), seguido por adición de diisopropiletilamina (45,0 μ L, 0,260 mmol). La mezcla se agitó durante 14 horas, el residuo resultante se diluyó en EtOAc, se lavó con salmuera (3x) y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por CLAR de fase inversa para proporcionar 8,20 mg del compuesto 8: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,73 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,25 (2H, m), 7,21 - 6,89 (8H, m), 5,7 (1H, m), 5,29 - 4,9

ES 2 290 485 T3

(2H, m), 4,56 - 4,2 (6H, m), 3,89 (3H, m), 3,85 - 3,69 (6H, m), 3,17 - 2,89 (8H, m), 2,85 (3H, m), 2,3 - 1,65 (4H, m), 1,55 - 1,35 (6H, m), 0,92 (6H, m).

Ejemplo 9

Compuesto 9: A una solución del compuesto 3 (50,0 mg, 0,0650 mmol) en dimetilformamida seco (1 mL) se agregó 4-N-Butilfneol (19,4 mg, 0,130 mmol), Benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (67,1 mg, 0,130 mmol), seguido por adición (45,0 μ L, 0,260 mmol) de diisopropiletilamina. La mezcla se agitó durante 14 horas, el residuo resultante se diluyó en EtOAc, se lavó la salmuera (3x) y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por CLAR de fase inversa para proporcionar 9,61 mg del compuesto 9: RMN ^{1} H (CDCl₃) δ 7,8 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,4 (2H, m), 7,3 - 6,8 (8H, m), 5,75 (1H, m), 5,3 - 4,5 (4H, m), 4,3 - 3,4,1 (4H, m), 3,9 (3H, m), 3,3 - 2,59 (11H, m), 2,25 (2H, m), 1,85 - 1,5 (5H, m), 1,4 - 1,1 (10H, m), 0,95 (9H, m).

Ejemplo 10

Compuesto 10: A una solución del compuesto 3 (50,0 mg, 0,0650 mmol) en dimetilformamida seco (1 mL) se agregó 4-Octilfenol (26,6 mg, 0,130 mmol), Benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (67,1 mg, 0,130 mmol), seguido por adición de Diisopropiletilamina (45,0 μ L, 0,260 mmol), La mezcla se agito durante 14 horas, el residuo resultante se diluyó en EtOAc, se lavó con salmuera (3x) y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por CLAR de fase inversa para proporcionar 7,70 mg del compuesto 10: RMN ^{1} H (CDCl₃) δ 7,75 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,3 (2H, m), 7,2 - 6,8 (8H, m), 5,70 (1H, m), 5,3 - 4,9 (4H, m), 4,6 - 3,9 (4H, m), 3,89 (3H, m), 3,85 - 2,59 (12H, m), 2,18 - 1,75 (10H, m), 1,69 - 1,50 (8H, m), 1,4 - 1,27 (6H, m), 0,95 (9H, m).

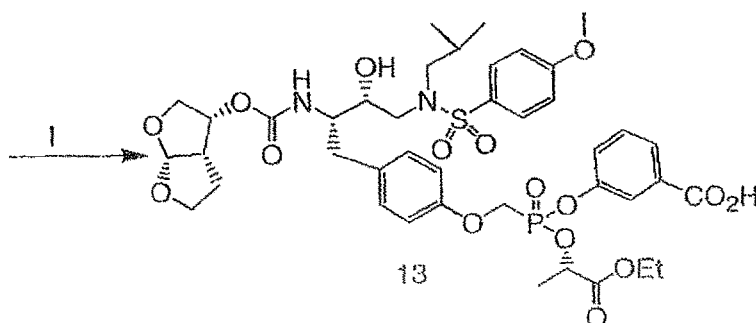
Ejemplo 11

Compuesto 11: A una solución del compuesto 3 (100 mg, 0,120 mmol) en dimetilformamida seco (1 mL) se agregó Isopropanol (20,0 μ L, 0,240 mmol), Benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (135 mg, 0,240 mmol), seguido por adición de diisopropiletilamina (83,0 μ L, 0,480 mmol). La mezcla se agitó durante 14 horas, el residuo resultante se diluyó en EtOAc, se lavó con salmuera (3x) y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (CH₂Cl₂/isopropanol = 100/4) para proporcionar 12,2 mg del compuesto 11: RMN ^{1} H (CDCl₃) δ 7,71 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,15 (2H, m), 7,0 (2H, m), 6,89 (2H, m), 5,65 (1H, m), 5,03 - 4,86 (4H, m), 4,34 - 4,19 (3H, m), 3,89 (3H, s), 3,88 (1H, m), 3,82 (2H, m), 3,65 (4H, m), 3,2 - 2,9 (11H, m), 2,80 (3H, m), 1,65 (2H, m), 1,86 (1H, m), 1,6 (3H, m), 1,30 (3H, m), 0,92 (6H, m).

Ejemplo 12

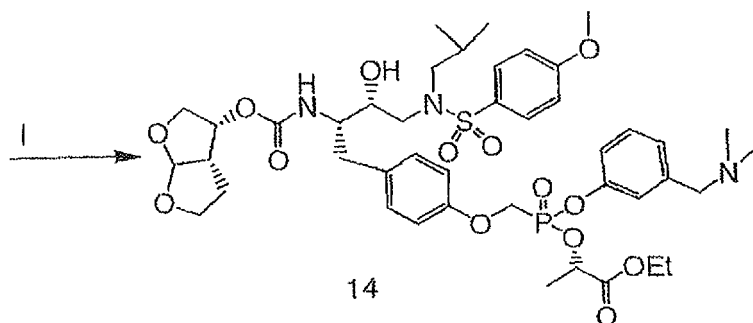
Compuesto 12: A una solución del compuesto 3 (100 mg, 0,120 mmol) en dimetilformamida seco (1 ml) se agregó 4-hidroxi-1-metilpiperidina (30,0 mg, 0,240 mmol), benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (135 mg, 0,240 mmol), seguido por adición de diisopropiletilamina (83,0 μ L, 0,480 mmol). La mezcla se agitó durante 14 horas, el residuo resultante se diluyó en EtOAc, se lavó con salmuera (3x) y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por CLAR de fase inversa para proporcionar 50,1 mg del compuesto 12: RMN ^{1} H (CDCl₃) δ 7,73 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,18 (2H, m), 7,0 (2H, m), 6,9 (2H, m), 5,67 (1H, m), 5,2 - 4,9 (4H, m), 4,30 - 4,11 (4H, m), 3,98 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,87 (1H, m), 3,75 (2H, m), 3,5 - 3,3 (4H, m), 3,2 - 2,9 (14H, m), 2,80 (3H, m), 1,65 (2H, m), 1,86 (1H, m), 1,6 (3H, m), 1,30 (3H, m), 0,92 (6H, m).

Esquema 2



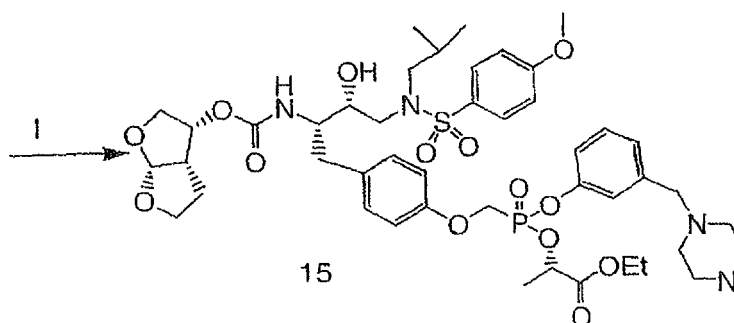
I. H₂/Pd-C al 10%/EtOAc

Esquema 3



I. a: TFA/CH₂Cl₂/0°C; b: HCHO/Hoa/NaBH₃CN/EtOAc/0°C

Esquema 4



I. R₂NH /HOAc/NaBH₃CN/EtOAc

Ejemplo 13

Compuesto 13: A una solución del compuesto 4 (4,9 g) en EtOAc (150 ml) se agregó 20% de Pd/C (0,90 g), la mezcla de reacción se hidrogenó durante 1 hora. Se agregó Celite y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con etanol. Se concentró para dar 4,1 g del compuesto 13: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,91 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,75 (2H, m), 7,73 - 7,3 (8H, m), 7,25 (2H, m), 7,21 - 6,7 (6H, m), 5,4 - 4,8 (6H, m), 4,78 - 4,21 (4H, m), 3,98 (3H, s), 2,1 - 1,75 (8H, m), 1,55 (3H, m), 1,28 (3H, m), 0,99 (6H, m).

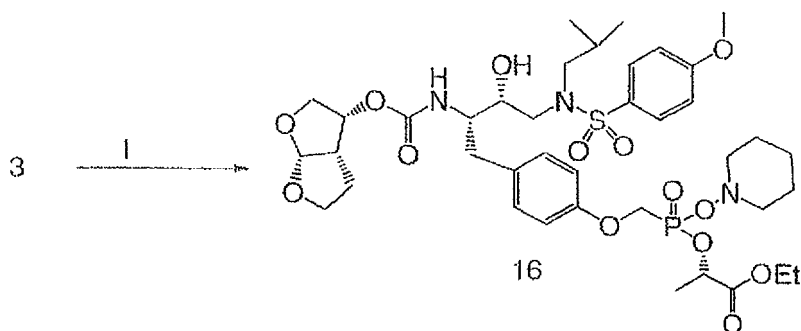
Ejemplo 14

Compuesto 14: A una solución del compuesto 5 (0,770 g, 0,790 mmol) en diclorometano (10 mL), bajo enfriamiento en hielo, se agregó ácido trifluoroacético (5 mL), la mezcla resultante se agitó a 25°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se co-evaporó con EtOAc para proporcionar un aceite amarillo. A una solución del aceite anterior en (10 mL) de EtOAc, bajo enfriamiento en hielo y se agitó, se agregó formaldehído (210 μL, 2,86 mmol), ácido acético (252 μL, 4,30 mmol), seguido por cianoborohidruro de sodio (178 mg, 2,86 mmol). La mezcla además se agitó a 25°C durante 2 horas. La mezcla anterior se concentró y se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O (3x), salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó usando CLAR de fase inversa para proporcionar 420 mg del compuesto 14: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,8 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,4 (2H, m), 7,3 - 6,8 (8H, m), 5,75 (1H, m), 5,3 - 5,1 (2H, m), 4,6 - 4,23 (4H, m), 3,98 (3H, s), 3,7 - 2,6 (15H, m), 2,2 - 1,8 (8H, m), 1,72 (3H, s), 1,58 (3H, m), 1,25 (3H, m), 0,95 (6H, m).

Ejemplo 15

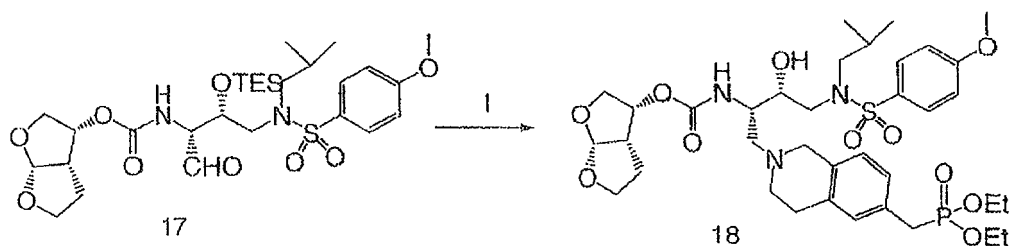
Compuesto 15: A una solución del compuesto 6 (100 mg, 0,114 mmol) en EtOAc (mL) se agregó 1-Metil-piperazina (63,2 mg, 0,570 mmol), ácido acético (34,0 μ L, 0,570 mmol) seguido por cianoborohidruro de sodio (14,3 mg, 0,228 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O (5x), salmuera (2x), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía de gel de sílice (CH₂Cl₂/isopropanol = 100/6,5) para dar 5,22 mg del compuesto 15: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,73 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,4 - 7,18 (8H, m), 7,1 - 6,89 (2H, m), 5,67 (1H, m), 5,2 - 4,9 (4H, m), 4,30 - 4,11 (4H, m), 3,98 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,87 (1H, m), 3,75 (2H, m), 3,5 - 3,3 (4H, m), 3,2 - 2,9 (10H, m), 2,80 - 2,25 (8H, m), 1,65 (2H, m), 1,86 (1H, m), 1,6 (3H, m), 1,30 (3H, m), 0,92 (6H, m).

Esquema 5



I. Piperidin-1-ol/DCC/Piridina

Esquema 6



I. a: $R_2NH/HOAc/NaBH_3CN/EtOAc$ b: 2% HF/CH_3CN

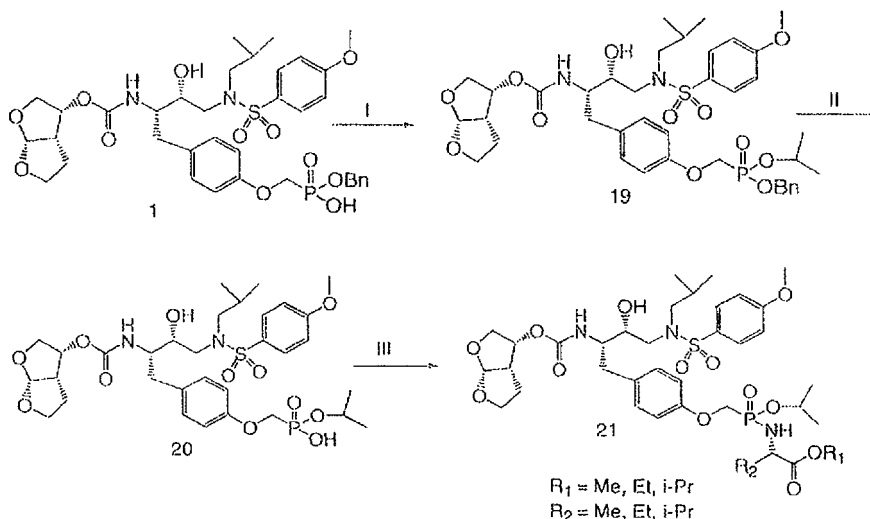
Ejemplo 16

Compuesto 16: A una solución del compuesto 3 (100 mg, 0,120 mmol) en Piridina (600 μ L) se agregó piperidina-1-ol (48,5 mg, 0,480 mmol), seguido por N,N-diciclohexilcarbodiimida (99,0 mg, 0,480 mmol). La mezcla se agitó durante 6 horas, el solvente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de gel de sílice (CH_2Cl_2 /metanol = 100/5) para proporcionar 17 mg del compuesto 16: RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,73 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,16 (2H, m), 7,0 (2H, m), 6,9 (2H, m), 5,68 (1H, m), 5,17 (1H, m), 5,04 (1H, m), 4,5 - 4,2 (4H, m), 3,90 (3H, s), 3,75 (2H, m), 3,5 - 3,3 (4H, m), 3,2 - 2,9 (10H, m), 2,80 (3H, m), 1,65 (2H, m), 1,86 (1H, m), 1,6 (3H, m), 1,5 - 1,27 (9H, m), 0,92 (6H, m).

Ejemplo 17

Compuesto 18: A una solución del compuesto 17 (148 mg, 0,240 mmol) en 4 mL de metanol se agregó éster dietílico del ácido (1, 2, 3, 4-Tetrahidro-isoquinolin-6-ilmetil)-fosfónico (70,0 mg, 0,240 mmol), ácido acético (43,0 μ L, 0,720 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 minutos, seguido por adición del cianoborohidruro de sodio (75,3 mg, 1,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O (3x), salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía de gel de sílice (CH₂Cl₂/isopropanol = 100/5) para dar 59 mg de intermedio TES protegido. Se agregó 83 μ L de 48% de una solución HF a acetonitrilo (4 mL) para preparar 2% de una solución HF. 2% de la solución HF de arriba se agregó al intermedio TES protegido (47 mg, 0,053 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. El solvente se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo purificó usando cromatografía de gel de sílice (CH₂Cl₂/metanol = 100/10) para dar 35,2 mg del compuesto 18: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,73 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,05 (2H, m), 6,89 (2H, m), 6,76 (1H, m), 5,75 (1H, m), 5,67 (1H, m), 5,3 (2H, m), 4,2 - 3,6 (12H, m), 3,4 - 2,4 (11 H, m), 2,1 - 1,8 (6H, m), 1,4 - 1,28 (8H, m), 0,92 (6H, m).

Esquema 7

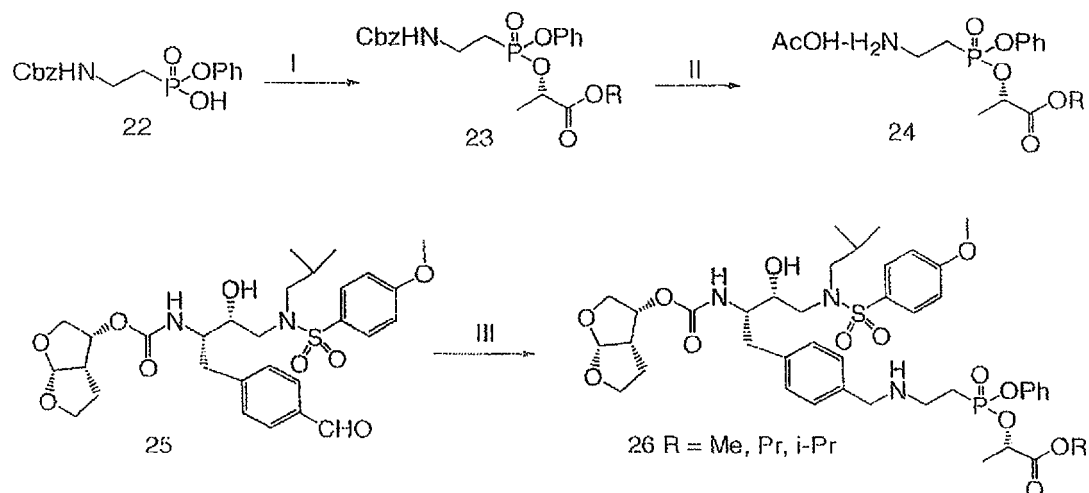


I. Isopropanol/benzotriazol - 1 - iloxitripirrolidinofosfonio

hexafluorofosfato/DIPEA/DMF; II: H₂/Pd-C al 10% / EtOAc - EtOH; III. RNH₂/Aldritiol-2/PPh₃/iPr₂Net/piridina

El compuesto 19 se preparó siguiendo el procedimiento del compuesto 2 por uso del monoácido 1. El compuesto 20 se hizo siguiendo una hidrogenación del compuesto 19. El monoácido 20 se hace reaccionar con ésteres amino correspondientes en la presencia del Aldritiol-2 y trifenilfosfina para formar el compuesto 21.

Esquema 8



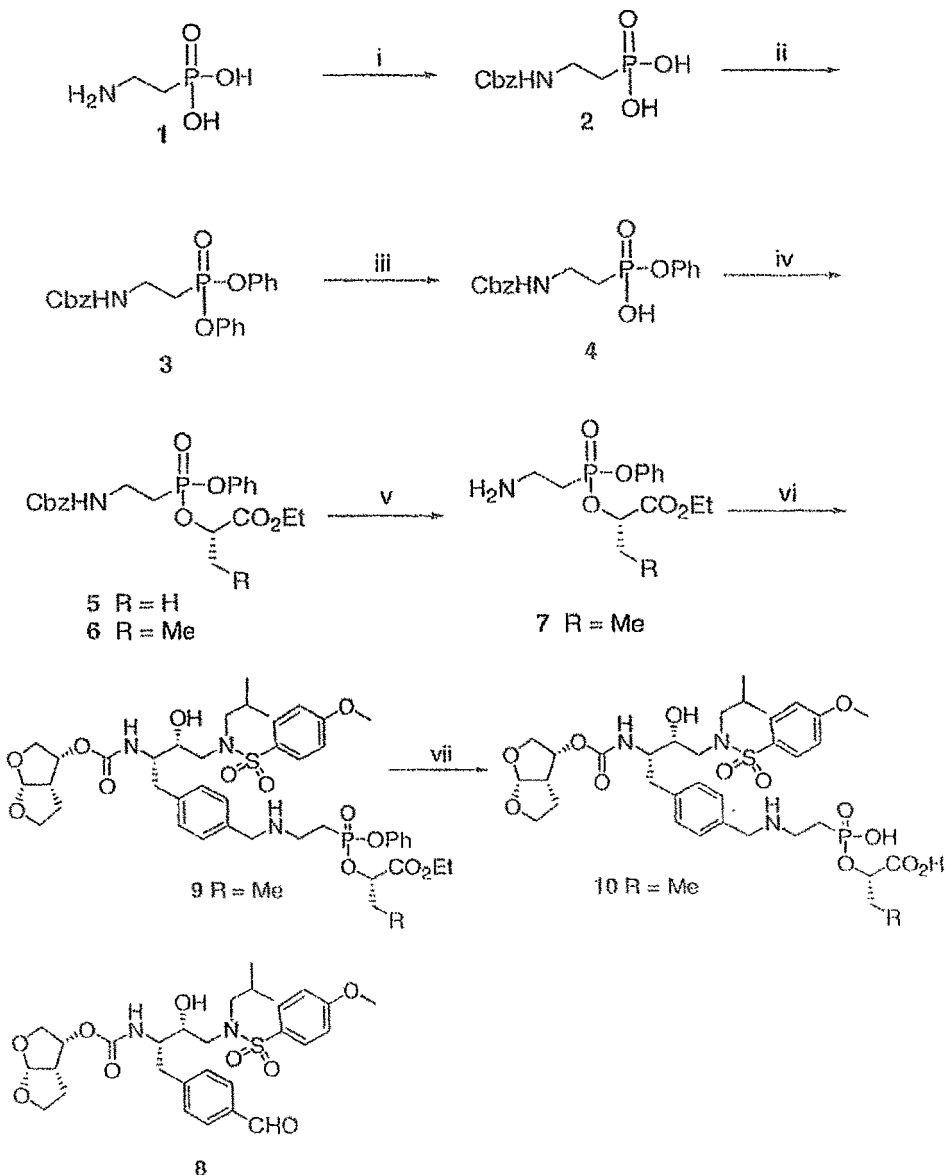
I. a. $\text{SOCl}_2/60^\circ\text{C}$; b. Alquil (s) -lactato/ Et_3N ; II: $\text{H}_2/\text{Pd-C}$ al 10%/ EtOAc-HOAc ; III: a. compuesto 25/ MgSO_4 ; b. $\text{HOAc}/\text{NaBH}_3\text{CN}$

El Monoácido 22 se trató con cloruro de tionilo a 60°C para formar monocloridato, el cual se hace reaccionar con el alquil (s) lactato correspondiente para generar el monolactato 23. El Monolactato 23 se hidrogenó con Pd-C al 10% en la presencia del ácido acético para formar la amina 24. El Aldehído 25 se hace reaccionar con la amina 24 en la presencia de MgSO_4 para formar el intermedio imina, el cual se redujo con cianoborohidruro de sodio para proporcionar el compuesto 26.

(Esquema pasa a página siguiente)

Sección de Ejemplos V

Esquema 1



Reactivos y condiciones: i. CbzCl, NaOH, tol/H₂O, 100%; ii. a. SOCl₂, DMF, tol, 65°C; b. PhOH, Et₃N, CH₂Cl₂, 71%; iii. NaOH acuoso, CH₃CN, 79%; iv. a. SOCl₂, DMF, tol, 65°C; b. etil lactato, Et₃N, CH₂Cl₂, (5) 85%; éster etílico del ácido 2 – hidroxí butírico, Et₃N, CH₂Cl₂, (6) 75%; v. H₂, AcOH, 10% Pd/C, EtOH, 94%; vi. a. 7 + 8, 1, 2 – DCE, MgSO₄; b. NaBH₃CN, AcOH, 50%; vii. Esterasa de hígado de cerdo, 20% de DMSO/PBS, 40°C, 25%.

ES 2 290 485 T3

Ejemplo 1

Compuesto 2: Un matraz de 3 cuellos con 3L, se equipó con agitación mecánica y en embudo de adición y se cargó con ácido 2-aminoetil fosfónico (60,0 g, 480 mmol). Se agregó hidróxido de sodio 2N (480 mL, 960 mmol) y el matraz se enfrió a 0°C. Se agregó cloroformiato de bencilo (120,4 g, 600 mmol) en tolueno (160 mL) gota a gota con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, luego a temperatura ambiente durante 4 h. Se agregó hidróxido de sodio 2N (240 mL, 480 mmol), seguido por cloroformiato de bencilo (20,5 g, 120 mmol) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 12 h. La mezcla de reacción se lavó con dietil éter (3x). La capa acuosa se acidificó hasta un pH 2 con HCl concentrado para dar un precipitado blanco. Se agregó acetato de etilo a la mezcla y se agregó HCl concentrado (80 mL, 960 mmol). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica combinada se secó (MgSO₄) y se concentró para dar una cera, sólida blanca (124 g, 479 mmol, 100%). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7,45 - 7,30 (m, 5H, Ar), 5,06 (d, J = 14,7 Hz, 2 H, CH₂Ph), 3,44 - 3,31 (m, 2H, NCH₂CH₂), 2,03 - 1,91 (m, 2H, CH₂CH₂P); RMN ³¹P (212 MHz, CD₃OC): δ 26,3.

15 Ejemplo 2

Compuesto 3: A una mezcla de compuesto 2 (50,0 g, 193 mmol) en tolueno (1,0 L) se agregó DMF (1,0 mL) seguido por cloruro de tionilo (56 mL, 768 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 3-4 h bajo una corriente de argón. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Solvente residual se removió bajo alto vacío durante 1 h. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (1,0 L) y se enfrió a 0°C. Se agregó trietilamina (161 mL, 1158 mmol), seguido por fenol (54,5 g, 579 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante la noche, luego se lavó con HCl 1,0 N, una solución NaHCO₃ saturada, salmuera y se secó (MgSO₄). Se concentró y se purificó (gel de sílice, 1:1 EtOAc/Hex) para dar un sólido amarillo pálido (56 g, 136 mmol, 71%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,40 - 4,10 (m, 15 H, Ar), 5,53 (s a, 1 H, NH), 5,11 (s a, 2 H, CH₂Ph), 3,72 - 3,60 (m, 2 H, NCH₂CH), 2,49 - 2,30 (m, 2 H, CH₂CH₂P); RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃): δ 22,9.

Ejemplo 3

Compuesto 4: A una solución del compuesto 3 (64 g, 155,6 mmol) en acetonitrilo (500 mL) a 0°C se agregó hidróxido de sodio 2.0M. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min., luego a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró a 100 mL y se diluyó con H₂O (500 mL). La solución acuosa se lavó con EtOAc (3 x 300 mL). La capa acuosa se acidificó hasta un pH 1 con HCl concentrado, producen un precipitado blanco. La mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 300 mL) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄). Se concentró para dar un sólido, el cual se recrystalizó de EtOAc caliente (450 mL) para dar un sólido blanco (41,04 g, 122 mmol, 79%). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7,45 - 7,10 (m, 10 H, Ar), 5,09 (s, 2 H, CH₂Ph), 3,53 - 3,30 (m, 2 H, NCH₂CH₂), 2,25 - 2,10 (m, 2 H, CH₂CH₂P); RMN ³¹P (121 MHz, CD₃OD): δ 24,5.

Ejemplo 4

Compuesto 5: A una mezcla del compuesto 4 (28 g, 83 mmol) en tolueno (500 mL) se agregó DMF (1,0 mL), seguido por cloruro de tionilo (36,4 mL, 499 mmol). La mezcla se calentó a 65°C durante 2 h proporciona una solución amarilla pálida. La mezcla de reacción se concentró y se secó durante 45 min. bajo alto vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (350 mL) y se enfrió a 0°C. Se agregó trietilamina (45,3 mL, 332 mmol) lentamente, seguida por la adición gota a gota de lactato de etilo (18,8 mL, 166 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min., luego se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con HCl 1 N, una solución NaHCO₃ saturada, salmuera y se secó (MgSO₄). Se concentró y se purificó (gel de sílice, 1:5 hasta 1:0 EtOAc/Hex) para dar un aceite amarillo pálido (30,7 g, 71 mmol, 85%) como una mezcla de diastereómeros la cual se separó por CLAR (columna C-18 Dynamax de fase inversa, 60% de acetonitrilo/H₂O). Más el diastereómero polar: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,40 - 7,10 (m, 10 H, Ar), 5,65 (s, 1 H, NH), 5,12 (s, 2 H, CH₂Ph), 5,10 - 5,00 (m, 1H, OCHC) 4,17 (g, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 3,62 (dt, J1 = 20,4 Hz, J2 = 6,0 Hz, 2 H, NCH₂CH₂), 2,25 (dt, J1 = 18,0 Hz, J2 = 6,0 Hz, 2 H, CH₂CH₂P), 1,60 (dd, J1 = J2 = 6,9 Hz, 3 H, CHCH₃), 1,23 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃); RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃): δ 26,2, diastereómero menos polar: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,40 - 7,10 (m, 10 H, Ar), 5,87 (s, 1 H, NH), 5,13 (s, 2 H, CH₂Ph), 5,10 - 5,00 (dq, J1 = J2 = 6,9 Hz, 1 H, OCHC) 4,22 (q, J = 7,2 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 3,68 (dt, J1 = 21,6 Hz, J2 = 6,9 Hz, 2 H, NCH₂CH₂), 2,40 - 2,20 (m, 2 H, CH₂CH₂P), 1,49 (dd, J1 = 70,2 Hz, J2 = 6,9 Hz, 3 H, CHCH₃), 1,28 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃); RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃): δ 28,3.

Ejemplo 5

Compuesto 6: El éster etílico del ácido 2-Hidroxibutírico se preparó como sigue: A una solución del ácido L-2-aminobutírico (100 g, 970 mmol) en H₂SO₄ 1-0 N (2 L) a 0°C se agregó NaNO₂ (111 g, 1610 mmol) en H₂O (400 mL) durante 2 h. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (4x) y la capa orgánica combinada se secó (MgSO₄) y se concentró para dar un sólido amarillo (41,5 g). Este sólido se disolvió en etanol absoluto (500 mL) y se agregó HCl concentrado (3,27 mL, 39,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C- Después de 24 h, se agregó HCl concentrado (3 mL) y se hizo reaccionar continuamente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto se destiló para dar un aceite incoloro (31 g, 235 mmol, 59%).

ES 2 290 485 T3

A una mezcla de compuesto 4 (0,22 g, 0,63 mmol) en acetonitrilo anhidro (3,0 mL) se agregó cloruro de tionilo (0,184 mL, 2,52 mmol). La mezcla se calentó a 65°C durante 1,5 h para proporcionar una solución amarilla pálida. La mezcla de reacción se concentró y se secó durante 45 min. bajo alto vacío. El residuo se disolvió en CH₂CL anhidro (3,3 mL) y se enfrió a 0°C. Se agregó trietilamina (0,26 mL, 1,89 mmol) lentamente, seguido por la adición gota a gota del éster etílico del ácido 2-hidroxi-butírico (0,167 mL, 1,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 min., luego se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl 1,0 N, una solución NaHCO₃ saturada, salmuera y se secó (MgSO₄). Se concentró y se purificó (gel de sílice, 3:2 EtOAc/Hex) para dar un aceite amarillo pálido (0,21 g, 0,47 mmol, 75%). Para diastereómero mayor, RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,35 - 7,10 (m, 10 H, Ar), 5,91 (s, 1 H, NH), 5,12 (s, 2 H, CH₂Ph), 4,94 - 4,83 (m, 1 H, OCHC), 4,27 - 4,12 (m, 2 H, OCH₂CH₃), 3,80 - 3,50 (m, 2 H, NCH₂CH₂), 2,39 - 2,19 (m, 2 H, CH₂CH₂P), 1,82 - 1,71 (m, 2 H, CHCH₂CH₃), 1,30 - 1,195 (m, 3 H, OCH₂CH₃), 0,81 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CHCH₂CH₃); RMN ³¹P (120 MHz, CDCl₃): δ 28,3. Para diastereómero menor, RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,35 - 7,10 (m, 10 H, Ar), 5,74 (s, 1 H, NH), 5,11 (s, 2 H, CH₂Ph), 4,98 - 4,94 (m, 1 H, OCHC), 4,27 - 4,12 (m, 2 H, OCH₂CH₃), 3,80 - 3,50 (m, 2 H, NCH₂CH₂), 2,39 - 2,19 (m, 2 H, CH₂CH₂P), 1,98 - 1,82 (m, 2 H, CHCH₂CH₃), 1,30 - 1,195 (m, 3 H, OCH₂CH₃), 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CHCH₂CH₃); RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃): δ 26,2.

Ejemplo 6

Compuesto 7: Una mezcla de compuesto 6, (0,53 g, 1,18 mmol) ácido acético (0,135 mL, 2,36 mmol) y 10% carbono activado en paladio (0,08 g) en etanol absoluto (12 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se concentró, y sujeto a condiciones de reacción idénticas. Después de 2 h, se agregó Celite a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 2 min, luego se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró. Se secó bajo alto vacío para dar la sal de acetato diastereomérico como un aceite (0,42 g, 1,11 mmol, 94%)-RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,40 - 7,10 (m, 5 H, Ar), 5,00 - 4,80 (m, 1 H, OCHC), 4,28 - 4,10 (m, 2 H, OCH₂CH₃), 3,32 - 3,14 (m, 2 H, NCH₂CH₂), 2,45 - 2,22 (m, 2 H, CH₂CH₂P), 1,97 (s, 3 H, Ac), 1,97 - 1,70 (m, 2 H, CHCH₂CH₃), 1,30 - 1,18 (m, 3 H, OCH₂CH₃), 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 1 H, CHCH₂CH₃), 0,80 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CHCH₂CH₃); RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃): δ 27,6 (mayor, 1,85), 26,0 (menor, 1,01).

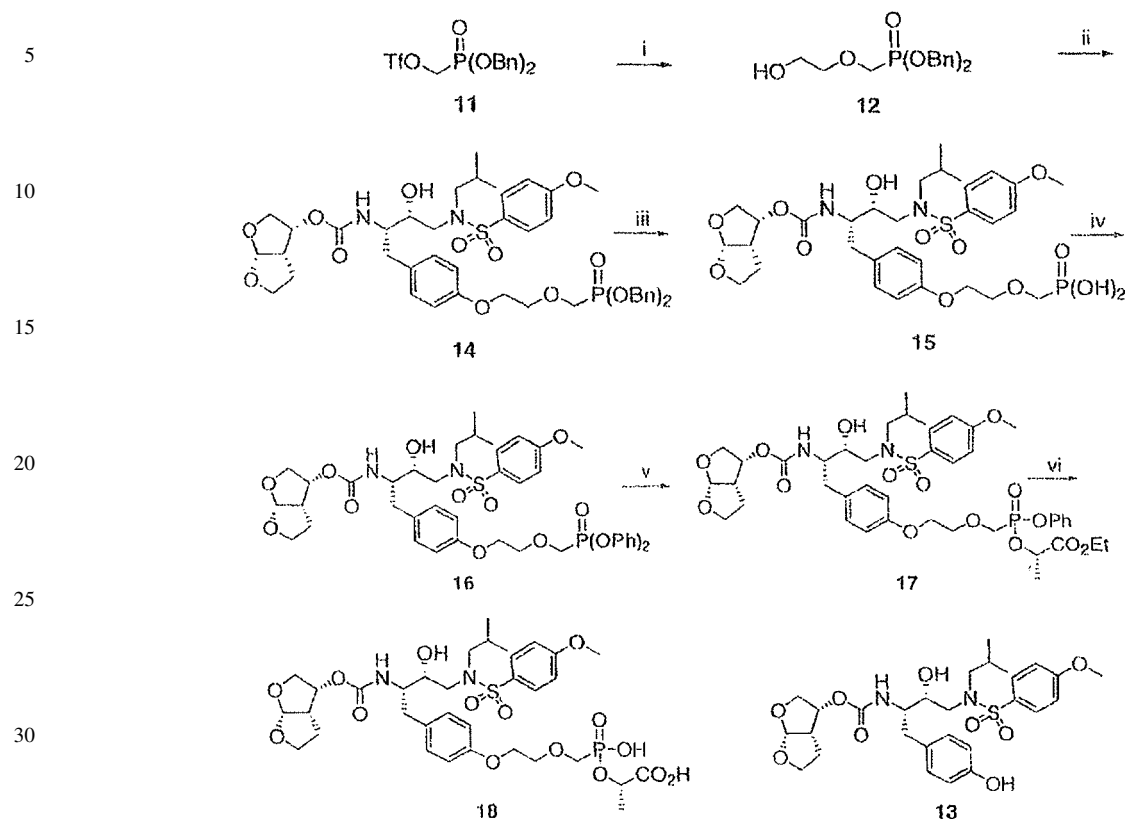
Ejemplo 7

Compuesto 9: Una solución del aldehído 8 (0,596 g, 1,01 mmol) y el compuesto 7 (0,42 g, 1,11 mmol) se agitó junto con 1, 2 - dicloroetano (4,0 mL) en presencia de MgSO₄ durante 3 h. Se agregó ácido acético (0,231 mL, 4,04 mmol) y cianoborohidruro de sodio (0,127 g, 2,02 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 50 min. a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con una solución NaHCO₃ saturada, se diluyó con EtOAc, y se agitó vigorosamente durante 5 min. Se agregó salmuera y se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄) se concentró y se purificó (gel de sílice, EtOAc, luego 10% de EtOH/EtOAc) para dar una espuma incolora. Se agregó acetonitrilo (4 mL) y ácido trifluoroacético (0,06 mL) y se concentró a un volumen de 1 mL. Se agregó H₂O (10 mL) y se liofilizó para dar la sal TFA como un polvo blanco (0,51 g, 0,508 mmol, 50%). RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN): δ 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2 H, (SO₂C(CH₃)₂), 7,43 - 7,20 (m, 9 H, Ar), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2 H, (CH₂)₂COCH₃), 5,85 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, NH), 5,55 (d, J = 4,5 Hz, 1 H, OCHO), 5,00 - 4,75 (m, 2 H, CH₂CHOC(O), POCHC), 4,39 - 4,05 (m, 2 H, PhCH₂N, OCH₂CH₃), 3,89 (s, 3 H, OCH₃), 3,88 - 3,30 (m, 9H), 3,15 - 2,84 (m, 5 H), 2,65 - 2,42 (m, 3 H), 2,10 - 1,68 (m, 5 H), 1,65 - 1,15 (m, 5 H), 1,05 - 0,79 (m, 9 H); RMN ³¹P (121 MHz, CD₃CN): δ 24,8 (mayor, 1,85), 23,1 (menor, 1,01).

Ejemplo 8

Compuesto 10: Compuesto 9 (0,041 g, 0,041 mmol) se disolvió en DMSO (1,9 mL) y a esta solución se agregó solución amortiguadora salina de fosfato, pH 7,4 (10 mL) y esterasa de hígado de cerdo (Sigma, 0,2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a 40°C. Después de 24 h, se agregó esterasa adicional (0, mL) y la reacción se continuó durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró, se volvió a suspender en metanol y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar un polvo blanco después de la liofilización (8 mg, 0,010 mmol, 25%). RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 7,78 (d, J = 8,9 Hz, 2 H, (SO₂C(CH₃)₂), 7,43 - 7,35 (m, 4 H, Ar), 7,11 (d, J = 8,9 Hz, 2 H, (CH₂)₂COCH₃), 5,62 (d, J = 5,2 Hz, 1 H, OCHO), 4,96 - 4,77 (m, 2 H, CH₂CHOC(O), POCHC), 4,21 (br s, 2 H, PhCH₂N), 3,97 - 3,70 (m, 6 H), 3,90 (s, 3 H, OCH₃), 3,50 - 3,30 (m, 3 H), 3,26 - 3,02 (M, 2 H), 2,94 - 2,58 (m, 4 H), 2,09 - 1,78 (m, 5 H), 1,63 - 1,52 (m, 2 H), 1,05 - 0,97 (m, 3 H); 0,94 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 0,88 (d, J = 6,7 Hz, 3 H); RMN ³¹P (121 MHz, CD₃OD): δ 20,8.

Esquema 2



Reactivos y condiciones: i. etilen glicol, $\text{Mg}(\text{OtBu})_2$, DMF, 48%; ii. a. Tf_2O , 2, 6 -lutidina, CH_2Cl_2 , -78°C ; b. 13, CsCO_3 , CH_3CN , 0°C a temperatura ambiente, 65%; iii. H_2 , Pd/C, EtOH, 107%; iv. CDD, PhOC, pyr, 70°C , 31%; v. a. NaOH, CH_3CN , 0°C ; b. DCC, lactato de etilo, pyr, 70°C , 52%; vi. CH_3CN , DMSO, PBS, esterasa de hígado de cerdo, 38°C , 69%.

Ejemplo 9

Compuesto 12: A una solución del compuesto 11 (4,10 g, 9,66 mmol) y etilen glicol anhidro (5,39 mL, 96,6 mmol) en DMF anhidro (30 mL) a 0°C se agregó terc-butoxido de magnesio en polvo (2,05 g, 12,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1,5 h, luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y H_2O y se lavó con HCl 1 N, una solución NaHCO_3 , saturada, y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se concentró y se purificó (gel de sílice, 4% MeOH/ CH_2Cl_2) para dar un aceite incoloro (1,55 g, 48%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,37 (s, 10 H, Ar), 5,40 - 5,05 (m, 4 H, CH_2Ph), 3,84 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H, PCH_2O), 3,70 - 3,60 (m, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3): δ 22,7.

Ejemplo 10

Compuesto 14: A una solución del compuesto 12 (0,75 g, 2,23 mmol) y 2,6-lutidina (0,78 mL, 6,69 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) a -78°C se agregó anhídrido trifluorometansulfónico (0,45 mL, 2,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 40 min., luego se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con HCl 1 N, NaHCO_3 saturado y se secó (MgSO_4). Se concentró para dar un aceite amarillo que se disolvió en acetonitrilo anhidro (20 mL). Se agregó fenol 13 (1,00 g, 1,73 mmol) a la solución, el cual se enfrió a 0°C . Se agregó carbonato de cesio (0,619 g, 1,90 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h, luego a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se agregó carbonato de cesio adicional (0,200 g, 0,61 mmol) y la reacción se continuó durante 1,5 h, luego se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó (gel de sílice, 3% de MeOH/ CH_2Cl_2) dan una goma amarilla (1,005 g, 65%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,71 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H, $\text{SO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 7,34 (s, 10 H, PhCH_2O), 7,11 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_2$), 6,98 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H, $(\text{CH}_2)_2\text{COCH}_3$), 6,78 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H, $(\text{CH}_2)_2\text{COCH}_3$), 5,62 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H, OCHO), 5,16 -

ES 2 290 485 T3

4,97 (m, 6 H), 4,05 - 3,65 (m, 12 H), 3,86 (s, 3 H, OCH₃), 3,19 - 2,66 (m, 7 H), 1,95 - 1,46 (m, 3 H), 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂); RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃): δ 21,9.

Ejemplo 11

Compuesto 15: Una mezcla del compuesto 14 (0,410 g, 0,457 mmol) y 10% de carbono en paladio (0,066 g) en etanol (5,0 mL) se agitó bajo un atmósfera de hidrógeno (1 átomo) durante 16 h. Se agregó Celite y la mezcla se agitó durante 5 min., luego se filtró a través de Celite y se concentró para dar una espuma (0,0350 g, 107%). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OC): δ 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, SO₂C(CH₃)₂), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 2 H, CH₂C(CH₃)₂(CH₂)₂), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2 H, (CH₂)₂COCH₃), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 2 H, (CH₂)₂COCH₂), 5,59 (d, J = 5,4 Hz, 1 H, OCHO), 5,16 - 4,97 (capa para CD₃OH, 1 H), 4,09 - 4,02 (m, 2 H), 3,99 - 3,82 (m, 10 H), 2,88 (s, 3 H, OCH₃), 3,52 - 3,32 (m, 1 H), 3,21 - 2,75 (m, 5 H), 2,55 - 2,40 (m, 1 H), 2,10 - 1,95 (m, 1 H), 1,75 - 1,25 (m, 2 H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂); RMN ³¹P (121 MHz, CD₂OD): δ 19,5.

Ejemplo 12

Compuesto 16: El Compuesto 15 (0,350 g, 0,488 mmol) se co-evaporó con piridina anhidro (3 x 10 mL), cada tiempo se llenó con N₂. El residuo se disolvió en piridina anhidro (2,5 mL) y se agregó fenol (0,459 g, 4,88 mmol). Esta solución se calentó a 70°C, luego se agregó 1,3-diciclohexilcarbodiimida (0,403 g, 1,93 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 7 h. La mezcla de reacción se concentró, se co-evaporó con tolueno y el residuo obtenido se diluyó con EtOAc, se precipitó el 1,3-diciclohexilurea. La mezcla se filtró y le filtrado se concentró y el residuo obtenido se purificó (gel de sílice, 2% de MeOH/CH₂Cl₂, luego en otra columna 75% de EtOAc/Hex) para dar un aceite claro (0,1324 g, 31%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, SO₂C(CH₃)₂), 7,41 - 7,18 (m, 10 H, Ar), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 2 H, CH₂C(CH₃)₂(CH₂)₂), 6,99 (d, J = 9,0 Hz, 2 H, (CH₂)₂COCH₃), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 2 H, (CH₂)₂COCH₂), 5,64 (d, J = 5,1 Hz, 1 H, OCHO), 5,16 - 4,92 (m, 2 H), 4,32 - 3,62 (m, 12 H), 3,87 (s, 3 H, OCH₃), 3,22 - 2,73 (m, 7 H), 1,95 - 1,75 (m, 3 H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂); RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃): δ 14,3.

Ejemplo 13

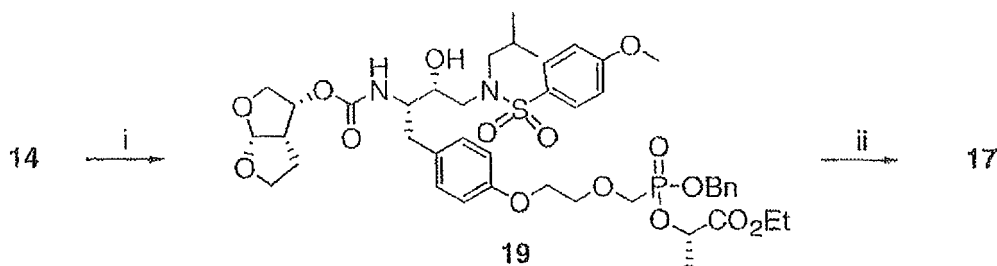
Compuesto 17: A una solución del compuesto 16 (0,132 g, 0,152 mmol) en acetonitrilo (1,5 mL) a 0°C se agregó 1.0 M NaOH (0,38 mL, 0,381 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0°C, luego se agregó resina Dowex 50 (H+) hasta un pH = 1. La resina se removió por filtración y el filtrado se concentró y se lavó con EtOAc/Hex (1:2, 25 mL), luego se secó bajo alto vacío para dar una película clara (0,103 g, 85%). Esta película se co-evaporó con piridina anhidro (3 x 5 mL), se llenó con N₂. El residuo se disolvió en piridina anhidra (1 mL) y lactato de etilo (0,15 mL, 1,30 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se calentó a 70°C. Después de 5 min., se agregó 1,3-diciclohexilcarbodiimida (0,107 g, 0,520 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2,5 h. Se agregó 1,3-diciclohexilbarbodiimida adicional (0,055 g, 0,270 mmol) y la reacción continuó durante otra 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y se co-evaporó con tolueno y se diluyó con EtOAc, se preparó 1,3-diciclohexilurea. La mezcla se filtró y el filtrado concentrado y el residuo obtenido se purificó (gel de sílice, 80 hasta 100% de EtOAc/Hex) para dar una espuma blanca (0,0607 g, 52%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, SO₂C(CH₃)₂), 7,39 - 7,16 (m, 5 H, Ar), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 2 H, CH₂C(CH₃)₂(CH₂)₂), 6,99 (d, J = 9,0 Hz, 2 H, (CH₂)₂COCH₃), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 2 H, (CH₂)₂COCH₂), 5,64 (d, J = 5,1 Hz, 1 H, OCHO), 5,16 - 4,92 (m, 3 H), 4,35 - 3,65 (m, 14 H), 3,87 (s, 3 H, OCH₃), 3,22 - 2,73 (m, 7 H), 1,95 - 1,80 (m, 3 H), 1,59 (d, J = 6,9 Hz, 1,5 H, CCHCH₃), 1,47 (d, J = 7,2 Hz, 1,5 H, CCHCH₃), 1,37 - 1,18 (m, 3 H), 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂); RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃): δ 19,2, 17,2.

Ejemplo 14

Compuesto 18: El Compuesto 17 (11,5 mg, 0,013 mmol) se disolvió en DMSO (0,14 mL) y acetonitrilo (0,29 mL). Se agregó esterasa de hígado de cerdo (Sigma, 0,1 mL) y la mezcla de reacción se agitó suavemente a 38°C. Después de 24 h, se agregó esterasa de hígado de cerdo adicional (0,1 mL) y DMSO (0,14 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 h a 38°C. La mezcla de reacción se concentró y se agregó metanol a la enzima precipitada. La mezcla se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar un polvo blanco después de la liofilización (7,1 mg, 69%). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, SO₂C(CH₃)₂), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 2 H, CH₂C(CH₃)₂), 7,08 (d, J = 9,0 Hz, 2 H, (CH₂)₂COCH₃), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, (CH₂)₂COCH₂), 5,59 (d, J = 5,1 Hz, 1 H, OCHO), 5,16 - 4,90 (capa para CD₃OH, 2 H), 4,19 - 3,65 (m, 12 H), 3,88 (s, 3 H, OCH₃), 3,50 - 3,27 (m, 1 H), 3,20 - 2,78 (m, 5 H), 2,55 - 2,40 (m, 1 H), 2,05 - 1,90 (m, 1 H), 1,75 - 1,30 (m, 2 H), 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 3 H, CCHCH₃), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 3 H, CH(CH₃)₃), 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂); RMN ³¹P (121 MHz, CD₂OD): δ 16,7.

Alternativamente, el compuesto 17 se preparó como se describe a continuación (Esquema 3).

Esquema 3



Reactivos y condiciones: i. a. 14, DABCO, tol, reflujo, b. lactato de etilo, PyBOP, DIPEA, DMF, 59%; ii. a. H₂, Pd/C, EtOH; b. PhOH, PyBOP, DIPEA, DMF, 35%.

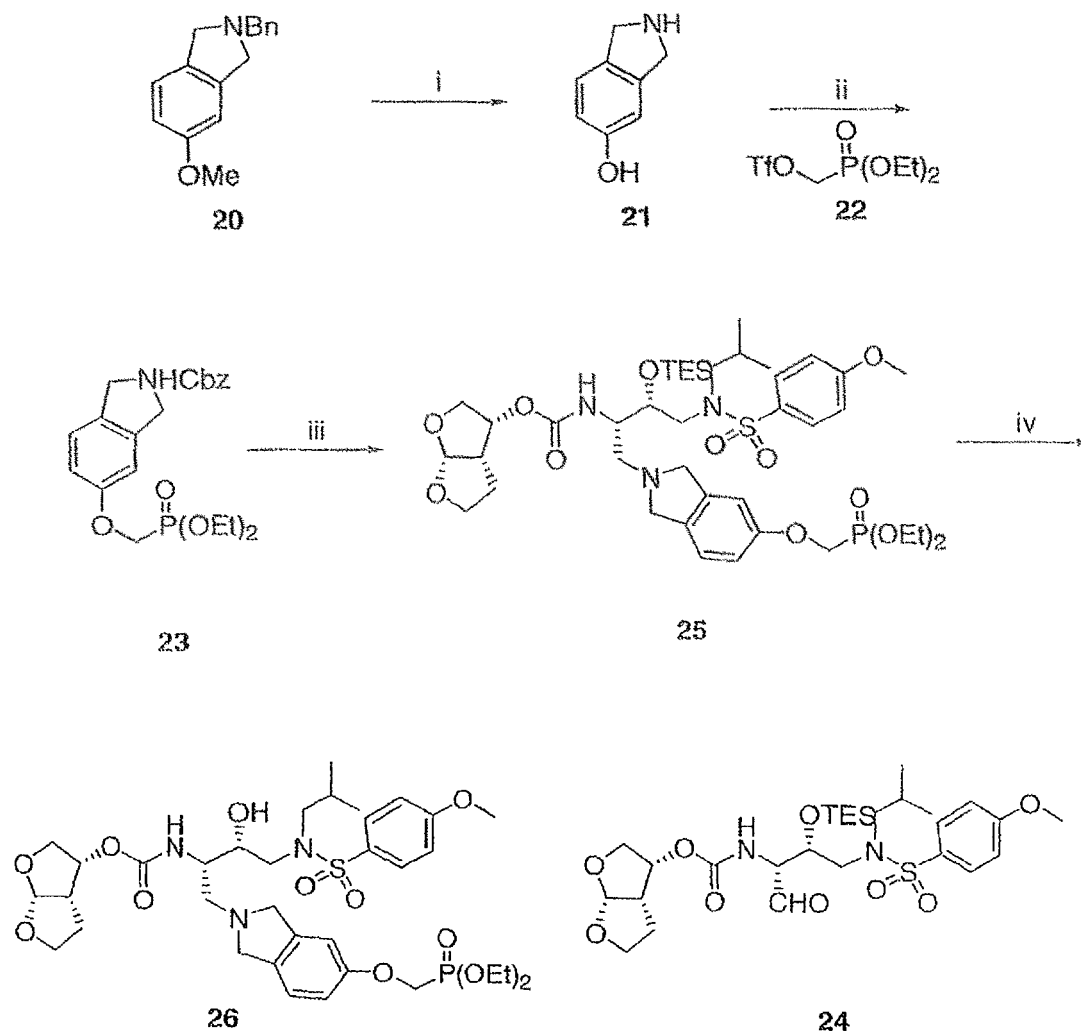
Ejemplo 15

Compuesto 19: A una solución del compuesto 14 (0,945 g, 1,05 mmol) en tolueno anhidro (10,0 mL) se agregó 1,4-diazobiciclo[2.2.2]octado (0,130 g, 1,16 mmol) y la mezcla de reacción se puso a reflujo durante 2 h. Después se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1,0 N y se secó (MgSO₄). Se concentró para dar una espuma blanca (0,785 g, 93%). El residuo se disolvió en DMF anhidro (10,0 mL) y a esta solución se agregó etil (S) - lactato (0,23 mL, 2,00 mmol) y diisopropiletilamina (0,70 mL, 4,00 mmol), seguido por benzotriazol-1-iloxitripirroldinofosfonio hezafluorofosfato (1,041 g, 2,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 h, luego se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl 1,0 N, NaHCO₃ saturado, salmuera y se secó (MgSO₄). Se concentró y se purificó (gel de sílice, 2% de MeOH/CH₂Cl₂) da una espuma blanca opaca (0,520 g, 59%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,72 (d, J = 7,5 Hz, 2 H, SO₂C(CH₃)₂), 7,50 - 7,27 (m, 4 H, Ar), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 2 H, CH₂C(CH₃)₂(CH₂)₂), 7,00 (d, J = 6,6 Hz, 2 H, (CH₂)₂COCH₃), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 2 H, (CH₂)₂COCH₂), 5,64 (d, J = 5,1 Hz, 1 H, OCHO), 5,37 - 4,90 (m, 5 H), 4,35 - 3,65 (m, 14 H), 3,88 (s, 3 H, OCH₃), 3,24 - 2,70 (m, 7 H), 1,90 - 1,70 (m, 3 H), 1,54 (d, J = 6,9 Hz, 1,5 H, CCHCH₃), 1,47 (d, J = 6,9 Hz, 1,5 H, CCHCH₃), 1,37 - 1,22 (m, 3 H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 0,89 (d, J = 6,0 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂); RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃): δ 22,3, 21,2.

Ejemplo 16

Compuesto 17: Una mezcla del compuesto 19 (0,520 g, 0,573 mmol) y 10% de carbono en paladio (0,055 g) en etanol (10 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 átomo) durante 2 h. Se agregó Celite a la mezcla de reacción y se agitó durante 5 min., la mezcla se filtró a través de Celite y se concentró para dar una espuma blanca (0,4649 g, 99%). El residuo se disolvió en DMF anhidro (5,0 mL) y a esta solución se agregó genol (0,097 g, 1,03 mmol), diisopropiletilamina (0,36 mL, 2,06 mmol) seguido por benzotriazol-1-iloxitripirroldinofosfonio hexafluorofosfato (0,536 g, 1,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 h, luego se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl 1 N, H₂O, NaHCO₃ saturado, salmuera y se secó (MgSO₄). Se concentró y se purificó (gel de sílice, 2% de MeOH/CH₂Cl₂) da una espuma blanca (0,180 g, 35%).

Esquema 4



Reactivos y condiciones: i. a. 48% HBr, 120°C, 65%; b. H₂, Pd(OH)₂, EtOH, 100%; ii. CbzCl, NaOH, tol/H₂O, 0°C a temperatura ambiente, 43%; b. 22, CsCO₃, CH₂CN, 99%; iii. A. H₂, Pd/C, ACOH, EtOAc/EtOH, 95%; b. 24, NaBH (OAc)₃, 1,2 - DCE, 21%; iv. 4% HF/CH₃CN, 62%.

Ejemplo 17

Compuesto 21: El compuesto 20 (11,5 g, 48,1 mmol) en 48% de HBr (150 mL) se calentó a 120°C durante 4 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La mezcla se neutralizó con una solución NaHCO₃ saturada y el NaHCO₃ sólido y se extrajo con EtOAc que contiene MeOH. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se concentró, y se purificó (del de sílice, 1:2 EtOAc/hex con 1% de MeOH) para dar un sólido marrón. (7,0 g, 65%). El compuesto resultante (7,0 g, 31,1 mmol) y el 10% de hidróxido de paladio (2,1 g) en EtOH (310 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1 d, luego se filtró a través de Celite y se concentró para dar un sólido blanco opaco (4,42 g, 100%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,01 (d, J = 7,8 Hz, Ar), 6,64 (s, 1 H, Ar), 6,61 (d, J = 8,1 Hz, 2 H, Ar), 4,07 (s; 2 H, ArCH₂N), 4,05 (s, 2 H, ArCH₂N).

ES 2 290 485 T3

Ejemplo 18

Compuesto 22: A una solución del compuesto 21 (4,42 g, 32,7 mmol) en NaOH 1,0 M (98 mL, 98,25 mmol) a 0°C se agregó gota a gota cloroformiato de bencilo (7,00 mL, 49,13 mmol) en tolueno (7 mL). Después de que completo la adición, la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se concentró y se purificó (gel de sílice, 2% de MeOH/CH₂Cl₂) para dar un sólido blanco (3,786 g, 43%). El compuesto resultante (0,6546 g, 2,43 mmol) se disolvió en acetonitrilo anhidro (10 mL), y el compuesto 23 (0,782 g, 2,92 mmol) se agregó, seguido por carbonato de cesio (1,583 g, 4,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, luego se filtró, se concentró y se purificó (3% MeOH/CH₂Cl₂) para dar un aceite de coloración marrón (1,01 g, 99%).

Ejemplo 19

Compuesto 25: A una solución del compuesto 22 (0,100 g, 0,238 mmol) en EtOAc/EtOH (2 mL, 1:1) se agregó ácido acético (14 μ L, 0,238 mmol) y 10% de carbono en paladio (0,020 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. Se agregó Celite a la mezcla de reacción y se agitó durante 5 min., luego se filtró a través de Celite. Se concentró y se secó bajo alto vacío para dar una película rojiza (0,0777 g, 95%). La amina resultante (0,0777 g, 0,225 mmol) y el aldehído 24 (0,126 g, 0,205 mmol) en 1,2-dicloroetano (1,2 mL) se agitó durante 5 min. a 0°C, luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,0608 g, 0,287 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0°C, luego se apagó con una solución de NaHCO₃ saturado y salmuera. Se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se secó (MgSO₄), se concentró y se purificó (gel de sílice, 2% de MeOH/CH₂Cl₂) para dar una espuma marrón (38,7 mg, 21%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, Ar), 7,09 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, Ar), 7,05 - 6,72 (m, 4 H, Ar), 5,71 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 5,22 - 5,07 (m, 2 H), 4,22 - 4,17 (m, 7 H), 4,16 - 3,69 (m, 9 H), 3,82 (s, 3 H), 3,25 - 2,51 (m, 7 H), 2,22 - 1,70 (m, 3 H), 1,37 (t, J = 6,9 Hz, 6 H), 1,10 - 0,58 (m, 21 H); RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃): δ 19,5.

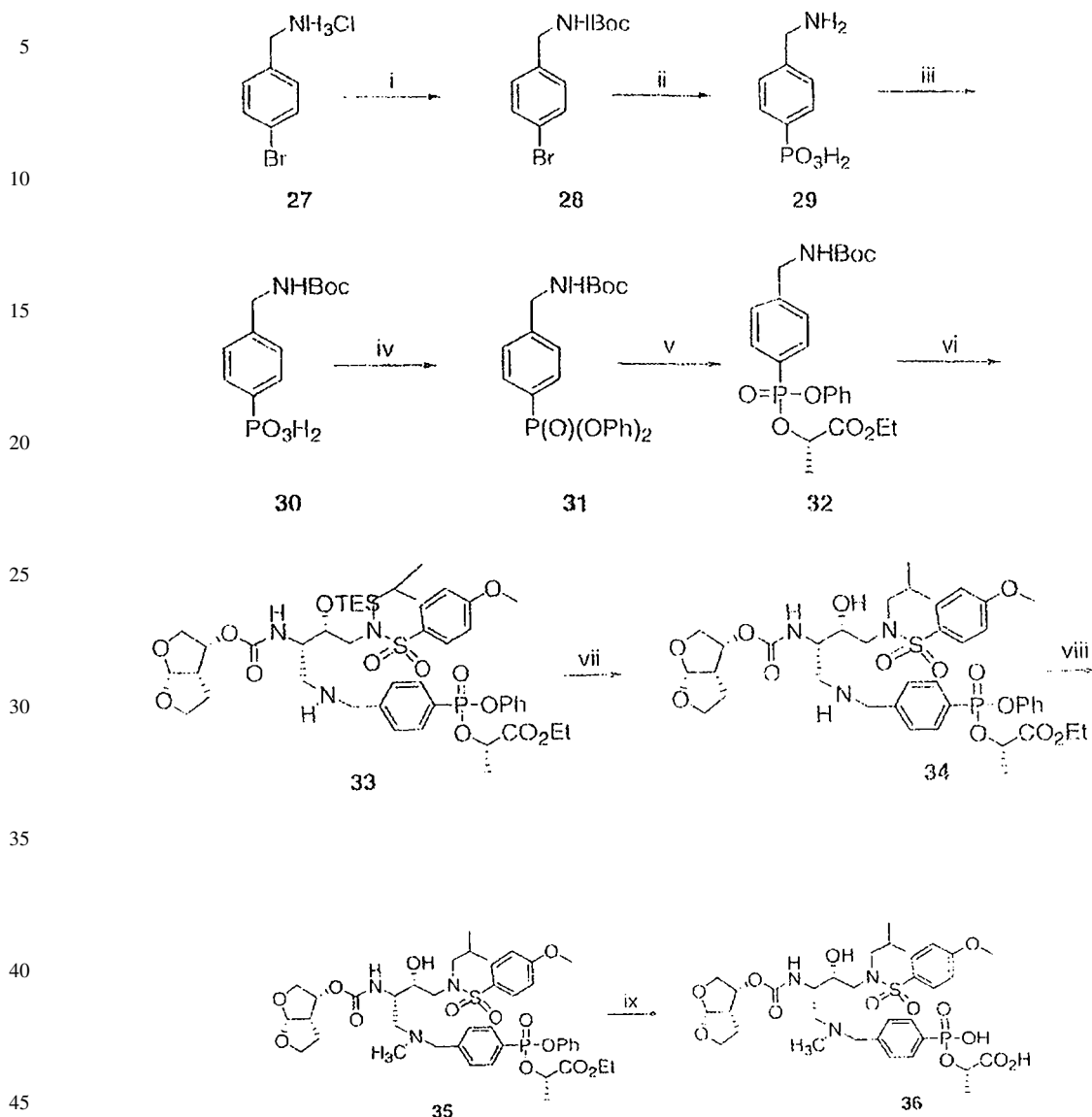
Ejemplo 20

Compuesto 26: A una solución del compuesto 25 (38,7 mg, 0,0438 mmol) en acetonitrilo (0,5 mL) a 0°C se agregó 48% de HF (0,02 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se apagó con una solución de NaHCO₃ saturada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica separada, se secó (MgSO₄), se concentró y se purificó (gel de sílice, 3 hasta 5% de MeOH/CH₂Cl₂) para dar una película roja (21,2 mg, 62%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, Ar), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, Ar), 6,97 (d, J = 8,70 Hz, 2 H), 6,90 - 6,76 (m, 2 H), 5,72 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 5,41 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 5,15 (q, J = 6,6 Hz, 1 H), 4,38 - 4,17 (m, 7 H), 4,16 - 3,65 (m, 9 H), 3,87 (s, 3 H), 3,20 - 2,82 (m, 7 H), 2,75 - 1,79 (m, 3 H), 1,37 (t, J = 6,9 Hz, 6 H), 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 3 H); RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃): δ 19,3.

(Esquema pasa a página siguiente)

ES 2 290 485 T3

Esquema 5



Reactivos y condiciones: i. Boc_2O , NaOH , H_2O , 96%; ii. a. $\text{HP}(\text{OEt})_2$, Et_3N , $(\text{PPH}_3)_4\text{Pd}$, 90°C , b. TMSBr , CH_3CN , 65%; iii. Boc_2O , NaOH , $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$, 89%; iv. PhOH , DCC , pyr , 70°C , 71%; v. a. NaOH , CH_3CN , 94%; b. Et lactato , DCC , pyr , 70°C , 80%; vi. A. TFA , CH_2Cl_2 ; b. 24 AcOH , NaBH_3CN , EtOH , 33%; vii. 4% $\text{HF}/\text{CH}_3\text{CN}$, 88%; viii. HCHO , AcOH , NaBH_3ON , EtOH , 67%; ix. CH_3CN , DMSO , PBSE , esterasa de hígado de cerdo, 38°C , 21%.

Ejemplo 21

Compuesto 28: A una mezcla de clorhidrato de 4-bromobencilamina (15,23 g, 68,4 mmol) en H_2O (300 mL) se agregó hidróxido de sodio (8,1 g, 205,2 mmol), seguido por di-terc-butyl bicarbonato (16,45 g, 75,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 18 h, luego se diluyó con EtOAc (500 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 mL). La capa orgánica combinada se secó (MgSO_4), se concentró y se secó bajo alto vacío para dar un sólido blanco (18,7 g, 96%). RMN^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,12 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 4,82 (s, 1 H, NH), 4,22 (d, $J = 6,1$ Hz, 2 H), 1,41 (s, 9 H).

ES 2 290 485 T3

Ejemplo 22

Compuesto 29: El Compuesto 28 (5,00 g, 17,47 mmol) se co-evaporó con tolueno. Se agregó Dietil fosfito (11,3 mL, 87,36 mmol) y la mezcla se co-evaporó con tolueno (2x). Se agregó trietilamina (24,0 mL, 174,7 mmol) y la mezcla se purgó con argón durante 10 min., luego se agregó tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (4,00 g, 3,49 mmol). La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 18 h, se enfrió, se concentró y se diluyó con EtOAc. Se lavó con HCl 0,5 N, NaOH 0,5 M, H₂O, salmuera y se secó (MgSO₄). Se concentró y se purificó (gel de sílice, 70% de EtOAc/Hex) para dar el producto de reacción impuro como un aceite amarillo (6,0 g). Este material (6,0 g) se disolvió en acetonitrilo anhidro (30 mL) y se enfrió a 0°C. Se agregó bromotrimetilsilana (11,5 mL, 87,4 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en MeOH (50 mL) y se agitó durante 1,5 h. Se agregó H₂O (1 mL) y la mezcla se agitó durante 2 h. Se concentró hasta secarse y se secó bajo alto vacío, luego se trituró con Et₂O que contenía MeOH al 2% para dar un sólido blanco (3,06 g, 65%). RMN ¹H (300 MHz, D₂O): δ 7,67 (dd, J = 12,9, 7,6 Hz, 2 H), 7,45 - 7,35 (m, 2 H), 4,10 (s, 2 H); RMN ³¹P (121 MHz, D₂O): δ 12,1.

Ejemplo 23

Compuesto 30: El compuesto 29 (4,78 g, 17,84 mmol) se disolvió en H₂O (95 mL) que contenía hidróxido de sodio (3,57 g, 89,20 mmol). Se agregó di-terc-butil bicarbonato (7,63 g, 34,94 mmol), seguido por THF (25 mL). La mezcla de reacción clara se agitó durante la noche a temperatura ambiente luego se concentró a ~100 mL. Se lavó con EtOAc y se acidificó hasta un pH 1 con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (7x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se concentró y se secó bajo alto vacío. Se trituró con Et₂O para dar un polvo blanco (4,56 g, 89%). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7,85 - 7,71 (m, 2 H), 7,39 - 7,30 (m, 2 H), 4,26 (s, 2 H), 1,46 (s, 9 H); RMN ³¹P (121 MHz, CD₃OD): δ 16,3.

Ejemplo 24

Compuesto 31: El Compuesto 30 (2,96 g, 10,32 mmol) se co-evaporó con piridina anhidro (3 x 10 mL). A este residuo se agregó fenol (9,71 g, 103,2 mmol) y la mezcla se co-evaporó con piridina anhidro (2 x 10 mL). Se agregó piridina (50 mL) y la solución se calentó a 70°C. Después de 5 min., se agregó 1,3-diciclohexilcarbodiimida (8,51 g, 41,26 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 8 h a 70°C. La mezcla de reacción en enfrió y se concentró y se co-evaporó con tolueno. El residuo obtenido se diluyó con EtOAc y el precipitado resultante se removió por filtración. El filtrado se concentró y se purificó (gel de sílice, 20 hasta 40% EtOAc/Hex, otra columna 30 hasta 40% EtOAc/Hex) para dar un sólido blanco (3,20 g, 71%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,90 (dd, J = 13,8, 8,2 Hz, 2 H), 7,41 - 7,10 (m, 14 H), 5,17 (br s, 1 H, NH), 4,35 (d, J = 5,2 Hz, 2 H), 1,46 (s, 9 H); RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃): δ 11,8.

Ejemplo 25

Compuesto 32: A una solución del compuesto 31 (3,73 g, 8,49 mmol) en acetonitrilo (85 mL) a 0°C se agregó NaOH 1 M (21,2 mL, 21,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 min., luego se calentó a Temp. durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agregó el residuo Dowex (H+) hasta un pH 2. La mezcla se filtró, se concentró y el residuo obtenido se trituró con EtOAc/Hex (1:2) para dar un polvo blanco (2,889 g, 94%). Este compuesto (2,00 g, 5,50 mmol) se co-evaporó con piridina anhidro (3 x 10 mL). El residuo se disolvió en piridina anhidro (30 mL) y etil (S)-lactato (6,24 mL, 55 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C. Después de 5 min, se agregó 1,3-diciclohexilcarbodiimida (4,54 g, 22,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 5 h, luego se enfrió y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y el precipitado se removió por filtración. El filtrado se concentró y se purificó (25 hasta 35% de EtOAc/Hex, otra columna 40% EtOAc/Hex) para dar un aceite incoloro (2,02 g, 80%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,96 - 7,85 (m, 2 H), 7,42 - 7,35 (m, 2 H), 7,35 - 7,08 (m, 4 H), 5,16 - 5,00 (m, 1 H), 4,93 (s, 1 H, NH), 4,37 (d, J = 5, 5 Hz, 1 H), 4,21 (q, J = 7,3 Hz, 1 H), 4,11 (dq, J = 5,7, 2,2 Hz, 1 H), 1,62 - 1,47 (m, 3 H), 1,47 (s, 9 H), 1,27 (t, J = 7,3 Hz, 1,5 H), 1,17 (t, J = 7,3 Hz, 1,5 H); RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃): δ 16,1, 15,0.

Ejemplo 26

Compuesto 33: El Compuesto 32 (2,02 g, 4,36 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (41 mL) y se enfrió a 0°C. A esta solución se agregó ácido trifluoroacético (3,5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h, luego a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, se co-evaporó con EtOAc y se diluyó con H₂O (400 mL). La mezcla se neutralizó con resina básica débil Amberlite IRA-67, luego se filtró y se concentró. Se co-evaporó con MeOH y se secó bajo alto vacío para dar la sal de amina TFA como un semi-sólido (1,48 g, 94%). A una solución de la amina (1,48 g, 4,07 mmol) en etanol absoluto (20 mL) a 0°C se agregó el aldehído 24 (1,39 g, 2,26 mmol), seguido por ácido acético (0,14 mL, 2,49 mmol). Después se agitó durante 5 min., se agregó cianoborohidruro de sodio (0,284 g, 4,52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0°C. La reacción se apagó con una solución de NaHCO₃ acuoso y se diluyó con EtOAc y H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x) y la capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se concentró y se purificó (gel de sílice, 2 hasta 4% de MeOH/CH₂Cl₂) para dar una espuma blanca (0,727 g, 33%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,98 - 7,86 (m, 2 H), 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,49 (br s, 2 H), 7,38 - 7,05 (m, 5 H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 5,72 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 5,28 - 5,00 (m, 2 H), 4,30 - 3,72 (m, 12 H), 3,42 - 3,58 (m, 1 H), 3,20 - 2,68 (m, 7 H), 2,25 - 1,42 (m, 6 H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 1,5 H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 1,5 H), 1,08 - 0,50 (m, 21 H); RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃): δ 16,1, 15,1.

ES 2 290 485 T3

Ejemplo 27

Compuesto 34: A una solución del compuesto 33 (0,727 g, 0,756 mmol) en acetonitrilo (7,6 mL) a 0°C se agregó 48% ácido clorhídrico (0,152 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 40 min. a 0°C, luego se diluyó con EtOAc y H₂O. Se agregó NaHCO₃ saturado y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se concentró y se purificó (gel de sílice, 4 hasta 5% de MeOH/CH₂Cl₂) para dar una espuma incolora (0,5655 g, 88%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,95 - 7,82 (m, 2 H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,41 (br s, 2 H), 7,38 - 7,05 (m, 5 H), 6,95 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 5,76 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 5,67 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 5,32 - 4,98 (m, 2 H), 4,25 - 3,75 (m, 13 H), 3,25 - 2,70 (m, 7 H), 2,15 - 1,76 (m, 3 H), 1,53 - 1,41 (m, 3 H), 1,25 - 1,08 (m, 3 H), 0,87 (d, J = 4,2 Hz, 6 H); RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃): δ 16,1, 15,0.

Ejemplo 28

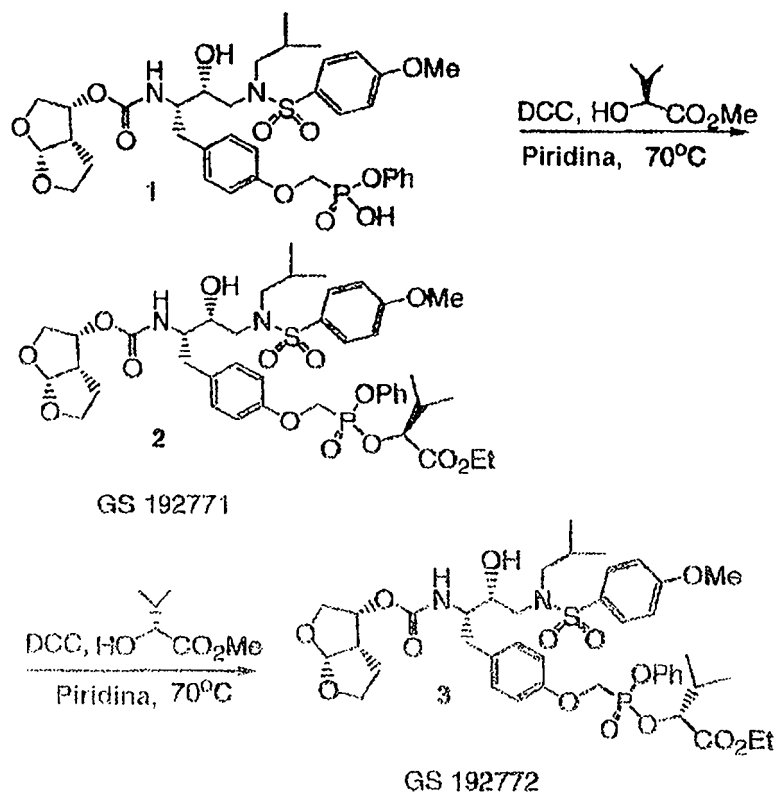
Compuesto 35: A una solución del compuesto 33 (0,560 g, 0,660 mmol) en etanol absoluto (13 mL) a 0°C se agregó 37% de formaldehído (0,54 mL, 6,60 mmol), seguido por ácido acético (0,378 mL, 6,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 min., se agregó luego cianoborohidruro de sodio (0,415 g, 6,60 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se apagó con una solución NaHCO₃ saturada. Se agregó EtOAc y la mezcla se lavó con salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x) y la capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se concentró y se purificó (gel de sílice, 3% de MeOH/CH₂Cl₂) para dar una espuma blanca (0,384 g, 67%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,95 - 7,82 (m, 2 H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,38 (Br s, 2 H), 7,34 - 7,10 (m, 5 H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 5,72 (d, J = 53,0 Hz, 1 H), 5,50 (br s, 1 H), 5,19 - 5,01 (m, 2 H), 4,29 - 3,75 (m, 10 H), 3,85 (s, 3 H), 3,35 - 2,70 (m, 7 H), 2,23 (s, 3 H), 2,17 - 1,79 (m, 3 H), 1,54 (d, J = 6,9 Hz, 1,5 H), 1,48 (d, J = 6,8 Hz, 1,5 H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 1,5 H), 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 1,5 H), 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 3 H). RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃): δ 16,0, 14,8.

Ejemplo 29

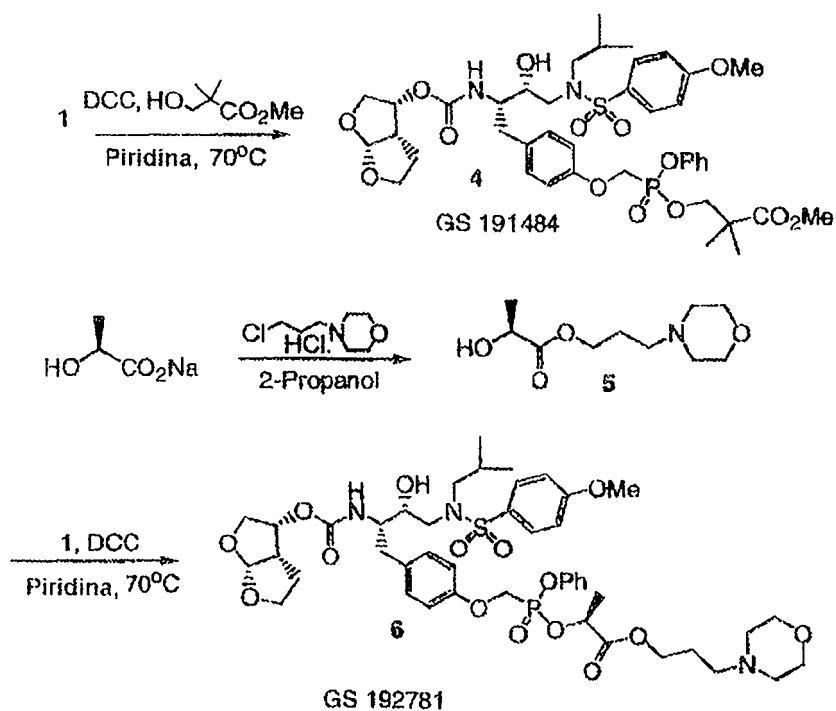
Compuesto 36: A una solución del compuesto 35 (44 mg, 0,045 mmol) en acetonitrilo (1,0 mL) y se agregó DMSO (0,5 mL) una solución amortiguadora de fosfato (pH 7,4, 5,0 mL) para dar suspensión turbia blanca. Se agregó esterasa de hígado de cerdo (200 μL) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 h a 38°C. Se agregó esterasa adicional (600 μL) y la reacción continuó durante 4 d. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con MeOH y el precipitado resultante se removió por filtración. El filtrado se concentró y se purificó por CLAR de fase inversa para dar un polvo blanco después de la liofilización (7,2 mg, 21%). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7,95 (s a, 2 H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,64 (BR S, 2 H), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 5,68 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 5,14 (br s, 1 H), 4,77 (br s, 1 H), 4,35 - 3,59 (m, 8 H), 3,89 (s, 3 H), 3,45 - 2,62 (m, 10 H), 2,36 - 1,86 (m, 3 H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,84 (d, J = 6,6 Hz, 3 H); RMN ³¹P (121 MHz, CD₃OD): δ 13,8.

(Esquema pasa a página siguiente)

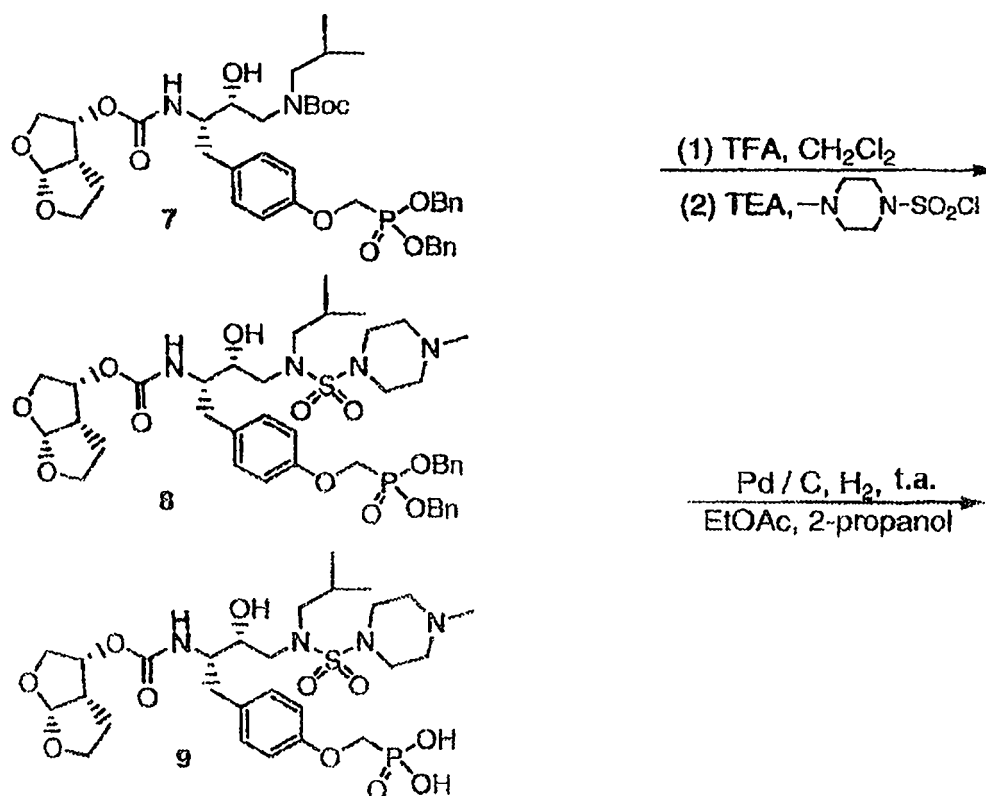
Esquema 1



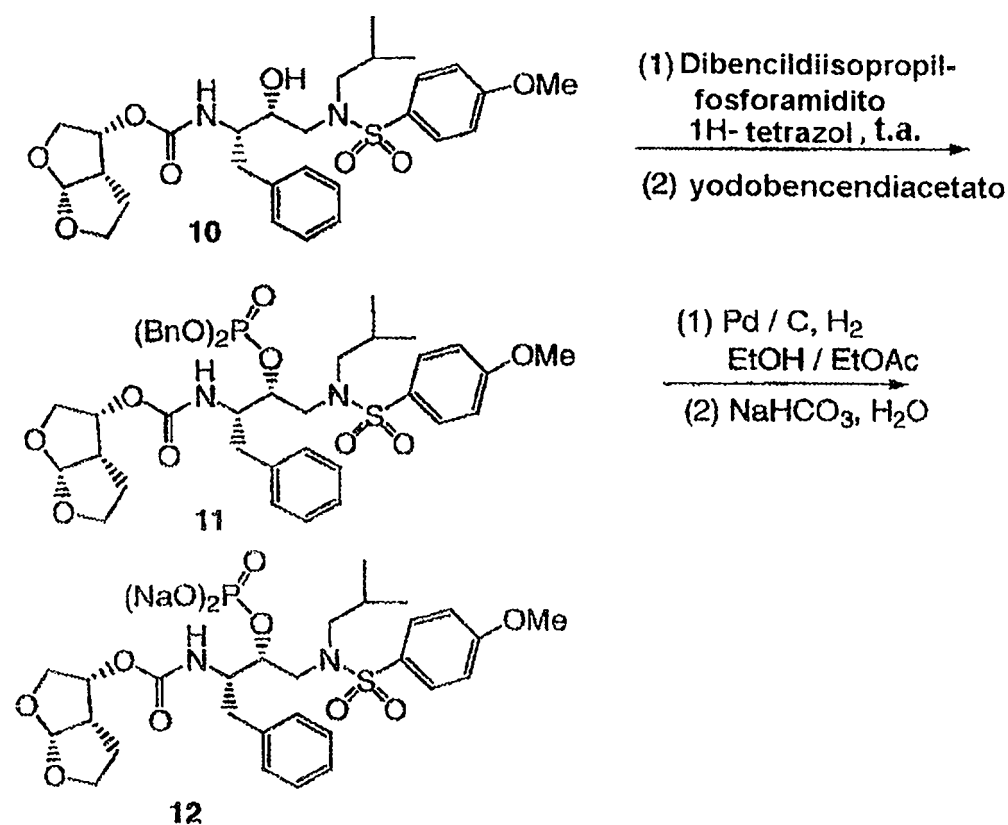
Esquema 2



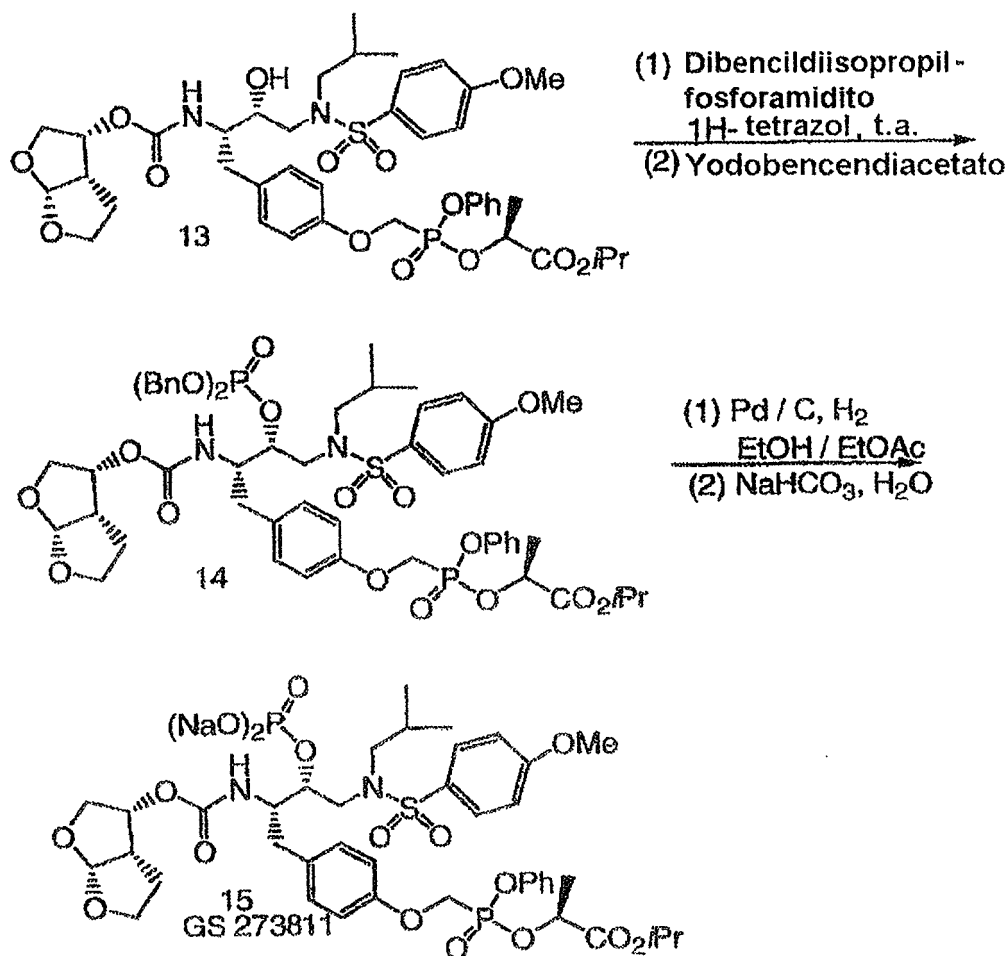
Esquema 3



Esquema 4



Esquema 5



Ejemplo 1

Monofosfolactato 2: Una solución de 1 (0,11 g, 0,15 mmol) y ácido α -hidroxiisovalérico etil-(S)-éster (71 mg, 0,49 mmol) en piridina (2 mL) se calentó hasta 70°C y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (0,10 g, 0,49 mmol) se agregó. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se suspendió en EtOAc y 1,3-diciclohexil urea se filtró completamente. El producto se dividió entre EtOAc y HCl 0,2 N. La capa de EtOAc se lavó con HCl 0,2 N, H₂O, NaCl saturado, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/CH₂Cl₂ al 3%) para dar el monofosfolactato (35 mg, 28%, GS 192771, 1/1 mezcla diaestereomérica) como un sólido blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,36 - 7,14 (m, 7H), 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,94 - 6,84 (dd, 2H), 5,65 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,00 - 4,85 (m, 3H), 4,55 (dd, 1H), 4,41 (dd, 1H), 4,22 - 4,07 (m, 2H), 3,96 - 3,68 (m, 9H), 3,12 - 2,74 (m, 7H), 2,29 (m, 1H), 1,85 - 1,57 (m, 3H), 1,24 (m, 3H), 1,05 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,9 (m, 6H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 17,7, 15,1.

Ejemplo 2

Monofosfolactato 3: Una solución de 1 (0,11 g, 0,15 mmol) y ácido α -hidroxiisovalérico etil-(R)-éster (71 mg, 0,49 mmol) en piridina (2 mL) se calentó hasta 70°C y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (0,10 g, 0,49 mmol) se agregó. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se suspendió en EtOAc y 1,3-diciclohexil urea se filtró completamente. El producto se dividió entre EtOAc y HCl 0,2 N. La capa de EtOAc se lavó con HCl 0,2 N HCl, H₂O, NaCl saturado, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/CH₂Cl₂ al 3%) para dar el monofosfolactato (35 mg, 28%, GS 192772, 1/1 mezcla diaestereomérica) como un sólido blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,35 - 7,13 (m, 7H), 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,93 - 6,83 (dd, 2H), 5,64 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,04 - 4,85 (m, 3H), 4,54 (dd, 1H), 4,39 (dd, 1H), 4,21 - 4,06 (m, 2H), 3,97 - 3,67 (m, 9H), 3,12 - 2,75 (m, 7H), 2,27 (m, 1H), 1,83 - 1,57 (m, 3H), 1,26 (m, 3H), 1,05 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,9 (m, 6H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 17,7, 15,1.

ES 2 290 485 T3

Ejemplo 3

Monofosfolactato 4: Una solución de 1 (0,10 g, 0,13 mmol) y metil-2, 2-dimetil-3-hidroxipropionato (56 μ L, 0,44 mmol) en piridina (1 mL) se calentó hasta 70°C y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (91 mg, 0,44 mmol) se agregó. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se suspendió en EtOAc y 1,3-diciclohexil urea se filtró completamente. El producto se dividió entre EtOAc y HCl 0,2 N. La capa de EtOAc se lavó con HCl 0,2 N, H₂O, NaCl saturado, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/CH₂Cl₂ al 3%) para dar el monofosfolactato (72 mg, 62%, GS 191484) como un sólido blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,25 - 7,14 (m, 5H), 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,65 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,05 (m, 2H), 4,38 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 4,32 - 4,20 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,87 - 3,63 (m, 12H), 3,12 - 2,78 (m, 7H) 1,85 - 1,67 (m, 3H), 1,20 (m, 6H), 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 3H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 16,0.

15 Ejemplo 4

Lactato 5: A una suspensión de sal de sodio del ácido láctico (5 g, 44,6 mmol) en 2-propanol (60 mL) se agregó clorhidrato 4- (3-cloropropil)morfolina (8,30 g, 44,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 18 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido se filtró y el filtrado se recrystalizó del EtOAc/hexano para dar el lactato (1,2 g, 12%).

Ejemplo 5

Monofosfolactato 6: Una solución de 1 (0,10 g, 0,13 mmol) y lactato 5 (0,10 g, 0,48 mmol) en piridina (2 mL) se calentó hasta 70°C y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (0,10 g, 0,49 mmol) se agregó. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se suspendió en EtOAc y 1,3-diciclohexil urea se filtró completamente. El producto se dividió entre EtOAc y H₂O. La capa de EtOAc se lavó con NaCl saturado, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/CH₂Cl₂ al 4%) para dar el monofosfolactato (30 mg, 24%, GS 192781, 1/1 mezcla diaestereomérica) como un sólido blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,38 - 7,15 (m, 7H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,91 (m, 2H), 5,65 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,18 - 4,98 (m, 3H), 4,54 (dd, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,2 (m, 2H), 4,00 - 3,67 (m, 16H), 3,13 - 2,77 (m, 7H), 2,4 (m, 5H), 1,85 - 1,5 (m, 5H), 1,25 (m, 2H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 3H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 17,4, 15,4.

35 Ejemplo 6

Sulfonamida 8: Una solución de dibencilfosfonato 7 (0,1 g, 0,13 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 mL) a 0°C se trató con ácido trifluoroacético (0,25 mL). La solución se agitó durante 30 min a 0°C y luego se entibió hasta temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró bajo presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno (2 x), cloroformo (2 x), y se secó bajo vacío para dar la sal de triflato de amonio la cual se disolvió en CH₂Cl₂ (1 mL) y se enfrió hasta 0°C. Trietilamina (72 μ L, 0,52 mmol) se agregó seguido por el tratamiento de cloruro 4-metilpiperazinisulfonilo (25 mg, 0,13 mmol). La solución se agitó durante 1 h a 0°C y el producto se dividió entre CH₂Cl₂ y H₂O. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/CH₂Cl₂ al 5%) para dar la sulfonamida 8 (32 mg, 30%, GS 273835) como un sólido blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,35 (m, 10H), 7,11 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,65 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,2 - 4,91 (m, 4H), 4,2 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 4,0 - 3,69 (m, 6H), 3,4 - 3,19 (m, 5H), 3,07 - 2,75 (m, 5H), 2,45 (m, 4H), 2,3 (s, 3H), 1,89 - 1,44 (m, 7H), 0,93 (m, 6H); RMN ³¹P (CDCl₃) δ 20,3.

50 Ejemplo 7

Ácido fosfónico 9: A una solución de 8 (20 mg, 0,02 mmol) en EtOAc (2 mL) y 2-propanol (0,2 mL) se agregó Pd/C al 10% (5 mg). La suspensión se agitó bajo una atmósfera H₂ (balón) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró y se secó bajo vacío para dar el ácido fosfónico (10 mg, 64%) como un sólido blanco.

Ejemplo 8

Dibencilfosfonato 11: Una solución de 10 (85 mg, 0,15 mmol) y 1H-tetrazol (14 mg, 0,20 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) se trató con Dibencil-diisopropilfosforamidito (60 μ L, 0,20 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto se dividió entre CH₂Cl₂ y H₂O, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna para dar el intermedio dibencilfosfito (85 mg, 0,11 mmol) el cual se disolvió en CH₂CN (2 mL) y se trató con yodobencendiactato (51 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con H₂O, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-propanol/CH₂Cl₂ al 3%) para dar el dibencilfosfonato (45 mg, 52%) como un sólido blanco.

ES 2 290 485 T3

Ejemplo 9

Sal de disodio del ácido fosfónico 12: A una solución de 11 (25 mg, 0,03 mmol) en EtOAc (2 mL) se agregó Pd/C al 10% (10 mg). La suspensión se agitó bajo una atmósfera H₂ (balón) a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite.

Ensayos Biológicos usados para la caracterización de profármacos PI

Ensayo de Enzima de Proteasa HIV-1 (Ki)

El ensayo está basado en la detección fluorimétrica del desdoblamiento del sustrato hexapéptido sintético por proteasa de VIH-1 en una solución amortiguadora de reacción definida como se describió inicialmente por M. V. Toth y G. T. Marshall, Int. J. Peptide Protein Res. 36, 544 (1990).

Sustrato: (2-aminobenzoyl) Thr-Ile-Nle-(p-nitro)Phe-Gln-Arg

Sustrato provisto por Bachem California, Inc. (Torrance, Ca; Cat. N°. H-2992)

Enzima: proteasa de VIH-1 recombinante expresada en *E. Coli*

Enzima provista por Bachem California, Inc. (Torrance, Ca; Cat. N°. H-9040)

Solución amortiguadora de Reacción:

100 mM de acetato de amonio, pH 5.3

Cloruro de Sodio 1M

1 mM de ácido etilendiamintetraacético

1 mM ditiotritol

Dimetilsulfóxido 10%

Protocolo de ensayo para la deteminación de la constarte de inhibición Ki

1. Preparar series de soluciones que contienen cantidades idénticas de la enzima (1 a 2,5 nM) y un inhibidor probado a diferentes concentraciones en la solución amortiguadora de reacción.

2. Transferir las soluciones (190 uL de cada una) en una placa de 96 pozos blanca.

3. Preincubar por 15 minutos a 37°C

4. Solubilizar el sustrato en dimetilsulfóxido 100% en una concentración de 800 µM. Iniciar la reacción por adición de 10 µL de sustrato 800 µM en cada pozo (concentración del sustrato final de 40 µM)

5. Medir la cinética de reacción de tiempo real a 37°C por uso del fluorímetro de placa de 96 pozos de Gemini (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) a λ(Ex)= 330nm y λ(Em)=420 nm

6. Determinar velocidades iniciales de las reacciones con diferentes concentraciones de inhibidor y calcular el valor de Ki (en unidades de concentración picomolar) por uso del programa EnzFitter (Biosoft, Cambridge, U.K.) de acuerdo con un algoritmo para inhibición competitiva de enlazamiento hermética descrita por Ermolieff J., Lin X., y Tang J., Biochemistry 36, 12364 (1997)

Ensayo de Cultivo de Célula Anti VIH-1 (EC₅₀)

El ensayo está basado en la cuantificación del efecto citopático asociado de VIH-1 por una detección colorimétrica de la viabilidad de células infectadas de virus en la presencia o ausencia de inhibidores probados. La muerte de célula inducida por VIH-1 se determina usando un sustrato metabólico 2,3-bis (2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-2H-tetrazolio-5-carboxanilida (XTT) el cual es convertido solamente por células intactas en un producto con características de absorción específicas como se describió por Weislow OS, Kiser R, Fine DL, Bader J, Shoemaker RH y Boyd MR, J. Natl. Cancer Inst. 81, 577 (1989).

Protocolo de Ensayo para determinación de EC₅₀

1. Mantener las células MT2 en medio RPMI-1640 suplementado con suero bovino fetal al 5% y antibióticos.

2. Infectar las células con cepa IIB de VIH-1 tipo silvestre (Advanced Biiotechnologies, Columbia, MD) por 3 horas a 37°C usando inóculo de virus que corresponde a una multiplicidad de infección igual a 0,01.

3. Preparar un conjunto de soluciones que contienen varias concentraciones del inhibidor probado mediante hacer diluciones seriales de 5 múltiplos en placa de 96 pozos (100 μ L/pozo). Distribuir las células infectadas en la placa de 96 pozos (20.000 células en 100 μ L/pozo). Incluir muestras con células de control imitadas infectadas no tratadas e infectadas no tratadas.

4. Incubar las células por 5 días a 37°C.

5. Preparar solución XTT (6 mL por placa de ensayo) a una concentración de 2 mg/mL en una solución salina amortiguada de fosfato pH 7,4. Calentar la solución en baño de agua por 5 minutos a 55°C. Agregar 50 μ L de metasulfato de N-metilfenazonio (5 μ g/mL) por 6 mL de solución XTT.

6. Remover 100 μ L de medio de cada pozo en la placa de ensayo.

7. Agregar 100 μ L de la solución de sustrato XTT por pozo e incubar a 37°C por 45 a 60 minutos en un incubador de CO₂.

8. Agregar 20 μ L de Triton X-100 al 2% por pozo para inactivar el virus.

9. Leer la absorbancia en 450 nm con substracción de la absorbancia de respaldo a 650 nm.

10. Representar en un gráfico el porcentaje de absorbancia relativo para el control no tratado y estimar el valor de EC₅₀ como concentración de fármaco que resulta en una protección al 50% de las células infectadas.

Ensayo de Cultivo de Célula de Citotoxicidad (CC₅₀)

El ensayo está basado en la evaluación del efecto citotóxico de compuestos probados que usan un sustrato metabólico 2,3-bis (2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-2H-tetrazolio-5-carboxanilida (XTT) como se describió por Weislow OS, Kiser R, Fine DL, Bader J, Shoemaker RH y Boyd MR, J. Natl. Cancer Inst. 81, 577 (1989).

Protocolo de Ensayo para determinación de CC₅₀

1. Mantener células MT-2 en medio RPMI-1640 complementado con suero bovino fetal 5% y antibióticos.

2. Preparar un conjunto de soluciones que contienen varias concentraciones del inhibidor probado al hacer diluciones seriales de 5 múltiplos en placa de 96 pozos (20.000 células en 100 μ L/pozo). Incluir muestras con células no tratadas como un control.

3. Incubar las células por 5 días a 37°C.

4. Preparar solución XTT (6 mL por placa de ensayo) en oscuridad a una concentración de 2 mg/mL en una solución salina amortiguada de fosfato pH 7,4. Calentar la solución en baño de agua a 55°C por 5 minutos. Agregar 50 μ L de metasulfato de N-metilfenazonio (5 μ g/mL) por 6 mL de solución XTT.

5. Remover 100 μ L de medio de cada pozo en la placa de ensayo y agregar 100 μ L de la solución de sustrato XTT por pozo. Incubar a 37°C por 45 a 60 minutos en un incubador de CO₂.

6. Agregar 20 μ L de Triton X-100 2% por pozo para detener la conversión metabólica de XTT.

7. Leer la absorbancia en 450 nm con substracción del respaldo a 650 nm.

8. Representar en un gráfico el porcentaje de absorbancia relativo para el control no tratado y estimar el valor de CC₅₀ como concentración del fármaco que resulta en una inhibición de 50% del crecimiento de la célula. Considerar la absorbancia que es directamente proporcional al crecimiento de la célula.

Evaluación de Resistencia (Cambio de Pliegues I50V e I84V/L90M)

El ensayo está basado en la determinación de una diferencia en la susceptibilidad para un inhibidor de proteasa de VIH particular entre la cepa de VIH-1 de tipo silvestre y una cepa de VIH-1 mutante que contiene mutación(es) asociada(s) de resistencia al fármaco específica(s) en el gen de proteasa viral. Es medida la susceptibilidad absoluta de cada virus (EC₅₀) para un compuesto probado particular mediante el uso del ensayo citopático basado XTT como se describió arriba. El grado de resistencia para un compuesto probado es calculado como diferencia en EC₅₀ entre el virus tipo silvestre y un mutante específico. Esto representa una aproximación estándar para la evaluación de la resistencia del fármaco de VIH como se documentó en varias publicaciones (por ejemplo Maguire y colaboradores, Antimicrob. Agents Chemother. 46: 731, 2002; Gong y col., Antimicrob. Agents Chemother. 44:2319, 2000; Vandame and De Clercq, in Antiviral Therapy (Ed E. De Clercq), pp. 243, ASM Press, Washington, DC; 2001).

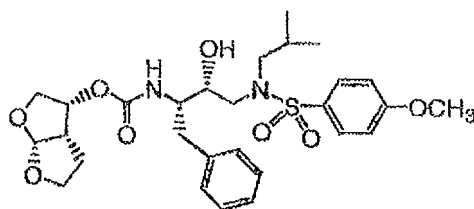
Cepas de VIH-1 usadas para la evaluación de resistencia

Fueron usadas dos cepas de virus mutantes que contienen mutación I50V en el gen de proteasa en los ensayos de resistencia: una con mutaciones M46I/I47V/I50V (diseñadas I50V#1) y la otra con L10I/M46I/I50V (diseñadas I50V #2) en el gen de proteasa viral. También fue empleado un tercer virus con mutaciones I84V/L90M en los ensayos de resistencia. Los mutante I50C #1 e I84V/L90M fueron contruidos por una recombinación homóloga entre tres fragmentos de ADN traslapados: 1. El plásmido linealizado contienen ADN proviral de VIH-1 tipo silvestre (cadena HXB2D) con la proteasa y genes de transcriptasa inversos eliminados, 2. Fragmento de ADN generado por amplificación de PCR que contiene el gen de transcriptasa inverso de la cadena HXB2D (tipo silvestre), 3. El fragmento de ADN del gen de proteasa viral mutado que ha sido generado por amplificación de PCR. Fue usado un planteamiento similar a aquel descrito por Shi y Mellors en *Antimicrob. Agents Chemother.* 41:2781-85, 1997 para la construcción de virus mutantes de los fragmentos de ADN generados. La mezcla de fragmentos de ADN fue suministrada en células Sup-T1 por uso de una técnica de electroporación estándar. Las células fueron cultivadas en medio RPMI-1640 complementado con suero bovino fetal 10% y antibióticos hasta que el virus recombinante emergió (usualmente de 10 a 15 días después de la electroporación). El sobrenadante del cultivo de célula que contiene el virus recombinante fue cosechado y almacenado en alícuotas. Después de la verificación de la secuencia del gen de proteasa y la determinación de la titulación de virus de infección, la reserva viral se usó para estudios de resistencia del fármaco. El mutante I50V #2 es una cepa de VIH-1 resistente a amprenavir seleccionado *in vitro* de la cepa IIIB de tipo silvestre en la presencia de incremento de concentración de amprenavir en un período de > 9 meses usando un planteamiento similar a aquel descrito por Partaledis y colaboradores, *J. Virol.* 69: 5528 - 5235, 1995. El virus capaz de crecer en la presencia de 5 μ M de amprenavir fue cosechado del sobrenadante de las células infectadas y usado para ensayos de resistencia después de la titulación y secuenciamietno del gen de proteasa.

25 *Sección de Ejemplos X*

Actividad del Compuesto Probado

30 La potencia inhibidora de la enzima (K_i), la actividad antiviral (EC_{50}), y la citotoxicidad (CC_{50}) de los compuestos evaluados están resumidas en la Tabla 1.



94-003

TABLA 1

Actividad de inhibición de la enzima (K_i), actividad de cultivo de célula antiviral (EC_{50}), y citotoxicidad (CC_{50}) de los compuestos probados

Substitución de (Pi) Fenilo	Compuestos	Substitución de fosfonato	Inhibición de la proteasa del VIH-1 K_i [pM]	Actividad de la célula cultivada antit VIH EC_{50} [nM]	Citotoxicidad CC_{50} [μM]
Ninguno	Amprenavir	Ninguno	45,6 ± 18,2	16 ± 2,2	
ninguno	94-003	ninguno	1,46 ± 0,58	1,4 ± 0,3	
fosfonilo	24	diácido	11,8 ± 6,0	> 100.000	> 100
	28	diétilo	1,2 ± 0,8	5,0 ± 2,8	70
Fosfonilo metoxi	11	diácido	2,1 ± 0,2	4.800 ± 1.800	>100
	13	diétilo	2,6 ± 1,5	3,0 ± 0	50
	14	dibencilo	12,7 ± 1,9	2,3 ± 0,4	35
	16c	Bis (Ala-etilester)	15,4 ± 0,85	105 ± 43	60
	16d	Bis (Ala-butilester)	18,75 ± 3,04	6,0 ± 1,4	
	16e	Bis (Ala-etilester)	8,8 ± 1,7	12,5 ± 3,5	
	16f	Bis (ABA-butilester)	3,5 ± 1,4	4,8 ± 1,8	
	16a	Bis (Gli-etilester)	29 ± 8,2	330 ± 230	
	16b	Bis (Gli-butilester)	4,9 ± 1,8	17,5 ± 10,5	
	16g	Bis (Leu-etilester)	29 ± 9	6,8 ± 0,4	
	16h	Bis (Leu-butilester)	31,7 ± 19,3	12, ± 42	
	16i	Bis (Fe-etilester)		17 ± 12	
	16j	Bis (Fe-butilester)		35 ± 7	
	15	Bis (POC)	36	825 ± 106	
	11	Monoetilo, monoácido	0,45 ± 0,15	700 ± 0	

Ensayo del Perfil de Resistencia Cruzada

El ensayo está basado en la determinación de una diferencia en la susceptibilidad a un inhibidor de proteasa de VIH particular entre la cepa de VIH-1 de tipo silvestre y una cepa de VIH-1 recombinante que expresa mutación(es) de resistencia asociada(s) del fármaco específico en el gen de proteasa viral. La susceptibilidad absoluto de cada virus para un compuesto probado particular es medida por uso del ensayo citopático XTT basado como se describió en el Ejemplo B. El grado de resistencia a un compuesto probado está calculado como diferencia de múltiple en EC_{50} entre el virus tipo silvestre y un mutante específico.

Cepas de VIH-1 recombinantes con mutaciones de resistencia en el gen de proteasa

Fue obtenido un virus mutante (82T/84V) del NIH AIDS Research and Referente Reagent Program (Rockville, MD). La mayoría de las cepas mutantes de VIH-1 fueron construidas por un recombinante homólogo entre tres frag-

mentos de ADN que se traslapan: 1. El plásmido linearizado que contiene ADN proviral de VIH-1 tipo silvestre (cepa HXB2D) con la proteasa y genes de transcriptasa inversa eliminados, 2. Fragmento de ADN generado por amplificación de PCR que contiene el gen de transcriptasa inversa de la cepa HXB2D (tipo silvestre), 3. El fragmento de ADN generado por amplificación de RT-PCR de muestras de plasma de pacientes que contienen el gen de proteasa viral con mutaciones específicas seleccionadas durante la terapia antiretroviral con varios inhibidores de proteasa. Las cepas de VIH-1 mutante adicionales fueron construidas por un procedimiento modificado de dependencia en una recombinación homóloga de solamente dos fragmentos de ADN traslapados: 1. El plásmido linearizado que contiene ADN proviral de VIH-1 tipo silvestre (cepa HXB2D) con solamente el gen de proteasa eliminado, y 2. Fragmento de ADN generado por amplificación de RT-PCR de muestras de plasma de pacientes que contienen el gen de proteasa viral con mutaciones específicas. En ambos casos, la mezcla de fragmentos de ADN fue suministrada en células Sup-T1 por uso de una técnica de electroporación estándar. Las células fueron cultivadas en medio RPMI-1640 complementado con suero bovino fetal 10% y antibióticos hasta que el virus recombinante emergió (usualmente de 10 a 15 días después de la electroporación). El sobrenadante del cultivo de célula que contiene el virus recombinante fue cosechado y almacenado en alícuotas. Después de la determinación de la titulación de virus, el virus almacenado fue usado para estudios de resistencia del fármaco.

Perfil de Resistencia Cruzada de los Compuestos Probados

El perfil de resistencia cruzada de inhibidores de proteasa del VIH-1 usados comúnmente se comparó con aquel de los compuestos proyectados novedosamente (Tabla 2).

TABLA 2

Perfil de Resistencia de Cruzada de Inhibidores de proteasa de VIH-1

Compuestos	EC 50 [nM]	Múltiplos de Cambios en EC ₅₀ con Relación a WT VIH-1											
		8K ^a	46I	10I	46I	10R	30N	54V	10F	10I	48V	10I	No. total
WT		46I	84A	48V	47V	46I	50S	71V	46I	48V	54V	84V	de virus resistentes ^b
VIH -		90M		54V	50V	82T	82I	82S	71V	71V	71V	71V	
1				82A		84V	88D		82T	82A	82S	73S	
									90M	90M		90M	
Amprenavir	20	1,25	14	2	38	4	0,8	4	13	2,5	2	10	4
Nelfavir	14	13	11	11,5	2	3	43	12	33	27	12	65	9
Indinavir	15	4	10	15	nd	7	1	10	13	28	23	43	8
Ritonavir	15	34	18	20	13	47	2	20	32	22	>50	42	10
Saquinavir	4	1	2,5	11	1	2,5	1	3	2,5	12	45	40	4
Lopinavir	8	nd	9	nd	19	11	nd	nd	7,5	4,5	60	11	6
Tipranavir	80	nd	1	0,4	0,5	5	0,5	3,5	3	0,3	2	nd	1
94-003	0,5	nd	8	0,5	29	nd	0,4	3,5	nd	nd	nd	8	3
GS 16503	16	1,2	1	0,4	3,3	1	0,6	0,9	1	0,4	0,5	2	0
GS 16571	22	1,8	1	0,3	0,8	0,6	0,7	0,6	0,8	0,2	0,2	0,9	0
GS 16587	15	1,5	1	0,5	2	1	1	0,9	1	0,4	0,4	1	0

a Mutaciones asociadas con la resistencia presentes en la proteasa viral.

Los cambios resaltados representan mutaciones de resistencia primaria.

b La resistencia se considera como un cambio de 5 veces y mayor en el valor EC₅₀ del virus mutante con relación al virus de tipo silvestre.

Sección de Ejemplos Y

Exposición de Plasma y PBMC Después de Administración Intravenosa y Oral de Profármaco a Perros Beagle

- 5 La farmacocinética de un profármaco de fosfonato GS77366 (P1-monoLac-iPr), su metabolito activo (metabolito X, o GS77568), y GS8373 fueron estudiados en perros después de administración intravenosa y oral del profármaco.

Administración de Dosis y Recolección de Muestra. La fase en vivo de este estudio fue conducida de acuerdo con la USDA Animal Welfare Act y la Public Health Service Policy en Humane Care and Use of Laboratory Animals, y siigiendo estándares para cría y cuidado de animales encontrados en la Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 7ª Edición, Revisada en 1996. Toda la vivienda animal y los procedimientos de estudio que involucran animales vivos se llevaron a cabo en una instalación que ha sido acreditada por la Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care - International (AAALAC).

- 15 Cada animal en un grupo de 4 perros Beagle hembras le fue dada una dosis de bolo de GS77366 (P1-monoLac-iPr) intravenosamente en 1 mg/kg en una formulación que contiene 40% de PEG 300, 20% de propilenglicol y 40% de dextrosa al 5%. Otro grupo de 4 perros Beagle hembras fue dosificado con GS77366 mediante cebadura oral en 20 mg/kg en una formulación que contiene 60% de Vitamina E TPGS, 30% de PEG 400 y 10% de propilenglicol.

- 20 Las muestras de sangre fueron recolectadas antes de la dosis y a los 5 min, 15 min, 30 min, 1 hr, 2 hr, 4 hr, 8 hr, 12 hr y 24 hrs después de dosis. El plasma (0,5 a 1 mL) fue preparado de cada muestra y se mantuvo en 70°C hasta análisis. Las muestras de sangre (8 mL) también fueron recolectadas de cada perro a las 2, 8 y 24 horas después de dosis en tubos de vacutainer Becton-Dickinson CPT. Los PBMC fueron aislados de la sangre por centrifugación por 15 minutos a 1500 a 1800 G. Después de centrifugación, la fracción que contenía los PBMC fue transferida a un tubo centrífugo cónico de 15 mL y los PBMC fueron lavados dos veces con solución salina amortiguada de fosfato (PBS) sin Ca^{2+} y Mg^{2+} . El lavado final del extraído de célula fue mantenido a -70°C hasta análisis.

- Medición del profármaco, metabolito X y GS8373 en plasma y PBMC.* Para los análisis de muestra de plasma, las muestras fueron procesadas por un procedimiento de extracción de fase sólida (SPE) esbozado a continuación. Los cartuchos de extracción de fase sólida Speedisk C18 (1 mL, 20 mg, 10 μM , de J. T. Baker) fueron acondicionados 30 200 μL de metanol seguido por 200 μL de agua. Una alícuota de 200 μL de muestra de plasma fue aplicada a cada cartucho, seguido por dos pasos de lavado cada uno con 200 μL de agua demonizada. Los compuestos fueron eluidos de los cartuchos con un proceso de dos etapas cada uno con 125 μL de metanol. Cada pozo fue adicionado con 50 μL de agua y mezclado. Se inyectó una alícuota de 25 μL de la mezcla sobre un sistema ThermoFinnigan TSQ Quantum 35 LC/MS/MS.

- La columna usada en la cromatografía líquida fue HyPURITY® C18 (50 x 2,1 mm, 3,5 μm) de Thermo-Hypersil. La fase móvil A contenía acetonitrilo 10% en 10 mM de formato de amonio, pH 3,0. La fase móvil B contenía acetonitrilo 90% en 10 mM de formato de amonio, pH 4,6. La cromatografía se llevó a cabo a velocidad de fluido de 250 $\mu\text{L}/\text{min}$ bajo una condición isocrática de 40% de fase móvil A y 60% de fase móvil B. La monitorización de reacción seleccionada (SRM) fue usado para medir GS77366, GS8373 y Metabolito X con el modo de ionización positivo en la sonda de electroroció. El límite de cuantificación (LOQ) fue de 1 nM para GS77366, GS8373 y GS77568 (Metabolito X) en plasma.

- 45 Para el análisis de muestra de PBMC, fue agregada solución salina amortiguada de fosfonato (PBS) a cada extraído de PBMC para llevar el volumen de muestra total a 500 μL en cada muestra. Se mezcló una alícuota de 150 μL de cada muestra de PBMC con un volumen igual al metano, seguido por la adición de 700 μL de ácido fórmico de 1% en agua. La mezcla que resulta fue aplicada a un cartucho de extracción de fase sólida Speedisk C18 (1 mL, 20 mg, 10 μm , de J. T. Baker) el cual ha sido acondicionado como se describió arriba. Los compuestos fueron eluidos con 50 metanol después de lavar el cartucho 3 veces con metanol 10%. El solvente fue evaporado bajo una corriente de N_2 , y la muestra fue reconstituida en 150 μL de metanol 30%. Se inyectó una alícuota de 75 μL de la solución para el análisis de LC/MS/MS. El límite de cuantificación fue 0,1 ng/mL en la suspensión de PBMC.

Cálculos Farmacocinéticos

- 55 Los parámetros farmacocinéticos fueron calculados usando WinNonlin. El análisis sin compartimentos fue usado para todos los cálculos farmacocinéticos. Se calcularon las concentraciones intracelulares en PBMC de las concentraciones medidas en la suspensión de PBMC en la base de un volumen reportado de 0,2 picolitro/célula (B. L. Robins, R. V. Srinivas, C. Kim, N. Bischofberger, y A. Firdland, (1998) Antimicrob. Agents Chemother. 42, 612).

Perfiles de Tiempo de Concentración de Plasma y PBMC

- 60 Los perfiles de tiempo de concentración de GS77366, GS77568 y GS8373 en plasma y PBMC después de dosificación intravenosa de GS77366 fueron comparados en 1 mg/kg en perros. Los datos demuestran que el profármaco puede suministrar efectivamente los componentes activos (metabolito X y GS8373) en células que son primariamente responsables para la replicación de VIH, y que los componentes activos en estas células tuvieron vida promedio mucho más prolongada que en plasma.

ES 2 290 485 T3

Las propiedades farmacocinéticas de GS77568 en PBMC después de administración oral de GS77366 en perros son comparadas con aquellas del nelfinavir y amprenavir, dos inhibidores de proteasa de VIH comercializados (Tabla 3). Estos datos muestran que el componente activo (GS77568) del profármaco de fosfonato tuvo niveles sostenidos en PBMC comparados con nelfinavir y amprenavir.

TABLA 3

Comparación de GS77568 con nelfinavir y amprenavir en PBMC después de administración oral en perros Beagle

Compuesto	Dosis	t _{1/2} (hr)	AUC (2-24 hr)
Nelfavir	17, 5 mg/kg	3, 0 hr	33.000 nM-hr
Amprenavir	20 mg/kg	1, 7 hr	102.000 nM-hr
GS77568	20 mg/kg de GS77366	>20 hr	42.200 nM-hr

Sección de Ejemplo Z

Estabilidad de Metabolismo/ Intracelular in vitro

1. Absorción y persistencia en células MT2, PBMC estimulado y quiascente

El profármaco de fosfonato inhibidor de proteasa (PI) somete la absorción y metabolismo de célula rápida a producir metabolitos de ácido que incluyen el ácido fosfónico madre. Debido a la presencia de cargas, los metabolitos de ácido son significativamente más persistentes en las células que los PI no cargados. Con el propósito de estimar los niveles intracelulares relativos de los profármacos PI diferentes, fueron incubados en 10 μ M por 1 hora con células MT-2, tres compuestos representativos de tres clases de profármacos de PI fosfonato-fosfonato de bisamidato, fosfonato de fenoxi monamidato y fosfonato de fenoxi monolactato (Figura 1), estimularon y trabajaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) (fase pulso). Después de incubación, las células fueron lavadas, resuspendidas en el medio de cultivo de célula e incubadas por 24 horas (fase estuche). En los puntos de tiempo específicos, las células fueron lavadas, lisadas y los lisados fueron analizados por CLAR con detección de UV. Comúnmente, los lisados de célula fueron centrifugados y 100 μ L del sobrenadante fueron mezclados con 200 μ L de 7,5 uM amprenavir (Internal Standard) en 80% de acetonitrilo/20% de agua e inyectados en un sistema de CLAR (70 μ L).

Condiciones de CLAR

Columna Analítica: Prodigy ODS-3, 75 x 4,6, 3u + C18 protegido a 40°C.

Gradiente:

Fase Móvil A: Acetato de amonio 20 nM en 10% ACN/90% H₂O

Fase Móvil B: Acetato de amonio 20 nM en 70% ACN/30% H₂O

30-100% B en 4 min, 100% B para 2 min, 30% B para 2 min en 2,5 mL/min.

Tiempo de Ejecución: 8 min.

Detección de UV en 245 nm

Las concentraciones de metabolitos Intracelulares fueron calculadas basados en volumen de célula de 0,2 μ L/células mLn para PBMC y 0,338 μ L/mLn (0,676 uL/mL) para células MT-1.

ES 2 290 485 T3

Estructuras Químicas de Profármacos de Fosfonato de Inhibidor de Proteasa Seleccionado y Metabolitos Intracelulares:

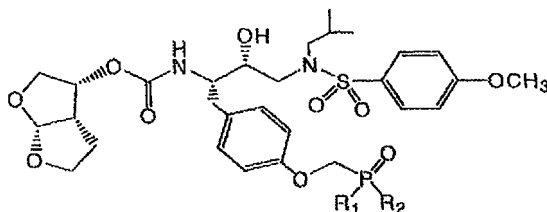


TABLA 4

GS No.	R1	R2	EC ₅₀ (Nm)
8373	OH	OH	4.800 ± 1.800
16503	HNCH (CH ₃) COOBu	HNCH (CH ₃) COOBu	6.0 ± 1.4
16571	OPh	HNCH (CH ₃) COOBu	15 ± 5
17394	OPh	OCH (CH ₃) COOEt	20 ± 7
16576	OPh	HNCH (CH ₂ CH ₃) COOEt	12.6 ± 4.8
Met X	OH	HNCH (CH ₃) COOH	> 10.000
Met LX	OH	OCH (CH ₃) COOEt	1750 ± 254

Fue observada una absorción significativa y conversión de todos los 3 compuestos en todos los tipos de célula (Tabla 4). La absorción en el PBMC quiescente fue de 2-3 múltiplos mayor que en las células estimuladas. Los GS-16503 y GS-16571 fueron metabolizados a Metabolito X y GS-8373. El GS-1739 metabolizado al Metabolito LX. Las vidas promedio intracelulares apreciadas fueron similares para todos los metabolitos en todos los tipos de célula (7-12 hr). Fue observada una persistencia de Metabolitos de Ácido Total de Profármacos de Inhibidor de Proteasa en Estimulado (A), PBMC quiescente (B) y Células MT-2 (C) (1 hr, 10 uM Pulso, 24 hr Estuche).

2. Absorción y Persistencia en Células-T Estimuladas y Quiescente

Puesto que el VIH primeramente tiene como objetivo los linfocitos T, es importante establecer la absorción, metabolismo y persistencia de los metabolitos en las células T humanas. Con el propósito de estimar los niveles intracelulares relativos de los profármacos PI diferentes, fueron incubados GS-16503, 16571 y 17394 en 10 µM por 1 hora con células quiescente y estimuladas (fase pulso). Los profármacos fueron comparados con un PI no-profármaco, nelfinavir. Después de incubación, las células fueron lavadas, resuspendidas en el medio de cultivo de célula e incubadas por 4 horas (fase estuche). En puntos de tiempo específicos, las células fueron lavadas, lisadas y los lisados fueron analizados por CLAR con detección UV. La preparación de la muestra y el análisis fueron similares a los descritos para células MT-2, PBMC quiescente y estimulados.

La Tabla 5 demuestra los niveles de metabolitos de ácido total y profármacos que corresponden en células-T después de pulso/estuche e incubación continua. Hubo absorción/metabolismo de célula significativa en linfocitos-T. No hubo diferencia apreciable en absorción entre linfocitos-T estimulados y quiescente. Hubo significativamente mayor absorción de PI de fosfonato que de nelfinavir. El GS17394 demuestra mayores niveles intracelulares que el GS16571 y GS16503. El grado de conversión a metabolitos ácidos varió entre profármacos diferentes. El GS-17394 demostró el grado más alto de conversión, seguido por GS-16503 y GS-16571. Los metabolitos, generalmente, fueron una mezcla igual del metabolito de ácido fosfónico y GS-8373 excepto par GS-17394, donde le Metabolito LX fue estable, sin GS-8373 formado.

TABLA 5

Niveles Intracelulares de Metabolitos y Profármaco Intacto Después de Incubación Continua y 1 hr Pulso/4 hr Estuche (10 μ M/0,7 mLn células/1 mL) de Profármacos PI y Nelfinavir 10 μ M con Célula-T quiascente y Estimulada

Compuestos	Tiempo (h)	Incubación Continua				1 hr Pulso /4 hr encierre			
		Células T en reposo		Células T estimulada		Células T en reposo		Células T estimuladas	
		Ácido Met (μ M)	Profármaco (μ M)	Ácido Met (μ M)	Profármaco (μ M)	Ácido Met (μ M)	Profármaco (μ M)	Ácido Met (μ M)	Profármaco (μ M)
16503	0	1180	42	2278	0	2989	40	1323	139
	2	3170	88	1083	116	1867	4	1137	31
	4	5262	0	3198	31	1054	119	1008	0
16571	0	388	1392	187	1417	1042	181	858	218
	2	947	841	1895	807	1170	82	1006	35
	4	3518	464	6147	474	1176	37	616	25
	0	948	1155	186	1194	4480	14	2818	10
	2	7231	413	3748	471	2898	33	1083	51
	4	10153	167	3867	228	1548	39	943	104
Nelfinavir	0		101		86		886		1239
	2		856		846		725		770
	4		992		1526		171		544

3. Absorción y Metabolismo de PBMC de Profármacos PI Seleccionados Después de Incubación de 1 hr en Células MT-2 a 10, 5 u 1 μ M

Fue similar para la determinación de si la absorción/metabolismo de la célula es dependiente de la concentración, los PI seleccionados fueron incubados con 1 mL de suspensión de célula MT-2 (2,74 mLn células/mL) por 1 hr a 37°C a 3 concentraciones diferentes: 10, 5 y 1 μ M. Después de incubación, las células fueron lavadas dos veces en el medio de cultivo de la célula, lisadas y ensayadas usando CLAR con detección de UV. La preparación de la muestra y el análisis una vez descrito para las células MT-2, PBMC quiascente y estimulado. Las concentraciones intracelulares fueron calculadas basadas en el conteo de célula, un volumen de célula único publicado de 0,338 pl para células MT-2, y concentraciones de analitos en lisados de célula. Los datos están mostrados en la Tabla 6.

La absorción de los tres PI seleccionados en células MT-2 aparenta ser independiente de concentración en el rango 1-10 μ M. El metabolismo (conversión a metabolitos ácidos) aparentó ser dependiente de concentración para GS-16503 y GS-6577 (3 múltiplos aumentan en 1 μ M contra 10 μ M) pero independiente para GS-17394 (monolactato). La conversión de un metabolito X respectivo a GS-8373 fue independiente de concentración para ambos GS-16503 y GS-16577 (no fue observada conversión para metabolito LX de GS-17394).

ES 2 290 485 T3

TABLA 6

Absorción y Metabolismo de Profármacos de PI Seleccionados Después de 1 hr de Incubación en Células MT-2 a 10, 5 y 1 μ M

Compuestos	Concentración extracelular μ M	Profármaco asociado a la célula y Concentración Metabolito, μ M				Conversión a ácido metabolito
		Metabolito X	GS8373	Profármaco	Total	
GS-17394	10	1358	0	635	1993	68
	5	916	0	449	1365	67
	1	196	0	63	260	76
GS-16576	10	478	238	2519	3235	22
	5	250	148	621	1043	40
	1	65	36	61	168	64
GS-16503	10	120	86	1506	1712	12
	5	58	60	576	697	17
	1	12	18	74	104	29

* Para GS16576, el metabolito X es un ácido mono-aminobutírico

4. Absorción y Metabolismo de PBMC de Profármacos de PI Seleccionados Después de 1 hr de Incubación en Sangre Entera Humana en 10 μ M

Con el propósito de estimar los niveles intracelulares relativos de los profármacos de PI diferentes bajo condiciones de estimulación el ambiente *in vivo*, los compuestos representativos de las tres clases de profármacos PI de fosfonato - fosfonato de bisamidato (GS-16503), fosfonato de fenoxi monoamidato (GS-16571) y fosfonato de fenoxi monolactato (GS-17394) fueron incubados en 10 μ M por 1 hr con sangre sana humana intacta a 37°C. Después de incubación, los PBMC fueron aislados, luego lisados y los lisatos fueron analizados por CLAR con detección de UV. Los resultados del análisis fueron mostrados en la Tabla 7. Hubo absorción/metabolismo significativo de célula seguido de la incubación en la sangre sana. No hubo diferencia evidente en absorción entre GS-16503 y GS-16571. El GS-17394 demostró niveles intracelulares significativamente más altos que GS-16571 y GS-16503.

El grado de conversión a metabolitos ácidos varía entre profármacos diferentes después de 1 hr de incubación. El GS-17394 demostró el grado más alto de conversión, seguido por GS-16503 y GS-16571 (Tabla 7). Los metabolitos, generalmente, fueron una mezcla equimolar del metabolito ácido mono-fosfónico y GS-8373 (ácido madre) excepto para GS-17394, donde el Metabolito LX fue estable sin GS-8373 formado.

TABLA 7

Absorción y Metabolismo de PBMC de Profármacos PI Seleccionados después de 1 hr de Incubación en Sangre Entera Humana en 10 μ M (Media $\pm$ SD, N=3)

GS#	Profármaco intracelular y concentración Metabolito, μ M			Principales Metabolitos intracelulares
	Ácido Metabolito	Profármaco, μ M	Total, μ M	
16503	279 $\pm$ 47	61 $\pm$ 40	340 $\pm$ 35	X, GS-8373
16571	319 $\pm$ 112	137 $\pm$ 62	432 $\pm$ 208	X, GS-8373
17394	629 $\pm$ 303	69 $\pm$ 85	698 $\pm$ 301	LX

5. Distribución de Profármacos PI en PBMC

Con el propósito de comparar la distribución y persistencia de profármacos de fosfonato PI con aquellos de PI no profármaco, GS-16503, GS-17394 y nelfinavir, fueron incubados a 10 μ M por 1 hora con PBMC (fase pulso). Después de incubación, las células fueron lavadas, resuspendidas en el medio de cultivo de célula e incubadas por 20 horas más (fase estuche). En los puntos de tiempo específicos, las células fueron lavadas y lisadas. La célula citosol fue separada de membranas por centrifugación a 9000 xg. Ambos citosol y membranas fueron extraídos con acetonitrilo y analizados por CLAP con detección de UV.

La Tabla 8 muestra los niveles de metabolitos ácidos totales y que corresponden a profármacos en el citosol y membranas antes y después de las 22 horas de estuche. Ambos profármacos exhibieron conversión completa a los metabolitos ácidos (GS-8373 y X para GS-16503 y LX para GS-1394, respectivamente). Los niveles de los metabolitos ácidos de los profármacos de fosfonato PI en la fracción de citosol fueron de 2 - 3 múltiplos más grandes que aquellos en la fracción de membrana después de 1 hora de pulso y 10 múltiplos mayor después de las 22 horas de estuche. El Nelfinavir estuvo presente solamente en las fracciones de membrana. La absorción de GS-17394 fue alrededor de 3 múltiplos mayor que aquella de GS-16503 y 30 múltiplos mayor que el nelfinavir. Los metabolitos fueron una mezcla equimolar de metabolito X y GS-8373 (ácido madre) para GS-16503 y solamente metabolito LX para GS-17394.

(Tabla pasa apágina siguiente)

ES 2 290 485 T3

TABLA 8

Absorción y Distribución de Células de Metabolitos y Profármacos Intactos Después de Incubación. Continua y de 1 hr Pulso/22 hr Estuche de 10 µM Profármacos de PI y Nelfinavir con PBMC Quiescente

GS#	Tipo de Célula	Fracción	PI asociado a la célula, pmol/mln células			
			1 hr Pulso/0 hr encierre		1 hr Pulso/22 hr encierre	
			Ácido Metabolito	Profármaco	Ácido Metabolito	Profármaco
GS-16503	PBMC	Membrana	228	0	9	0
GS-16503	PBMC	Citosol	390	0	130	0
GS-17394	PBMC	Membrana	335	0	26	0
GS-17394	PBMC	Citosol	894	0	249	0
Nelfinavir	PBMC	Membrana		42		25
Nelfinavir	PBMC	Citosol		0		0

Fue medida la absorción y distribución de célula de metabolitos y profármacos intactos después de incubación de 1 hr pulso/22 hr estuche de 10 µM de profármacos PI y Nelfinavir con PBMC quiascente.

6. Estabilidad de Extracto PBMC/Plasma de Perro/Suero Humano de Profármacos Seleccionados

El metabolismo *in vitro* y estabilidad de los profármacos de fosfonato de PI fueron determinadas en extracto de PBMC, plasma de perro y suero humano (Tabla 9). Las muestras biológicas listadas abajo (120 µL) fueron transferidas en un agotador de 8-tubo colocado en el bloque/soprote de calentamiento a 37°C de aluminio e incubado a 37°C por 5 min. Las alícuotas (2,5 µL) de solución que contienen 1 mM de los compuestos probados en DMSO, fueron transferidos a un agotador de 8 tubos limpio, colocado en el bloque/soprote de calentamiento a 37°C de aluminio. Las alícuotas de 60 µL de 80% acetonitrilo/20 agua que contienen 7,5 µM de amprenavir como un Internal Standard para análisis de CLAR fueron colocados en cinco agotadores de 8-tubo y mantenidos en hiero/refrigerados antes de usar. Fue iniciada una reacción enzimática por adicción de alícuotas de 120 µL de una muestra biológica al agotador con los compuestos probados que usan una pipeta multicanal. El agotador fue inmediatamente mezclado por vórtice y la mezcla de reacción (20 µL) fue muestreada y transferida al agotador Internal Standard/ACN. La muestra fue considerada la muestra tiempo cero (el tiempo actual fue 1-2 min). Luego, en puntos de tiempo específicos, la mezcla de reacción (20 µL) fue muestreada y transferida al agotador IS/ACN que corresponde. Los tiempos de muestreo comunes fueron 6, 20, 60 y 120 min. Cuando todos los puntos de tiempo fueron muestreados, se agregó una alícuota de agua de 80 µL a cada tubo y los agotadores fueron centrifugados por 30 minutos a 3000xG. Los sobrenadantes fueron analizados con CLAR bajo las siguientes condiciones:

Columna: Inertsil ODS-3, 75 x 4,6 mm, 3 µm a 40°C.

Fase Móvil A: Acetato de amonio 20 mM en 10% ACN/90% agua

Fase Móvil B: Acetato de amonio 20 mM en 70% ACN/30% agua

ES 2 290 485 T3

Gradiente: 20%a 100% Ben 4 min, 2 min 100% B, 2 min 20% B

Caudal: 2 mL/min

5 Detección de UV en 243 nm

Tiempo de Ejecución: 8 min.

10 Las muestras biológicas evaluadas fueron como sigue:

Extracto de célula PBMC fue preparado de células frescas que usan un procedimiento publicado modificado (A. Pompon, Il LEfevre, J-L. Imbach, S. Kahn, y D. Farquhar, Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 5, 91 - 98 (1994)). Brevemente, el extracto fue preparado como sigue: Las células fueron separadas de su medio de cultivo por centrifugación (1.000 g, 15 min, temperatura ambiente). El residuo (alrededor de 100 μ L, $3,5 \times 10^6$ células) fue resuspendido en 4 mL de una solución amortiguadora (0,010 M Hepes, pH 7,4, cloruro de potasio 50 mM, cloruro de magnesio 5 mM y dl-ditiotreitol 5 mM) y sonicado. El lisado fue centrifugado (9000 g, 10 min, 4°C) para remover membranas. La capa superior (0,5 mg proteína/mL) fue almacenada a -70°C. La mezcla de reacción contenía el extracto de célula en alrededor de 0,5 mg de proteína /mL.

20 *Suero Humano* (suero humano normal acumulado de George King Biomedical Systems, Inc.). La concentración de proteína en la mezcla de reacción fue alrededor de 60 mg de proteína/mL.

Plasma de Perro (El plasma de perro normal acumulado (EDTA) de Pel Freez, Inc.). La concentración de proteína en la mezcla de reacción fue alrededor de 60 mg de proteína/mL.

TABLA 9

Estabilidad de extracto PBMC/ plasma de perro/ suero humano de los profármacos IP seleccionados

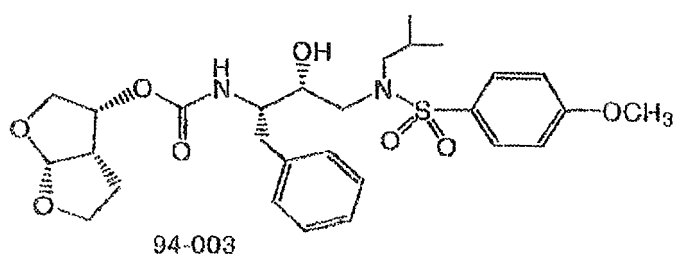
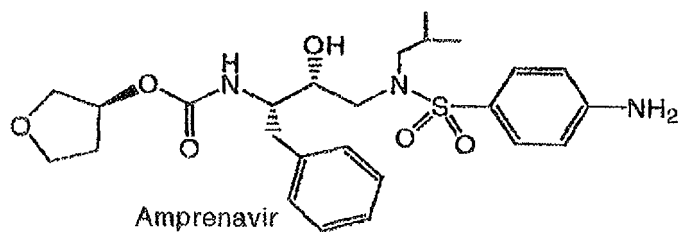
GS #	Extracto ¹ PBMC $T_{1/2}$, min	Plasma de perro $T_{1/2}$, min	Suero Humano	EC ₅₀ de VIH (nM)
16503	2	368	>>400	6.0 $\pm$ 1.4
16571	49	126	110	15 $\pm$ 5
17394	15	144	49	20 $\pm$ 7

Ejemplo Sección AA

TABLA 10

Datos enzimáticos y celulares

Fórmula II actividad ALPPI



Ki [pM]

≤ 10	+++
> 10 a ≤ 100	++
> 100 a ≤ 1.000	+
> 1.000	-

EC₅₀ [nM]

≤ 50	+++
> 50 a ≤ 500	++
> 500 a ≤ 5.000	+
> 5.000	-

I50V yI84V/L90M cambio en múltiplos

> 30	+++
> 10 a ≤ 30	++
> 3 a ≤ 10	+
≤ 3	-

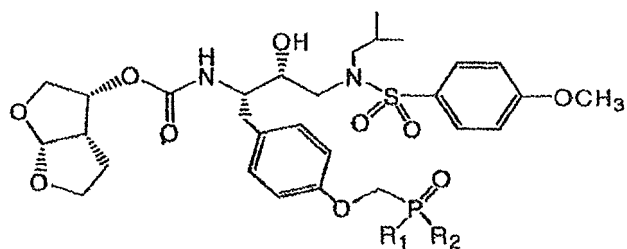
CC₅₀ [μM]

≤ 5	++
> 5 a ≤ 50	+
> 50	-

ES 2 290 485 T3

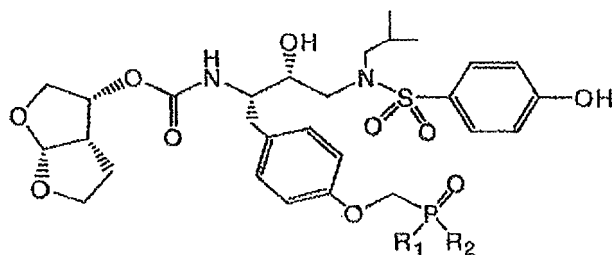
Compuesto	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#2) cambio en múltiplos	I50V (#2) cambio en múltiplos	I84V/L90 M cambio en múltiplos	CC ₅₀ (μM)
Saquinavir	++	+++	-	-	+++	
Nelfinavir	+	+++	-	+	+++	
Indinavir	+	+++	-	+	+++	
Ritonavir	++	+++	++	++	+++	
Lopinavir	++	+++	++	+++	++	
Amprenavir	+	+++	+++	+++	++	-
Atazanavir	++	+++	-	-	+++	
Tipranavir	++	++	-	-	+	
94-003	+++	+++	+++	+++	++	+
TMC114	+++	+++	++	++	-	

Ácido fosónico y ésteres P1



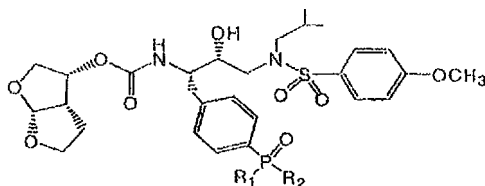
R1	R2	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#2) cambio en múltiplos	I84V/L90 M cambio en múltiplos	CC ₅₀ (μM)
OH	OH	+++	+	-	-	-
OMe	OMe	++	+++			
OEt	OEt	+++	+++	-	-	+
OCH ² CF ₃	OCH ² CF ₃	++	-			
OiPr	OiPr	++	+++	-	-	
OPh	OPh		+++			
OMe	OPh	++	+++			
OEt	OPh	+++	+++			
OBn	OBn	++	+++	-	-	+
OEt	OBn	++	+++			++
OPoc	OPoc		+			
OH	OEt		++			
OH	OPh	+++	-			
OH	OBn		+	-	-	

Ácido P1-fosfónico y ésteres



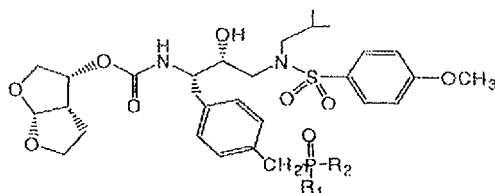
R1	R2	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) cambio en múltiplos	I84V/L90M cambio en múltiplos	CC ₅₀ (μM)
OH	OH	+++	+			
Et	Et	+++	+++			

Ácido fosfónico P1-Directo y ésteres

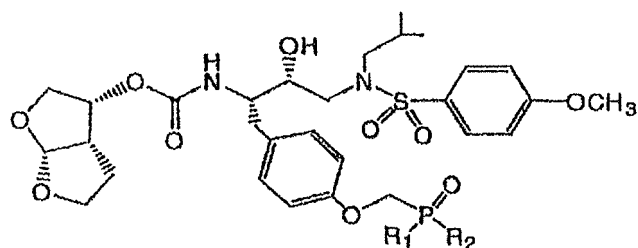


R1	R2	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) cambio en múltiplos	I84V/L90M cambio en múltiplos	CC ₅₀ μM
OH	OH	++	—			
OEt	OEt	+++	+++	+	—	

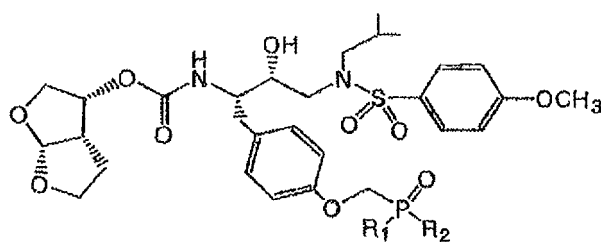
Ácido P1-CH₂-fosfónico y ésteres



R1	R2	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) cambio en múltiplos	I84V/L90M cambio en múltiplos	CC ₅₀ μM
OE	OE	+++	+++	+	+	

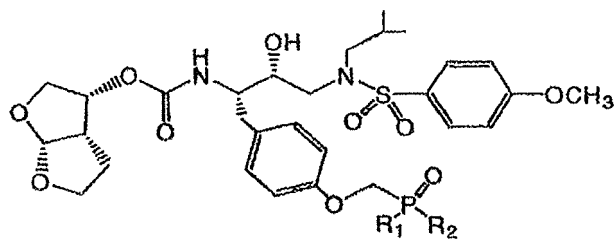
P1-P-Bisamidatos

R1	R2	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) cambio en múltiplos	I84V/L90M cambio en múltiplos	CC ₅₀ μM
NHEt	NHEt	+++	++	--	--	
Gly-Et	Gly-Et	++	++			
Gly-Bu	Gly-Bu	+++	+++			
Ala-Et	Ala-Et	++	++		--	--
Ala-Bu	Ala-Bu	++	+++	+	--	
Aba-Et	Aba-Et	+++	+++			
Aba-Bu	Aba-Bu	+++	+++	++	+	
Val-Et	Val-Et	+	+++	--	--	
Leu-Et	Leu-Et	++	+++			
Leu-Bu	Leu-Bu	++	++	+	+	
Phe-Et	Phe-Et		+++			
Phe-Bu	Phe-Bu		+++			

P1-P-Bislactatos

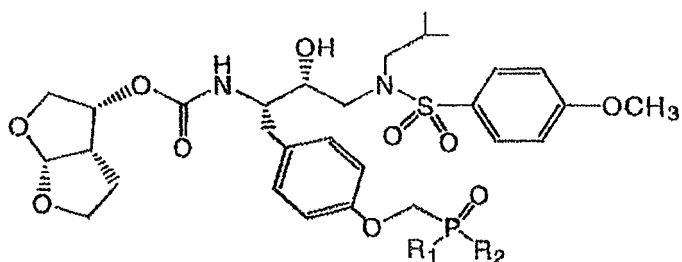
R1	R2	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) cambio en múltiplo	I84V/L90M cambio en múltiplo	CC ₅₀ μM
Glc-Et	Glc-Et	+++	+	--	--	
Lac-Et	Lac-Et	++	++	--	--	
Lac-iPr	Lac-iPr	++	+++		--	

P1-P-Monoamidatos



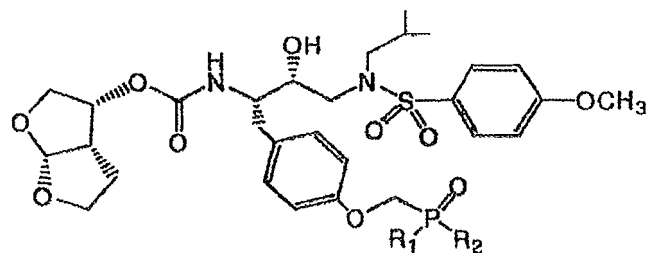
R1	R2	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) cambio en múltiplos	I84V/L90M cambio en múltiplos	CC ₅₀ μM
OPh	Gly-Bu	++	++	—	—	
OPh	Ala-Me	++	+++		—	
OPh	Ala-Et	+++	+++	—	—	
OPh	Ala-iPr	++	+++	—	—	
OPh	Ala-iPr	+++	+++			
OPh	Ala-iPr	++	+++			
OPh	(D)Ala-iPr	++	+++		—	
OPh	(D)Ala-iPr	+++	+++			
OPh	(D)Ala-iPr	+++	+++			
OPh	Ala-Bu	++	+++	—	—	
OPh	Ala-Bu	++	+++	—		
OPh	Ala-Bu	++	+++	—		
OPh	Aba-Et		+++			
OPh	Aba-Et		+++	—	—	
OPh	Aba-Et		++			
OPh	Aba-Bu		+++	+	—	
OPh	Aba-Bu		++	—	—	
OBn	Ala-Et	+++	+++	—	—	
OH	Ala-OH	+++	—			
OH	Ala-Bu		—			

PI-P-Monolactatos (I)



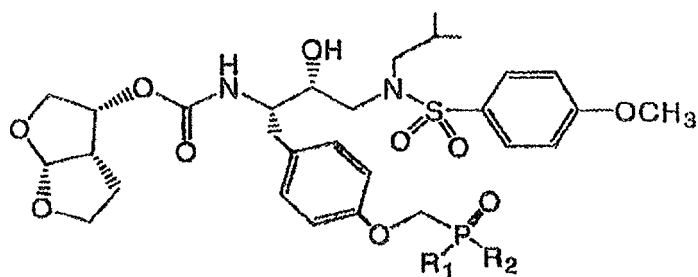
R1	R2	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) cambio en múltiplos	I50V (#2) cambio en múltiplos	I84V/L90M cambio en múltiplos	CC ₅₀ μM
OPh	Glc-Et	+++	+++	—		—	
OPh	Lac-Me		++	—			
OPh	Lac-Et		+++	—	+	—	+
OPh	Lac-Et	+++	+++	—		—	
OPh	Lac-Et	++	+++	—		—	
OPh	Lac-iPr	++	+++	—		—	
OPh	Lac-iPr	+++	+++				
OPh	Lac-iPr	++	+++				
OPh	Lac-Bu	++	++			—	
OPh	Lac-Bu	++	++				
OPh	Lac-Bu	++	++				
OPh	Lac-EtMor		—				
OPh	Lac-PrMor		—				
OPh	(R)Lac-Me	+++	+++				
OPh	(R)Lac-Et	+++	+++	—		—	
OEt	Lac-Et		++				
OCH ₂ CF ₃	Lac-Et		++				
OBn	Lac-Bn	++	++				
OBn	(R)Lac-Bn						
OH	Lac-OH	+++	+			—	
OH	(R)Lac-OH	++	+			—	

P1-P-Monolactatos (2)



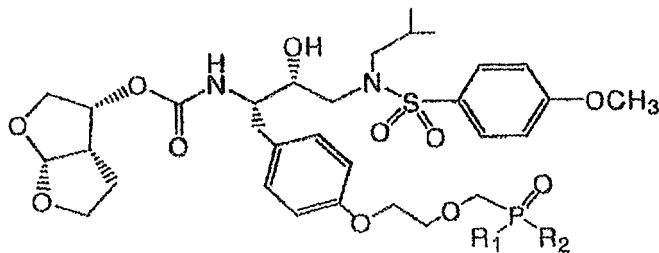
R1	R2	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#2) cambio en múltiplos	I84V/L90 M cambio en múltiplos	CC ₅₀ (μM)
OPh	mix-Hba-Et	++	+++	+	-	
OPh	(S) Hba-Et	+	+++			
OPh	(S) Hba-tBu		+++			
OH	(S) Hba-OH	++				
OPh	(R) Hba-Et		+++			
OPh	(S) MeBut-Et		+++			
OPh	(R) MeBut-Et		+++			
OPh	DimePro-Me	++				
OPh	(S) Lact-EtMor		-			
OPh	(S) Lact-PrMot		-			
OPh	(S) Lact-EtPip		++	-	-	

P1-P-Monolactatos (3)



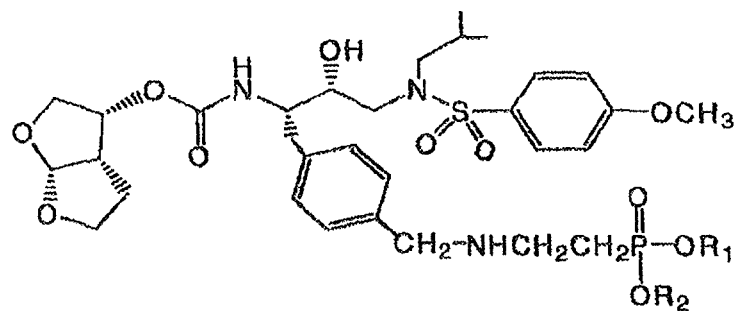
R1	R2	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) cambio en múltiplos	I84V/L90M cambio en múltiplos	CC ₅₀ μM
OPh— <i>o</i> -i-But	(S)Lac-Et		+++			
OPh— <i>p</i> -n-Oct	(S)Lac-Et		++			
OPh— <i>p</i> -n-But	(S)Lac-Et		+++			
OPh- <i>m</i> -COOBn	(S)Lac-Et		++			
OPh- <i>m</i> -COOH	(S)Lac-Et		++			
OPh- <i>m</i> -CH ₂ OH	(S)Lac-Et		++	—	—	
OPh- <i>m</i> -CH ₂ NH ₂	(S)Lac-Et	++	++			
OPh- <i>m</i> -CH ₂ NMe ₂	(S)Lac-Et		+			
OPh- <i>m</i> -CH ₂ Mor	(S)Lac-Et		++	—	—	
OPh- <i>m</i> -CH ₂ Pip	(S)Lac-Et		++			
OPh- <i>m</i> -CH ₂ NMeC2OM	(S)Lac-Et		++			
OPh- <i>o</i> -OEt	(S)Lac-Et		+++			
ONMe ₂	(S)Lac-Et		++			
OPip	(S)Lac-Et		+			
OMor	(S)Lac-Et		—			

P1-C₂H₄-P-Monolactatos

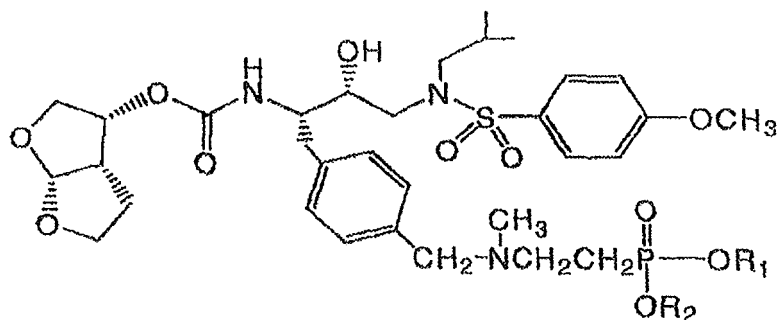


R1	R2	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) cambio en múltiplos	I84V/L90 M cambio en múltiplos	CC ₅₀ (μM)
-Oc ₂ H ₄ OBn			+++			
OEt	OEt		+++	-	-	
OPh	Lac-Et		++	-	-	
OH	OH	++				
OH	Lac	++				

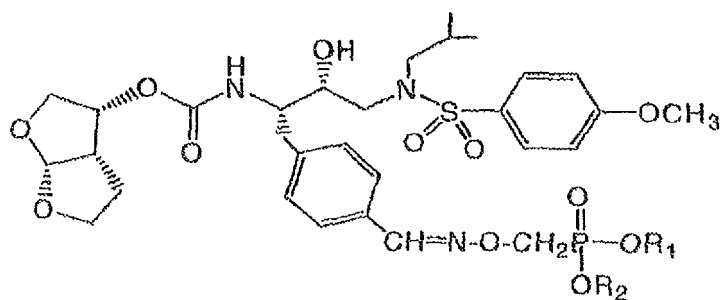
PI-CH₂N-P diéster y monolactato (1)



R ₁	R ₂	K _i (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) cambio en múltiplos	I50V (#2) cambio en múltiplos	I84V/L9M cambio en múltiplos	CC ₅₀ μM
Et	Et	++	+++		—		
H	H	++	—		+		
Ph	Lac-Et		++	—	++	—	
Ph	Lac-Et		+		+	—	—
Ph	Lac-Et		+		++	—	
Ph	Aba-Et		+		+	—	
Ph-oEt	Lac-Et	++	++	—	++	—	
Ph-dM	Lac-Et		+++		+	+	
Ph-dM	Lac-Pr		+++				
H	Lac	++					
Ph	Hba-Et		++		++	—	
Ph	Hba-Et		++		++	—	+
Ph	Hba-Et		++		++	—	
H	Hba	+					

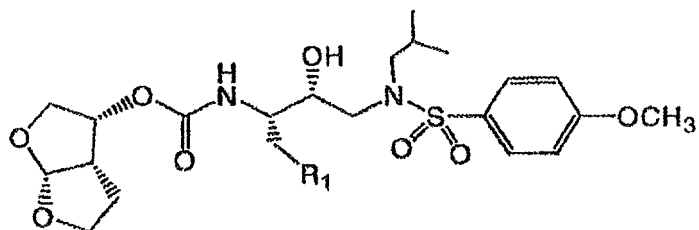
PI-CH₂N-P diéster y monolactato (2)

R1	R2	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) cambio en múltiplos	I84V/L90 M cambio en múltiplos	CC ₅₀ (μM)
Ph	Lac-Et	+	++	+	+	
H	H		++			

PI-CH₂N-P diéster y monolactato (3)

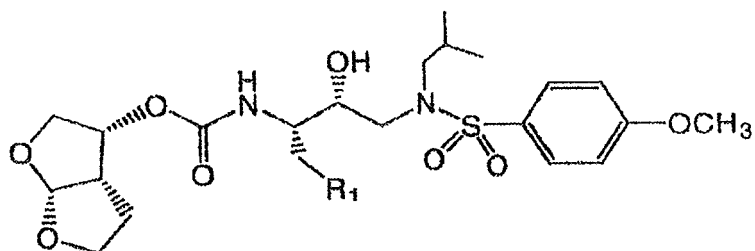
R1	R2	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) cambio en múltiplos	I84V/L90 M cambio en múltiplos	CC ₅₀ (μM)
Et	Et	++	+++		-	

P1-N-P1-ácido fosfónico y ésteres (1)



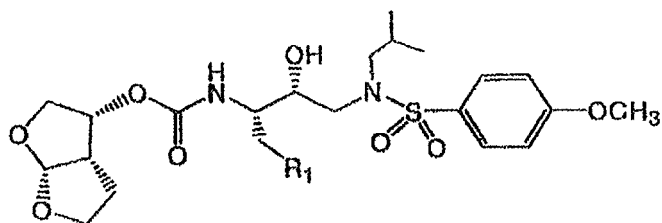
R1	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) Cambio en múltiplos	I84V/L90M cambio en múltiplos	CC ₅₀ μM
	—	++			
	—	++			
	—				
	++	+++		+	
		—			
	—				
	+	++			
	++	+++		+	
		—			
		—			
	—				
	+	+++		+	

P1-N-P1-ácido fosfónico y ésteres (2)



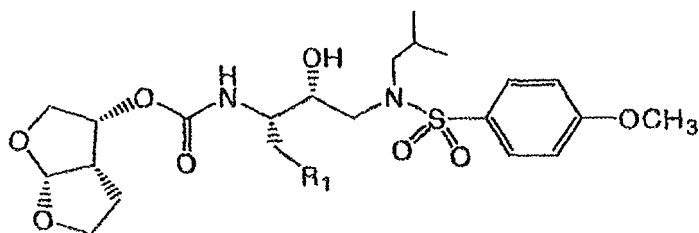
R1	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) cambio en múltiplos	I84V/L90M cambio en múltiplos	CC ₅₀ μM
	+	+		+	
	++	+++		+	
	++	+++			
	++	++		—	
		+++			
	++	+++		+	
		+++		—	
	—	+++		++	
	—				
	+	+++	+++	—	
	—				
		+++	++	+	
	—				

P1-N-P1-ácido fosfónico y ésteres (3)



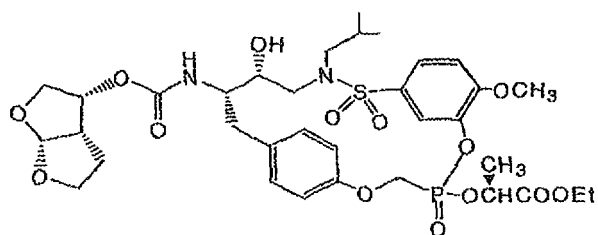
R1	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) cambio en múltiplos	I84V/L90M cambio en múltiplos	CC ₅₀ μM
	++	+++	+	+	
	+	++	+	+	
	+	++	+	+	
	+				
	—	—			

P1-N-P1-ácido fosfónico y ésteres (4)



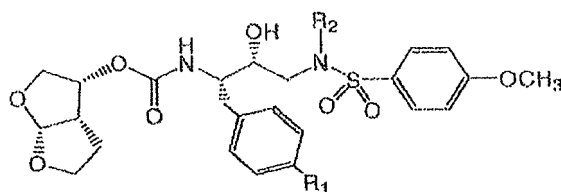
R1	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) cambio en múltiplos	I84V/L90M cambio en múltiplos	CC ₅₀ μM
	+++				
	+++	+++	-	-	
	++	+++	+	-	
	++	+++			
	++	++			
	+++	+++			
		+++	++	-	
		+++	++	-	
	++				
	++				

PI-P-cíclico monolactato



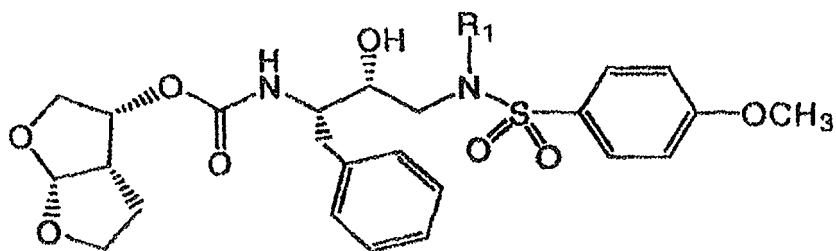
R ₁	R ₂	K _i (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) cambio en múltiplos	I84V/L90M cambio en múltiplos	CC ₅₀ μM
		nd	nd			
		nd	nd			

PI'-N-PI-ácido Fosfónico y ésteres

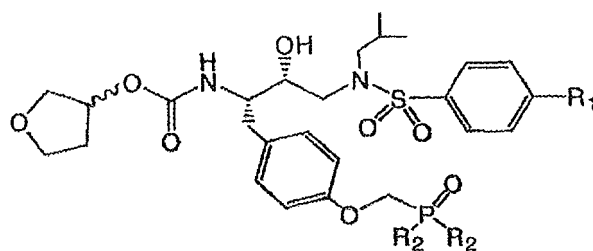


R1	R2	K _i (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) cambio en múltiplos	I84V/L90M cambio en múltiplos	CC ₅₀ μM
CH ₃		++	+++	++	+	
OH			+++	--	--	
CH ₂ OH		+++	+++	--	--	
OBn		+++	+++	--	--	
OH		--	++	--	--	
OBn		--	+++		--	
		--	--	+	+	
		+	++	+	+	
OH		--	--			
		++	--			
		++	--			
		++	++			
		+	--			

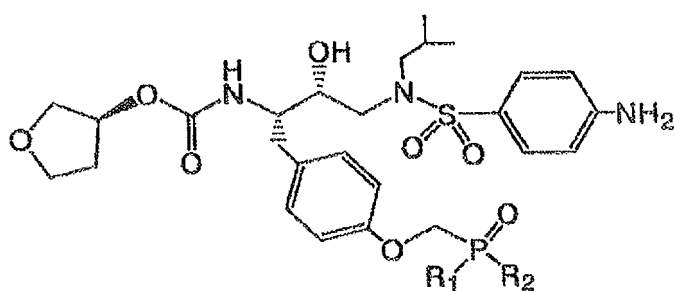
PI'-ácido Fosfónico y ésteres



R1	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) cambio en múltiplos	I84V/L90M cambio en múltiplos	CC ₅₀ μM
	++	+++	+++	+++	
	+++	+++	+++	+++	
	++	+		+++	
	+++	+++		+++	
	+++	+++		++	
	++	++	++	++	
	++	+++	+++	+++	

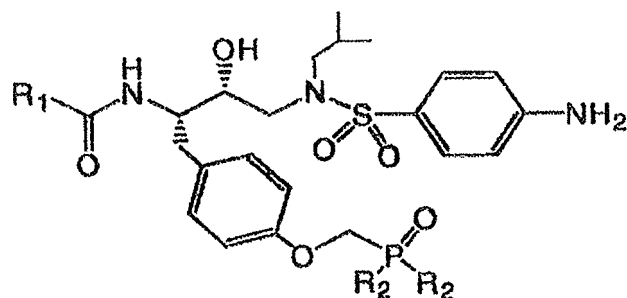
P2-Monofuran-P1-ácido fosfónico y ésteres

R1	R2	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) cambio en múltiplos	I84V/L90M cambio en múltiplos	CC ₅₀ μM
OMe	OH		—	+++	+++	
OMe	OEt	+++	+++	+++	++	
OMe	OBn		+++	++	++	
OMe	fenol	+++	+++	+++	+	
OMe	OEt	++	+++	+++	++	
NH ₂	fenol	+	++	+	—	
NH ₂	OH		—		+	
NH ₂	OBn	++	++		+	

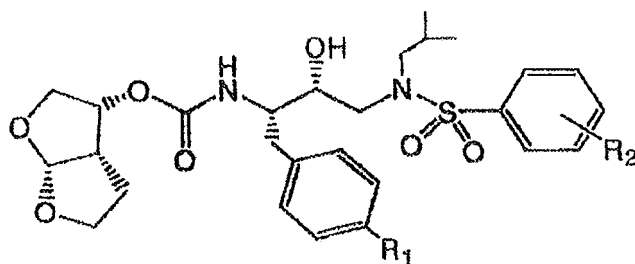
P2-Monofuran-P1-P-monoamidatos

R1	R2	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) cambio en múltiplos	I84V/L90M cambio en múltiplos	CC ₅₀ μM
OPh	Ala-iPr	++	++		+	
OPh	Ala-iPr	++	++			
OPh	Ala-iPr	+	++			

P2-Otras modificaciones-P1-ácido fosfónico y ésteres

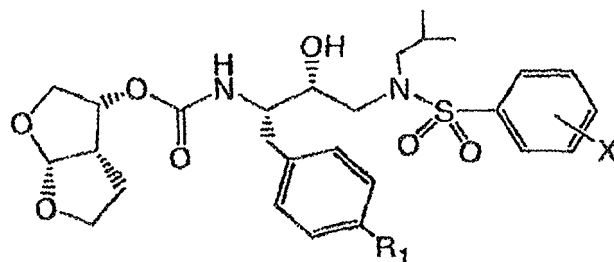


R1	R2	Ki (pM)	EC ₃₀ (nM)	I50V (#1) cambio en múltiplos	I84V/L90M cambio en múltiplos	CC ₅₀ μM
	fenilo	+	+++	+++	++	
	fenol	+	++	++	+	
	OH	—	—	++	—	
	OBn	+	++	+	—	
	fenilo	+	++	+++	+	
	OH	+	—	++	+	
	OBn	+	++	+++	+	
	fenilo	—	++		++	
	fenol	+	+		—	
	OH	+	—	—	—	
	OBn	++	++	+	—	

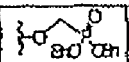
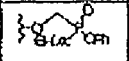
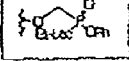
P2'-Amino-P1-ácido fosfónico y ésteres

R1	R2	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) cambio en múltiplos	I84V/L90M cambio en múltiplos	CC ₅₀ μM
OH	<i>p</i> -NH ₂	++	++	—	—	
	<i>p</i> -NH ₂	++	—	+	—	
	<i>p</i> -NH ₂	++	+++		—	
	<i>p</i> -NO ₂	++	+++		—	
	<i>p</i> -NHEt	++	+++		—	
	<i>p</i> -NH ₂	++	+++	—	—	
OH	<i>m</i> -NH ₂	++	++		—	
	<i>m</i> -NH ₂	++	+		—	
	<i>m</i> -NH ₂	++	++		—	
	<i>m</i> -NH ₂	++	+++	—	—	
	<i>m</i> -NH ₂	+	++	—	—	
	<i>m</i> -NH ₂	++	++			
	<i>m</i> -NH ₂	+	++			

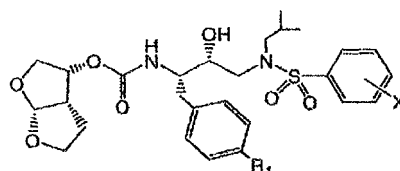
P2'-Sustituido-P1-ácido fosfónico y ésteres (1)

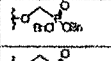
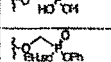
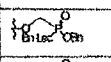
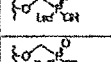
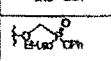
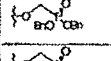
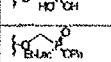
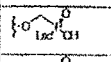
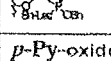
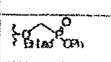
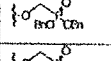
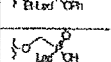
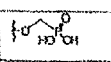
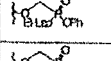
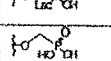


R1	X	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) cambio en múltiplos	I84V/L90M cambio en múltiplos	CC ₅₀ μM
	<i>p</i> -OH	+++	+			
	<i>p</i> -OH	+++	+++			
	<i>p</i> -OH	++				
	<i>p</i> -OH		+++		—	
	<i>p</i> -OBn		++			
	<i>p</i> -OBn		—			
	<i>p</i> -H	++	—			
	<i>p</i> -H	++	+++		+	
	<i>p</i> -H		+++	+	+	
	<i>p</i> -H		++			
	<i>p</i> -H	++				
	<i>p</i> -F	++	+			
	<i>p</i> -F	++	+++		+	
	<i>p</i> -F		+++	+	+	
	<i>p</i> -F		++	+	+	
	<i>p</i> -F	++				
	<i>p</i> -CF ₃	+++	+			
	<i>p</i> -CF ₃	++	+++		—	
	<i>p</i> -OCF ₃	++	+			
	<i>p</i> -OCF ₃	++	+++		+	

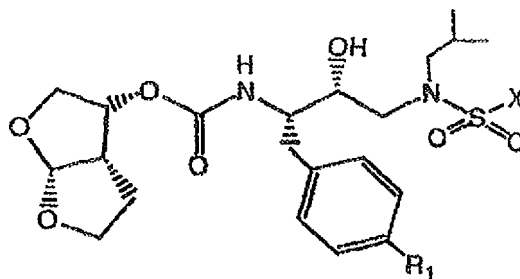
	<i>p</i> -CN	++	+++		-	
	<i>p</i> -Pip	-	-			
	<i>p</i> -Pip-Me	-	-			

P2'-sustituido-*P1*-ácido fosfónico y ésteres (2)



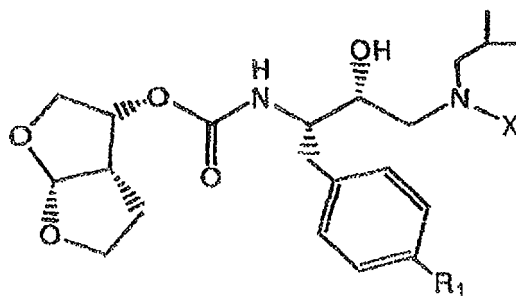
R1	X	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	150V (#1) cambio en múltiplos	184V/L90M cambio en múltiplos	CC ₅₀ μM
	<i>m</i> -Py	++	+++			
	<i>m</i> -Py	++				
	<i>m</i> -Py	++	++	+	-	
	<i>m</i> -Py	++	++			
	<i>m</i> -Py	++				
	<i>m</i> -Py-Me*		+			
	<i>m</i> -Py-Me*		++			
	<i>m</i> -Py-oxido		++			
	<i>m</i> -Py-oxido	++				
	<i>m</i> -Py-oxido	++	++		-	
	<i>m</i> -Py-oxido	+				
	<i>m</i> -Py-oxido		-			
	<i>p</i> -Py-oxido	++	-			
	<i>p</i> -CHO		+++			
	<i>p</i> -CHO		+++			
	<i>p</i> -CH ₂ OH		+++	-	-	
	<i>p</i> -CH ₂ OH	++				
	<i>p</i> -CH ₂ OH	++				
	<i>p</i> -CH ₂ Mor		++	-	-	
	<i>p</i> -CH ₂ Mor	-				
	<i>p</i> -CH ₂ Mor	-				

P2'-alquilsulfonilo-sustituido-P1-ácido fosfónico y ésteres



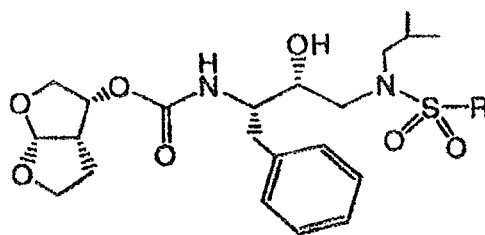
R1	X	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) cambio en múltiplos	I84V/L90M cambio en múltiplos	CC ₅₀ μM
		—	—			
		+	++			

P2'-Carbonil-sustituido-P1-ácido fosfónico y ésteres

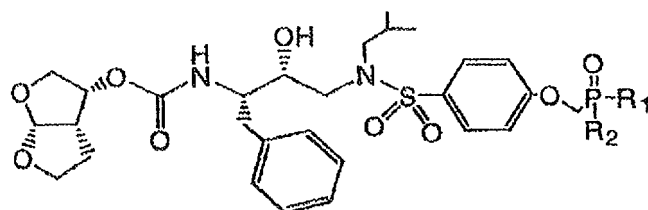


R1	X	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) cambio en múltiplos	I84V/L90M cambio en múltiplos	CC ₅₀ μM
		—				
		—	++			
			+			

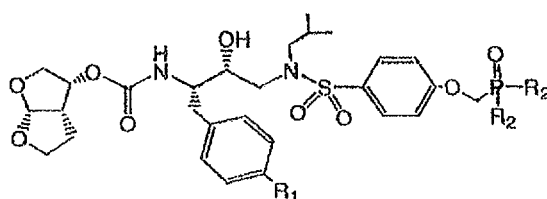
P2'-ácido fosfónico y ésteres



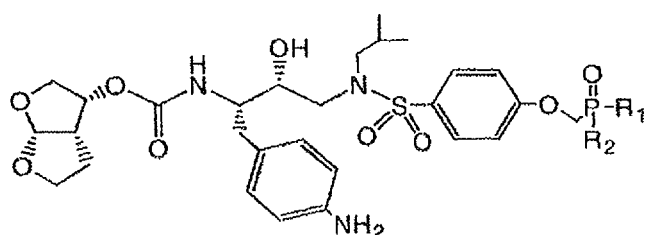
R	K _i (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) cambio en múltiplos	I84V/L90M cambio en múltiplos	CC ₅₀ μM
	+++	+++	—	—	
	+++	+	—	—	
	++	—			
	++	+++	++	++	
	+	++	+++	+++	
	+++	+++	+	+	
	+++	+++	+++	++	
	++	++	++	+	
	+++	+++	+++	++	
	++	+++	++	++	
	+++	+++	—	—	
	+++	++	+	—	
	+	++	+	+	
	—	+	+++	++	
	+	++	+	—	

P2'-P-Bisamidato, monoamidato, y monolactato

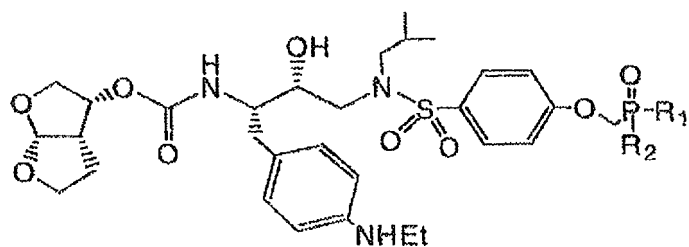
R ₁	R ₂	K _i (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) cambio en múltiplos	I84V/L90M cambio en múltiplos	CC ₅₀ μM
Ala-Bu	Ala-Bu	+	++	+	+	
OPh	Ala-iPr	++	++			
OPh	Lac-iPr	+	+			
OH	Ala-OH	++				

P1-N-P2'-ácido fosfónico y ésteres

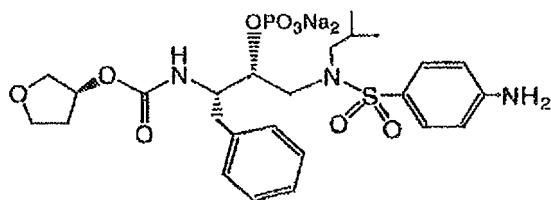
R ₁	R ₂	K _i (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) cambio en múltiplos	I84V/L90M cambio en múltiplos	CC ₅₀ μM
NO ₂	fenol		+++	-		
NH ₂	OH	++	-			
NH ₂	OEt	+	++		++	
NH ₂	OBn	+	+		+	
NMe ₂	OEt	++	+++		++	
OH	OH	++	-			
OH	OBn	++	++			
OC ₂ H ₄ NMe ₂	OH	+++	+			
OC ₂ H ₄ -NMe ₂	OBn	++	++			

P1-N-P2'-P-Bisamidato y monoamidato

R ₁	R ₂	K _i (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) cambio en múltiplos	I84V/L90M cambio en múltiplos	CC ₅₀ μM
Ala-Bu	Ala-Bu	+	+			
OPh	Ala-iPr	+	—			
OPh	Ala-iPr	++	—			

P1-Net-P2'-P-Bisamidato y monoamidato

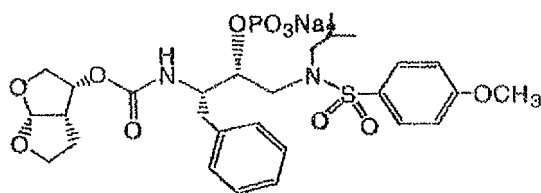
R ₁	R ₂	K _i (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) cambio en múltiplos	I84V/L90M cambio en múltiplos	CC ₅₀ μM
OPh	Ala-iPr	+	+			
OPh	Ala-iPr	+	+	—	—	

Profármaco fosfato de ampenavir

R ₁	R ₂	K _i (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) cambio en múltiplos	I84V/L90M cambio en múltiplos	CC ₅₀ μM
			++			

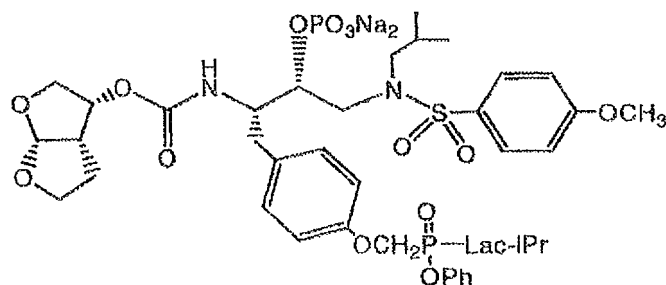
ES 2 290 485 T3

Profármaco fosfato de 94-003



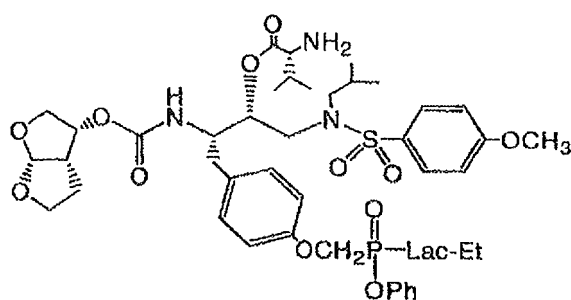
R ₁	R ₂	K _i (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) cambio en múltiplos	I84V/L90M cambio en múltiplos	CC ₅₀ μM
			+++			

Profármaco de fosfato de GS77366 (P1-mono(S) Lac-iPr)



R ₁	R ₂	K _i (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) cambio en múltiplos	I84V/L90M cambio en múltiplos	CC ₅₀ μM
			+++			

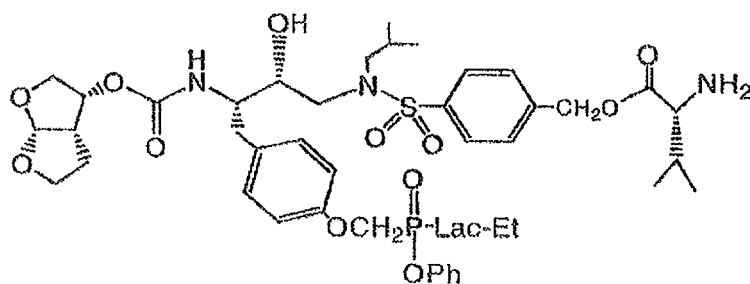
Profármaco valina de (P1-mono(S) Lac-Et)



R ₁	R ₂	K _i (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) cambio en múltiplos	I84V/L90M cambio en múltiplos	CC ₅₀ μM
			++			

ES 2 290 485 T3

Profármaco valina de GS278053 (P1-mono(S)Lac-Et, P2'-CH₂OH)

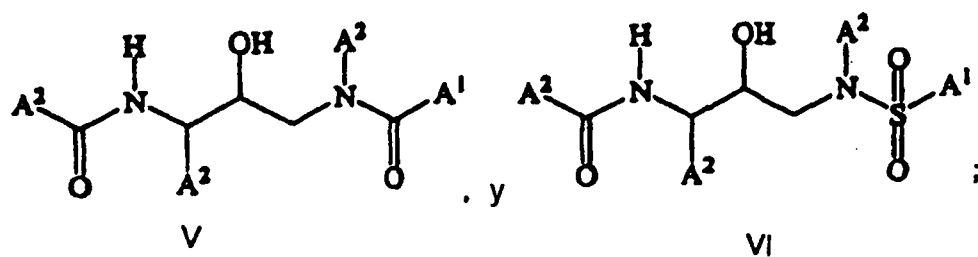
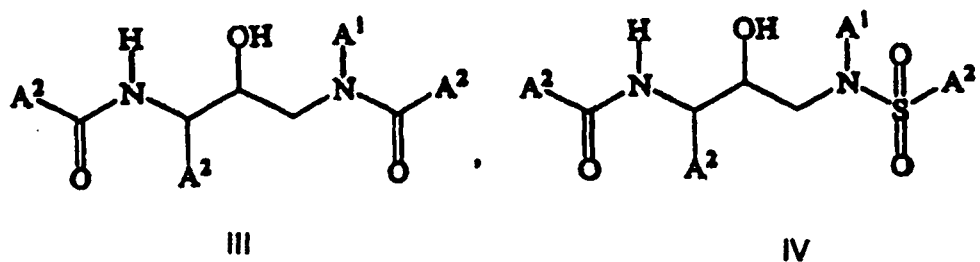
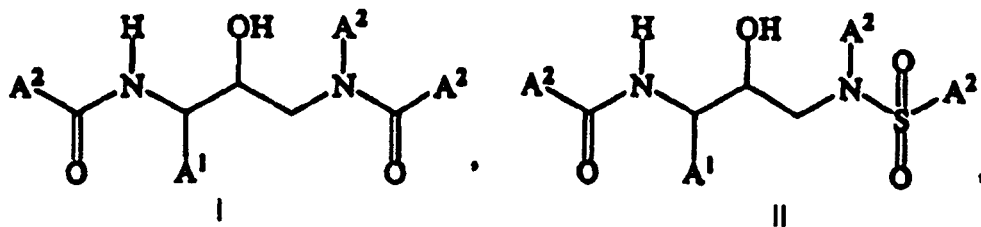


R ₁	R ₂	K _i (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) cambio en múltiplos	I84V/L90M cambio en múltiplos	CC ₅₀ μM
			++			

Aunque ciertas realizaciones se han descrito en detalle en lo que antecede, los que tienen experiencia ordinaria en la técnica entenderán claramente que son posibles muchas modificaciones en las realizaciones sin alejarse de las enseñanzas de la misma. Se pretende que todas esas modificaciones estén incluidas en las reivindicaciones de la invención.

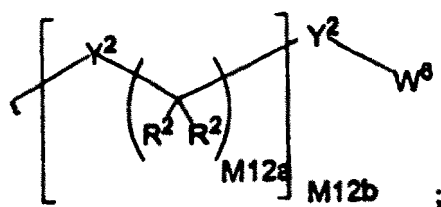
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de las fórmulas

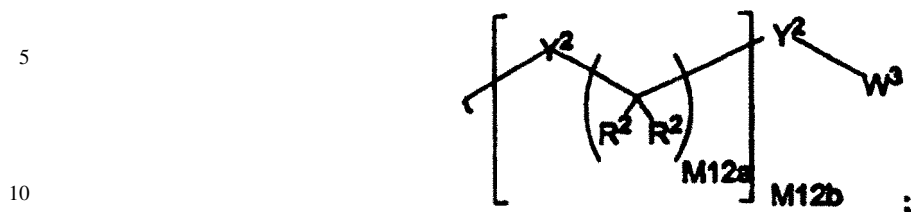


en las que:

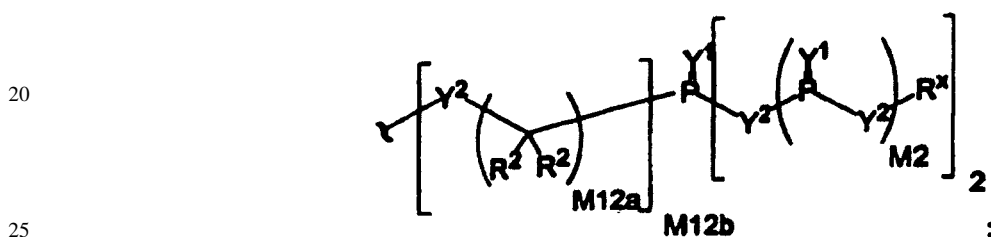
A¹ es:



A² es:



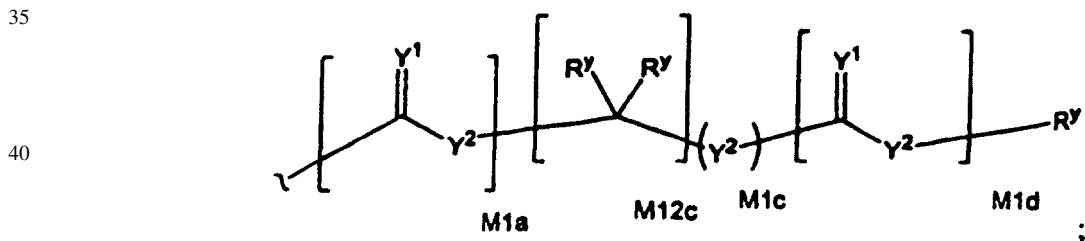
A³ es:



Y¹ es independientemente O, S, N (R^x), N(O) (R^x), N(OR^x), N(O)(OR^x), o N(N(R^x)(R^x)).

Y² es independientemente un enlace O, N (R^x), N(O) (R^x), N(OR^x), N(O)(OR^x), N(N(R^x)(R^x)), -S(O)_{M2-}, o -S(O)_{M2-}S(O)_{M2-};

R^x es independientemente H, W³, un grupo protector, o la fórmula:



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

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

R² es independientemente H, R¹, R³ o R⁴ en los que cada R⁴ está independientemente sustituido con 0 a 3 grupos R³, o se toman conjuntamente en un átomo de carbono, dos grupos R² forman un anillo de 3 a 8 átomos de carbono y el anillo puede estar sustituido con de 0 a 3 grupos R³;

R³ es R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} o R^{3d}, con la condición de que cuando R³ se une a un heteroátomo, entonces R³ es R^{3c} o R^{3d}.

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

R^{3b} es Y¹.

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

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

R⁴ es un alquilo de 1 a 18 átomos de carbono, alqueno de 2 a 18 átomos de carbono, o alquilino de 2 a 18 átomos de carbono.

R⁵ es R⁴ en el que cada uno de R⁴ está sustituido con 0 hasta 3 grupos R³;

W^3 es W^4 o W^5 .

W^4 es R^5 , $-C(Y^1)R^5$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^5$, o SO_2W^5 .

W^5 es un carbociclo o heterociclo en el que W^5 está independientemente sustituido con 0 hasta 3 grupos R^2 .

W^6 es W^3 independientemente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos A^3 :

M2 es 0, 1 ó 2;

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

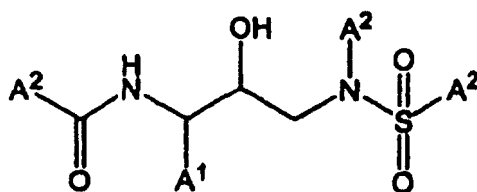
M12b es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12;

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

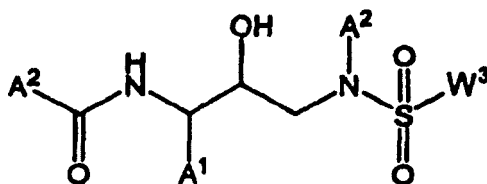
M12c es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12, y

los enantiómeros y distereómeros, así como sus sales fisiológicamente aceptables.

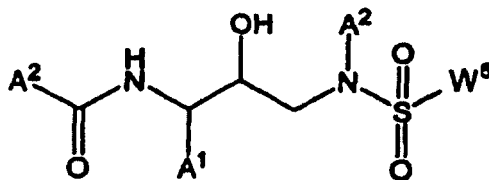
2. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



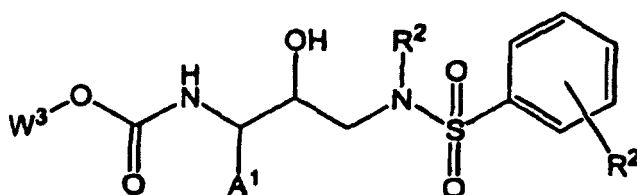
3. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



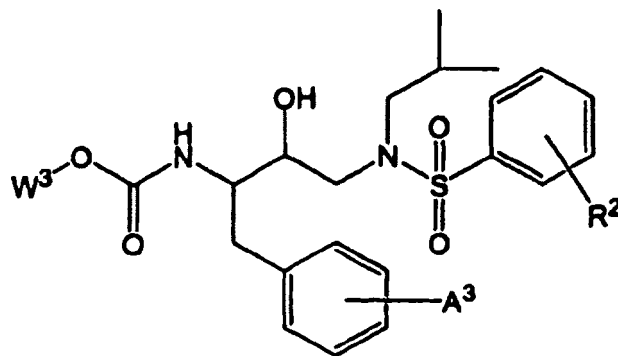
4. Un compuesto de la reivindicación 3 que tiene la fórmula:



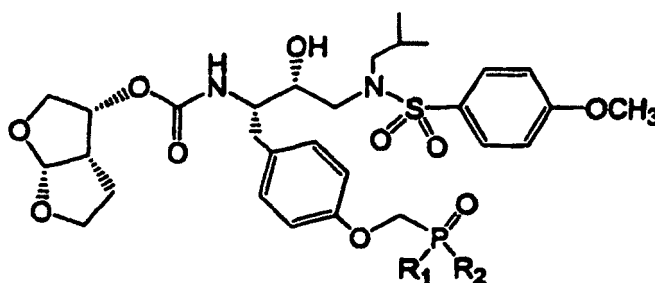
5. Un compuesto de la reivindicación 4 que tiene la fórmula:



6. Un compuesto de la reivindicación 5 que tiene la fórmula:

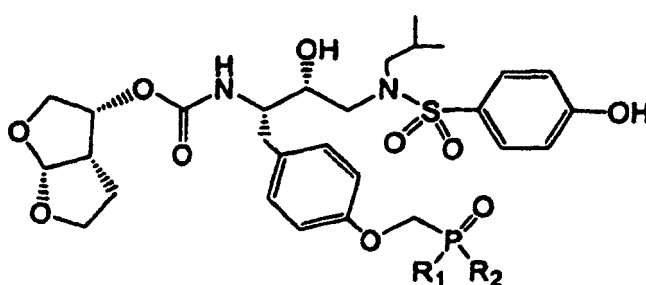


7. Un compuesto de la reivindicación 6 que tiene la fórmula:



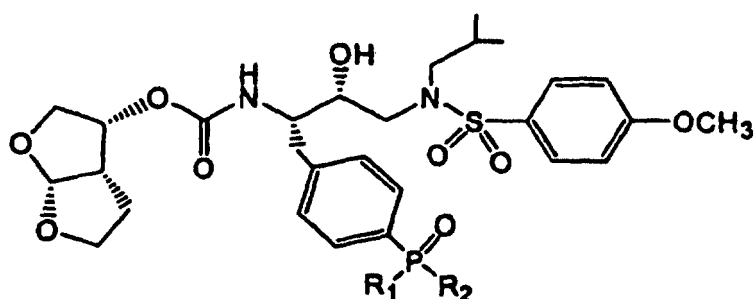
en la que R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de hidroxilo, metoxi, etoxi, trifluoroetoxi, isopropoxi, fenoxi, benciloxi, y O-pivaloilmetilo.

8. Un compuesto de la reivindicación 6 que tiene la fórmula:



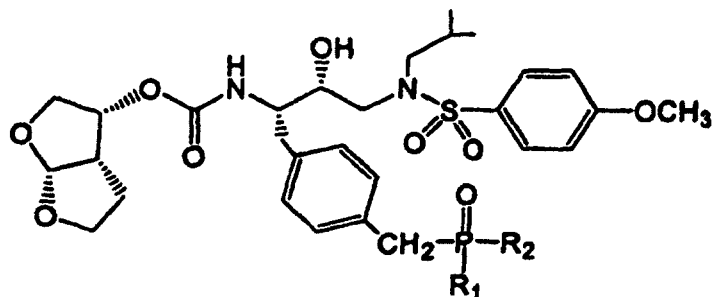
en la que R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de hidroxilo, metoxi, etoxi, trifluoroetoxi, isopropoxi, fenoxi, benciloxi, y O-pivaloilmetilo.

9. Un compuesto de la reivindicación 6 que tiene la fórmula:



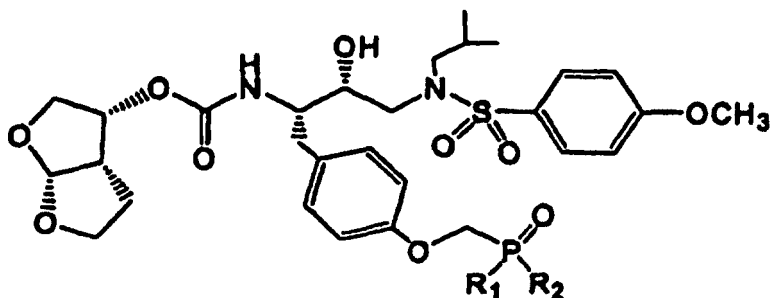
en la que R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de hidroxilo, metoxi, etoxi, trifluoroetoxi, isopropoxi, fenoxi, benciloxi, y O-pivaloilmetilo.

10. Un compuesto de la reivindicación 6 que tiene la fórmula:



en la que R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de hidroxilo, metoxi, etoxi, trifluoroetoxi, isopropoxi, fenoxi, benciloxi, y O-pivaloilmetilo.

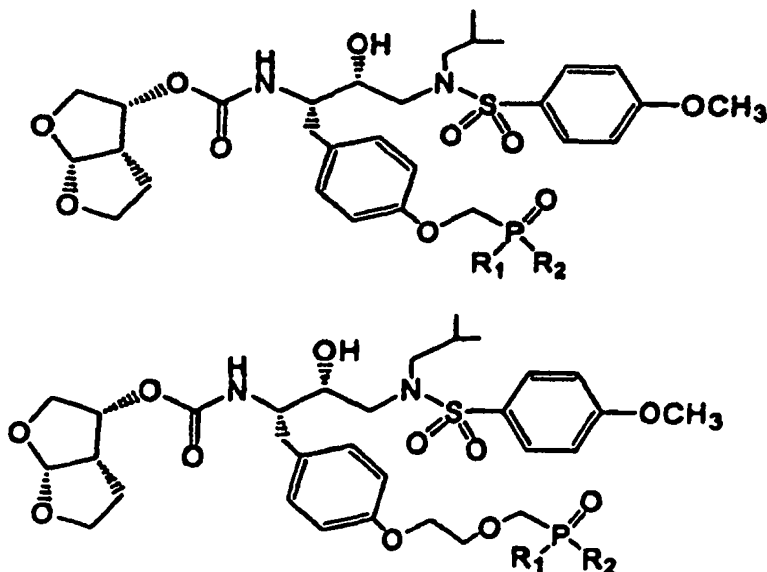
11. Un compuesto de la reivindicación 6 que tiene la fórmula:



en la que R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de -NR donde R es alquilo C_1-C_6 o un éster de aminoácido.

12. El compuesto de la reivindicación 11 en el que R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de -NMe, -Net, Gly-Et, Ala-Et, Aba-Et, Val-Et, Leu-Et, Phe-Bu, y Phe-Et.

13. Un compuesto de la reivindicación 6 que tiene la fórmula:



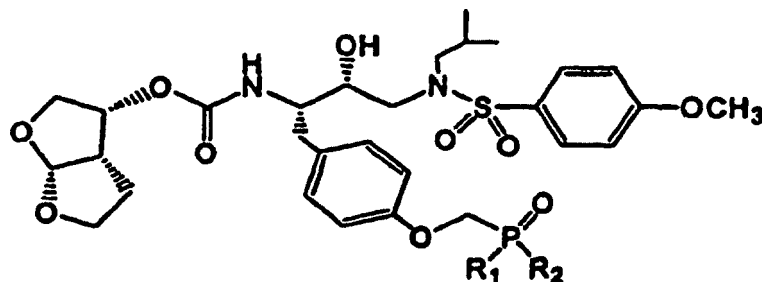
en las que R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de hidroxilo, metoxi, etoxi, trifluoroetoxi, isopropoxi, fenoxi, benciloxi, O-pivaloilmetilo, y un éster de lactato.

14. Un compuesto de la reivindicación 13 en el que R_1 es hidroxilo, metoxi, etoxi, trifluoroetoxi, isopropoxi, fenoxi, fenoxi o benciloxi sustituido; y R_2 es Glc-Et, Lac-Me, Lac-Et, Lac-Ipr, Lac-Bu, Lac-Bu, Lac-EtMor, Lac-Me, Lac-Et, Lac-Bn, Lac-OH, Hba-Et, Hba-tBu, Hba-OH, MeBut Et, o DiMePro-Me.

15. Un compuesto de la reivindicación 14 en el que el éster de lactato está en la configuración (R).

16. Un compuesto de la reivindicación 14 en el que el éster de lactato está en la configuración (S).

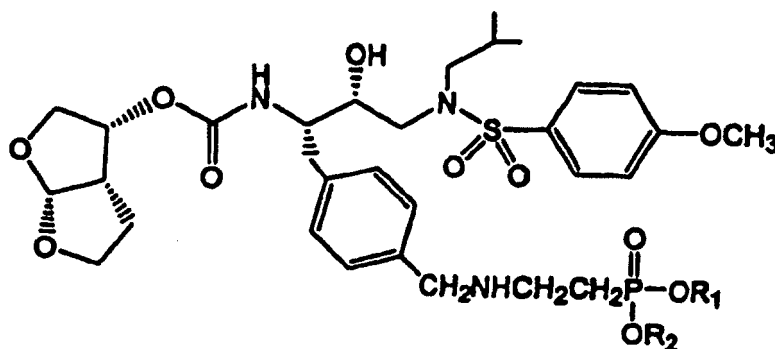
17. Un compuesto de la reivindicación 6 que tiene la fórmula:



en la que R_1 es fenoxi, benciloxi, etoxi, trifluoroetoxi, o hidroxilo; y R_2 es un éster de aminoácido.

18. El compuesto de la reivindicación 17 en el que el éster de aminoácido está seleccionado de Gly-Bu, Ala-Me, Ala-Et, Ala-iPr, (D)-Ala-iPr, Ala-Bu, Aba-Et, Aba-Bu, y Ala-OH.

19. Un compuesto de la reivindicación 6 que tiene la fórmula:

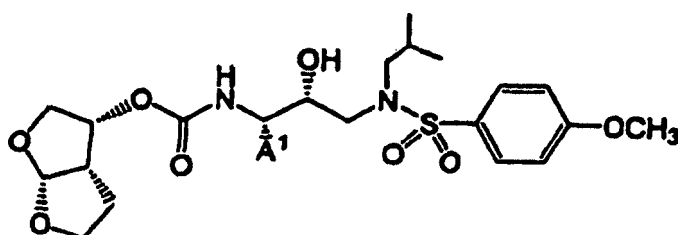


en la que R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de hidroxilo, metoxi, etoxi, trifluoroetoxi, isopropoxi, fenoxi, benciloxi, O-pivaloilmetilo, un éster de aminoácido y un éster de lactato.

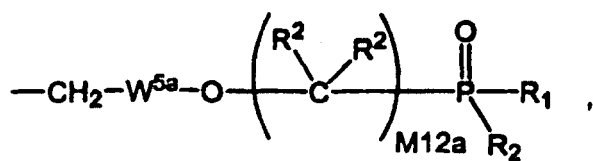
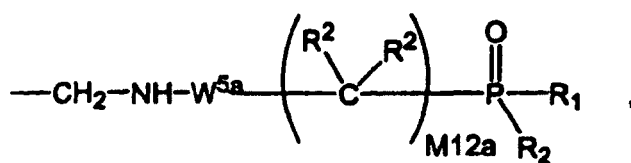
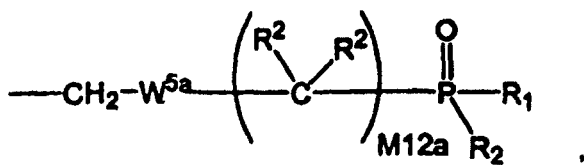
20. El compuesto de la reivindicación 19 en el que R_1 es hidroxilo, metoxi, etoxi, trifluoroetoxi, isopropoxi, fenoxi, fenoxi o benciloxi sustituido; y R_2 es un éster de lactato seleccionado de Glc-Et, Lac-Me, Lac-Et, Lac-Ipr, Lac-Bu, Lac-Bu, Lac-EtMor, Lac-Me, Lac-Et, Lac-Bn, Lac-OH, Hba-Et, Hba-tBu, Hba-OH, MeBut-Et, y DiMePro-Me.

21. El compuesto de la reivindicación 19 en el que R_1 es hidroxilo, metoxi, etoxi, trifluoroetoxi, isopropoxi, fenoxi, fenoxi o benciloxi sustituido; y R_2 es un éster de aminoácido seleccionado de Gly-Bu, Ala-Me, Ala-Et, Ala-iPr, (D)-Ala-iPr, Ala-Bu, Aba-Et, Aba-Bu, y Ala-OH.

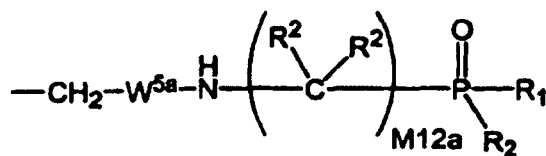
22. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



en la que A¹ se selecciona de las fórmulas

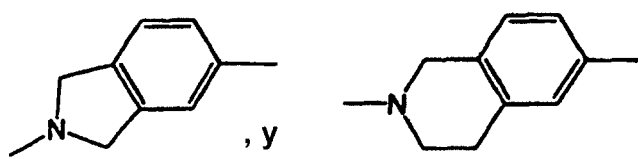


y

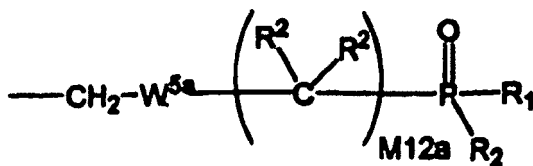


R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de hidroxilo, metoxi, etoxi, trifluoroetoxi, isopropoxi, fenoxi, benciloxi, O-pivaloilmetilo, un éster de aminoácido y un éster de lactato, y

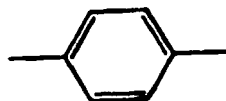
W^{5a} se selecciona de las fórmulas:



23. Un compuesto de la reivindicación 22, en el que A¹ se selecciona de

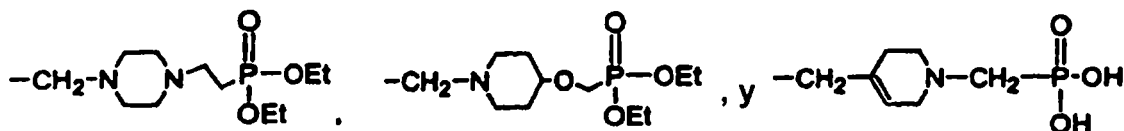


24. Un compuesto de la reivindicación 22 ó 23, en el que W^{5a} es



25. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, en el que M12a es 1, 2, 3, o 4.

26. Un compuesto de la reivindicación 22 en el que A¹ se selecciona de las fórmulas:



27. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de los síntomas o efectos de la infección por VIH.

28. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los trastornos que afectan a los leucocitos sanguíneos.

29. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmulas I a IV de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 y vehículos y excipientes convencionales y opcionalmente otros agentes terapéuticos, en el que en las fórmulas I a IV R^x y R^y no pueden ser un grupo protector.

30. La composición farmacéutica de la reivindicación 29 que comprende un segundo compuesto que tiene propiedades anti-HIV.

31. La composición farmacéutica de la reivindicación 30 en la que el segundo compuesto se selecciona a partir de un inhibidor de transcriptasa reversa nucleotídico, un inhibidor de transcriptasa reversa no nucleosídico, un inhibidor de proteasa del VIH, y un inhibidor de integrasa del VIH.