

(19)

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 315 922**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/66 (2006.01)**A61K 31/662** (2006.01)**A61K 31/675** (2006.01)**A61K 31/665** (2006.01)**A61P 31/18** (2006.01)**C07D 471/04** (2006.01)**C07D 487/04** (2006.01)**C07F 9/6561** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05804767 .1**(96) Fecha de presentación : **11.04.2005**(97) Número de publicación de la solicitud: **1742642**(97) Fecha de publicación de la solicitud: **17.01.2007**(54) Título: **Análogos de fosfonato de compuestos inhibidores de la integrasa del VIH.**(30) Prioridad: **14.04.2004 US 562678 P**(73) Titular/es: **GILEAD SCIENCES, Inc.
333 Lakeside Drive
Foster City, California 94404, US**(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2009(72) Inventor/es: **Cai, Zhenhong, R.;
Chen, Xiaowu;
Fardis, Maria;
Jabri, Salman, Y.;
Jin, Haolun;
Kim, Choung, U.;
Metobo, Samuel, E.;
Mish, Michael, R. y
Pastor, Richard, M.**(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2009(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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

DESCRIPCIÓN

Análogos de fosfonato de compuestos inhibidores de la integrasa del VIH.

5 Campo de la invención

La invención se refiere en general a compuestos de fosfonato con actividad antiviral y más específicamente con propiedades anti integrasa del VIH.

10 Antecedentes de la invención

El SIDA es un problema importante de salud pública en todo el mundo. A pesar de los éxitos sin precedentes en la terapia de infección de VIH, el SIDA continua siendo un problema importante de salud pública en todo el mundo siendo la primera causa de muerte en África y la cuarta causa de que lleva a la muerte en todo el mundo. La emergencia 15 rápida de las variantes de VIH resistentes a fármacos y los efectos graves secundarios limitan la eficacia de las terapias existentes. Aunque los fármacos que dirigen los virus de VIH están en amplio uso y han mostrado eficacia, la toxicidad y desarrollo de cepas resistentes han limitado su utilidad. Los procedimientos de VIH son de utilidad práctica en la investigación de inhibidores así como para diagnosticar la presencia de VIH.

20 La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) y enfermedad relacionada es un problema importante de salud pública en todo el mundo. El tipo 1 de retrovirus del virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1), un miembro de la familia de lentivirus de primates (De Clercq E (1994) Annals of the New York Academy of Sciences, 724: 438-456; Barre-Sinoussi F (1996) Lancet, 348: 31-35), está en general aceptado que es el agente acusal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) Tarrago *et al* FASEB Journal 1994, 8: 497-503). SIDA es el resultado de una replicación repetida de VIH-1 y una disminución en la respuesta inmune, de manera lo más prominente una disminución en el número de linfocitos CD4+. El virus maduro tiene un genoma de ARN de cadena sencilla que codifica 15 proteínas (Frankel *et al* (1998) Annual Review of Biochemistry, 67: 1-25; Katz *et al* (1994) Annual Review of Biochemistry, 63: 133-173), incluyendo tres tipos de enzimas: (i) proteasa (Prt) (von der Helm K (1996) Biological Chemistry, 377: 765-774); (ii) transcriptasa inversa (RT) (Hottiger *et al* (1996) Biological Chemistry Hoppe-Seyler, 377: 97-120), una enzima única para los retrovirus; y (iii) integrasa (Asante *et al* (1999) Advances in Virus Research 52: 351-369; Wlodawer A (1999) Advances in Virus Research 52: 335-350; Esposito *et al* (1999) Advances in Virus Research 52: 319-333). La proteasa es responsable del procesamiento de las poliproteínas precursoras virales, la RT es la enzima clave de en la replicación del genoma viral, e integrasa una proteína viral codificada, es responsable de la integración de la forma de ADN de doble cadena del genoma viral en el ADN del huésped.

35 Hasta 1995, los únicos fármacos aprobados en los Estados Unidos eran los inhibidores nucleósidos de la RT (Smith *et al* (1994) Clinical Investigator, 17: 226-243). Desde entonces, dos nuevas clases de agentes, inhibidores de la proteasa (PI) e inhibidores de la RT no nucleósidos (NNRTI), y se han aprobado más de una docena de nuevos fármacos (Johnson *et al* (2000) Advances in Internal Medicine, 45 (1-40; Porche DJ (1999) Nursing Clinics of North 40 America, 34: 95-112). Ahora existen tres clases de fármacos disponibles: (1) los inhibidores de RT nucleósidos, (2) inhibidores e la proteasa (PI), y (3) los inhibidores de la RT no nucleósidos (NNRTI).

Una etapa esencial en la infección de VIH es la integración del genoma viral en los cromosomas de la célula huésped dentro del núcleo. A diferencia de otros retrovirus, el VIH puede transportar su material genético, en la forma 45 del gran complejo de integración previa de nucleoproteína (PIC), en el núcleo a través de la envuelta nuclear intacta e infectar las células no divididas tales como macrófagos y células microgliales. Aunque varios componentes diferentes de la PIC han estado implicadas en su importación nuclear, el mecanismo de la entrada nuclear permanece no claro (Piller *et al* (2003) Current Drug Targets 4: 409-429; Debyser *et al* (2002) Antiviral Chemistry y Chemotherapy 13: 1-15). La importación nuclear de PIC de inhibición de manera específica bloquearía la infección por HIV en las 50 células que no se dividen, esta etapa importante de la replicación de VIH es de gran interés en forma de una diana de fármaco. La identificación de los compuestos que afectan de manera ambigua la replicación de VIH mediante dirección de la integrasa soporta el potencial de esta enzima viral crucial como una diana de fármaco. Se han descrito ciertos inhibidores de la integrasa de VIH que bloquean la integración en los ensayos intracelulares y muestran efectos 55 antivirales contra las células infectadas con VIH (Anthony, *et al* documento WO 02/30426; Anthony, *et al* documento WO 02/30930; Anthony, *et al* documento WO 02/30931; documento WO 02/055079 A2 A3; Zhuang, *et al* documento WO 02/36734; documento US 6395743; documento US 6245806; documento US 6271402; Fujishita, *et al* documento WO 00/039086; Uenaka *et al* documento WO 00/075122; Selnick, *et al* documento WO 99/62513; Young, *et al* documento WO 99/62520; Payne, *et al* documento WO 01/00578; Parrill, A.L. (2003) Current Medicinal Chemistry 10: 1811-1824; Gupta *et al* (2003) Current Medicinal Chemistry 10: 1779-1794; Maurin *et al* (2003) Current Medicinal Chemistry 10: 1795-1810; Jing, *et al* Biochemistry (2002) 41: 5397-5403; Pais, *et al* Jour. Med Chem. (2002) 45: 3184-94; Goldgur, *et al* Proc. Natl. Acad. Sci. ESTADOS UNIDOS (1999) 96: 13040-13043; Espeseth, *et al* Proc. Natl. Acad. Sci. ESTADOS UNIDOS (2000) 97: 11244-11249; documento WO 2004/035576; documento DE 19738005 A1; Nucleosides & Nucleotides, 18 (485), 849-851 (1999); E.Tramontana *et al.*, Proceeding of the Annuals Meeting of the American Association for Cancer Research, Philadelphia PA: AACR, Estados Unidos, Vol. 40, March 1999, página 60 19, XP 0080 55902). Para revisión, véase: Neamati (2002) Expert Opin. Ther. Patents 12 (5): 709-724; Pommier *et al* (1999) Advances in Virus Research 52: 427-458; Young (2001) Current Opinion in Drug Discovery y Development 4 (4): 402-410; Neamati *et al* (2001) "Human Immunodeficiency Virus type 1 Integrase Targeted Inhibitor Design", Antiretroviral Therapy, E. De Clercq, Ed., ASM Press, Washington, DC; Pani *et al* (2000) Current Pharm. Design 6:

569-584; Pommier *et al* (2000) Antiviral Res. 47 (3): 139-148; De Clercq E. (2002) Medicinal Research Reviews 22 (6): 531-565.

Son deseable los compuestos inhibidores de la integrasa de VIH con propiedades antivirales y farmacocinéticas mejoradas; incluyendo actividad potenciada contra el desarrollo de resistencia de VIH, biodisponibilidad oral mejorada, mayor potencia y semivida eficaz ampliada *in vivo* (Nair, V. "HIV integrase as a target for antiviral chemotherapy" Reviews in Medical Virology (2002) 12 (3): 179-193). Los estudios de la relación estructura-actividad cuantitativa de tres dimensiones y que reducen simulaciones (Buolamwini, *et al* Jour. Med. Chem. (2002) 45: 841-852) de inhibidores de la integrasa de tipo cinnamoílo restringidos de manera conformacional (Artico, *et al* Jour. Med. Chem. (1998) 41: 3948-3960) han correlacionado las interacciones de unión a hidrógeno con las diferencias de actividad inhibidora entre los compuestos.

El candidato de los estudios clínicos de la Fase II, S-1360 (Shionogi-GlaxoSmithKline Pharmaceuticals LLC) es el inhibidor de la integrasa de VIH más avanzado hasta la fecha. Los estudios de toxicidad animales se han reseñado para otros candidatos, L-731,988 y L-708,906, de Merck.

Existe una necesidad de agentes terapéuticos anti-VIH, es decir, fármacos que tienen propiedades antivirales y farmacocinéticas mejoradas con actividad potenciada contra el desarrollo de resistencia al VIH, biodisponibilidad oral mejorada, mayor potencia y semivida eficaz ampliada *in vivo*. Los nuevos inhibidores de VIH deben ser activos contra cepas mutantes de VIH, tener distintos perfiles de resistencia, menores efectos secundarios, menos programas de dosificación complicados, activos por vía oral. En particular, existe una necesidad de un régimen de dosificación menos gravoso, tal como una píldora, una al día. Aunque los fármacos que dirigen la proteasa de VIH están en amplio uso y han mostrado eficacia, de manera particular cuando se emplean en combinación, toxicidad y desarrollo de cepas resistentes han limitado su utilidad (Palella, *et al* N. Engl. J. Med. (1998) 338: 853-860; Richman, D. D. Nature (2001) 410: 995-1001).

La terapia de combinación con inhibidores de VIH han probado que son altamente eficaces en la supresión de replicación viral a niveles no cuantificables durante un período de tiempo sostenido. También, la terapia de combinación con inhibidores de la RT y proteasa han mostrado efectos sinérgicos en la supresión de la replicación de VIH. Desgraciadamente, muchos pacientes actualmente fracasan en la terapia de combinación debido al desarrollo de resistencia a los fármacos, no cumplimiento de con los regímenes de dosificación complicados, interacciones farmacocinéticas, toxicidad, t falta de potencia. Por lo tanto, existe una necesidad de Inhibidores de la integrasa de VIH que son sinérgicos en la combinación con otros inhibidores de VIH, o muestran estabilidad química en formulaciones de combinación.

La mejora de la distribución de fármacos y otros agentes para dirigir las células y tejidos han sido el foco de considerable investigación durante muchos años. Aunque se han hecho muchos intentos para desarrollar procedimientos eficaces para importar las moléculas activas biológicamente activas en las células, tanto *in vivo* como *in vitro*, ninguno ha probado que es enteramente satisfactorio. La optimización de la asociación del fármaco inhibidor con su diana intracelular, mientras se minimiza la redistribución intercelular del fármaco, por ejemplo, a células vecinas, es a menudo difícil o ineficaz.

La mayoría de los agentes administrados actualmente a un paciente por vía parenteral no están dirigidos, dando como resultado la distribución sistémica del agente a las células y tejidos del cuerpo cuando sea no necesarios, y a menudo indeseable. Esto puede dar como resultado efectos secundarios del fármaco adversos. Y a menudo limita la dosis de un fármaco (por ejemplo, agentes citotóxicos y otros fármacos anti cáncer o anti virales) que se pueden administrar. En comparación, aunque la administración oral de fármacos en general está reconocida como un procedimiento conveniente y económico de administración, la administración oral puede dar como resultado o bien (a) captación del fármaco a través de las barreras celulares y de tejidos por ejemplo, sangre/cerebro, epitelial, membrana celular, dando como resultado la distribución sistémica no deseable, o (b) residencia temporal del fármaco dentro del tracto gastrointestinal. De acuerdo con lo anterior, un objetivo importante ha sido desarrollar procedimientos para agentes de dirección específicamente a las células y tejidos. Los beneficios de tal tratamiento incluye evitar los efectos fisiológicos generales de la distribución inapropiada de tales agentes a otras células y tejidos, tales como células no infectadas. La dirección intracelular se puede lograr mediante procedimientos y composiciones, incluyendo profármacos (Krise *et al* (1996) Advanced Drug Delivery Reviews 19: 287-310), que permite la acumulación o retención de los agentes biológicamente activos dentro de las células.

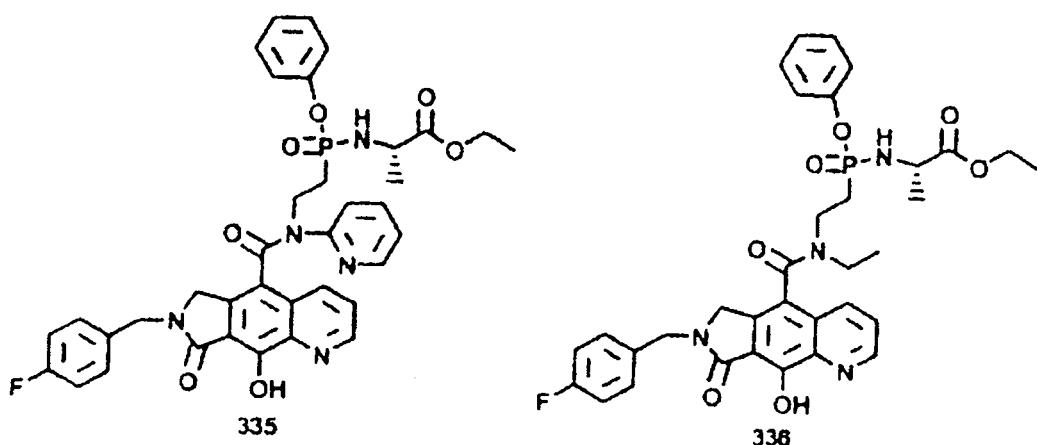
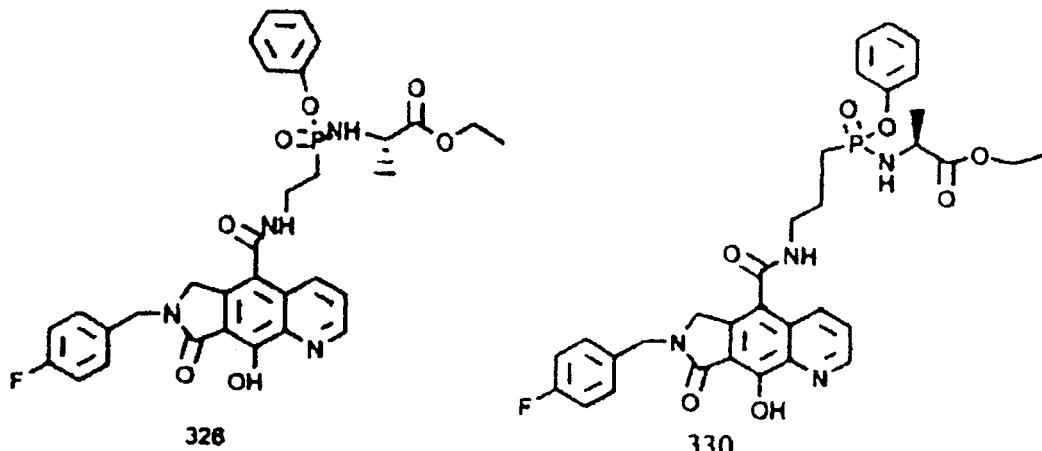
Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos novedosos con actividad de integrasa de VIH, es decir, inhibidores de la integrasa retrovirales humanos. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden inhibir integrasas retrovirales y de este modo inhiben la replicación del virus. Son útiles para tratar pacientes humanos infectados con un retrovirus humano, tal como el virus de inmunodeficiencia humana (cepas de VIH-1 o HIV-2) o virus de leucemia de células T (HTLV-I o HTLV-II) que da como resultado el síndrome de inmunodeficiencia (SIDA) y/o enfermedades relacionadas. La presente invención incluye compuestos inhibidores de la integrasa de VIH de fosfonato novedosos y análogos de fosfonato de inhibidores de la integrasa experimentales. Los compuestos de la invención opcionalmente proporcionan acumulación celular como se expone más adelante.

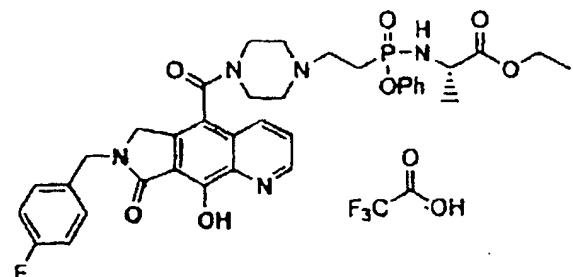
La presente invención se refiere en general a la acumulación o retención de compuestos terapéuticos dentro de las células. La invención está más particularmente relacionada a alcanzar altas concentraciones de moléculas que contienen fosfonato en células infectadas con células infectadas con VIH. La dirección intracelular se puede lograr mediante procedimientos y composiciones que permiten la acumulación o retención de agentes biológicamente activos dentro de las células. Tal dirección eficaz puede ser aplicable a una diversidad de formulaciones y procedimientos terapéuticos.

Las composiciones de la invención incluyen nuevos compuestos de la integrasa de VIH que tienen al menos un grupo fosfonato. La composición de la invención de este modo incluyen todos los inhibidores de la integrasa de VIH aprobados conocidos, y propuestos, que ya no comprenden un grupo fosfonato, con al menos un grupo fosfonato unido de manera covalente. Los Inhibidores de la integrasa de VIH experimentales incluyen los revisados en: Dayam *et al* (2003) Current Pharmaceutical Design 9: 1789-1802; De Clercq E. (2002) Biochimica et Biophysica Acta 1587 (2-3): 258-275; Nair, V. (2002) Reviews in Medical Virology 12 (3): 179-193; Neamati, N. (2002) Expert Opinion on Therapeutic Patents 12 (5): 709-724; Asante-Appiah *et al* (1997) Antiviral Res. 36: 139-156; Dubrovsky *et al* (1995) Mol. Med. 1: 217-230; Popov *et al* (1998) EMBO J. 17: 909-917; Farnet *et al* (1996) SIDA 10 (Suppl. A): S3-S 11; Hansen *et al* (1998) Genet. Eng. 20: 41-61; Bukrinsky, M. (1997) Drugs Future 22: 875-883; Neamati *et al* (2000) Adv. Pharmacol. 49: 147-163; Pommier *et al* (1999) Adv. Virus Res. 52: 427-458; Neamati *et al* (1997) Drug Discovery Today 2: 487-498; Nicklaus *et al* (1997) J. Med Chem. 40:920-929; Pommier *et al* (1997) Antivir. Chem. Chemother. 8: 483-503; Robinson J. (1998) Infect. Med. 15: 129-137; Thomas *et al* (1997) Trends Biotechnol. 15: 167-172.

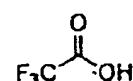
La invención incluye los siguientes Inhibidores de la integrasa de VIH



5



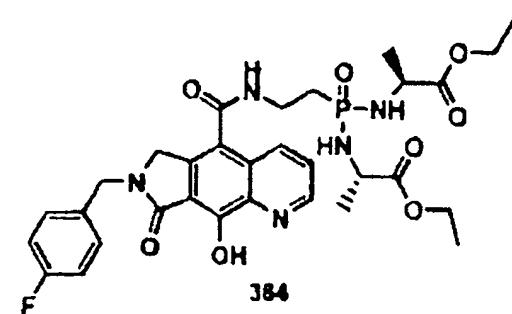
10



15

359

20

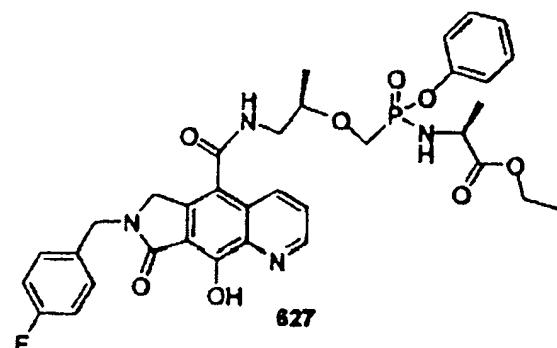


25

384

30

35

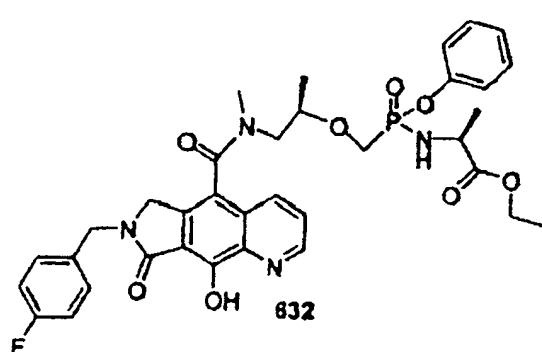


40

627

45

50



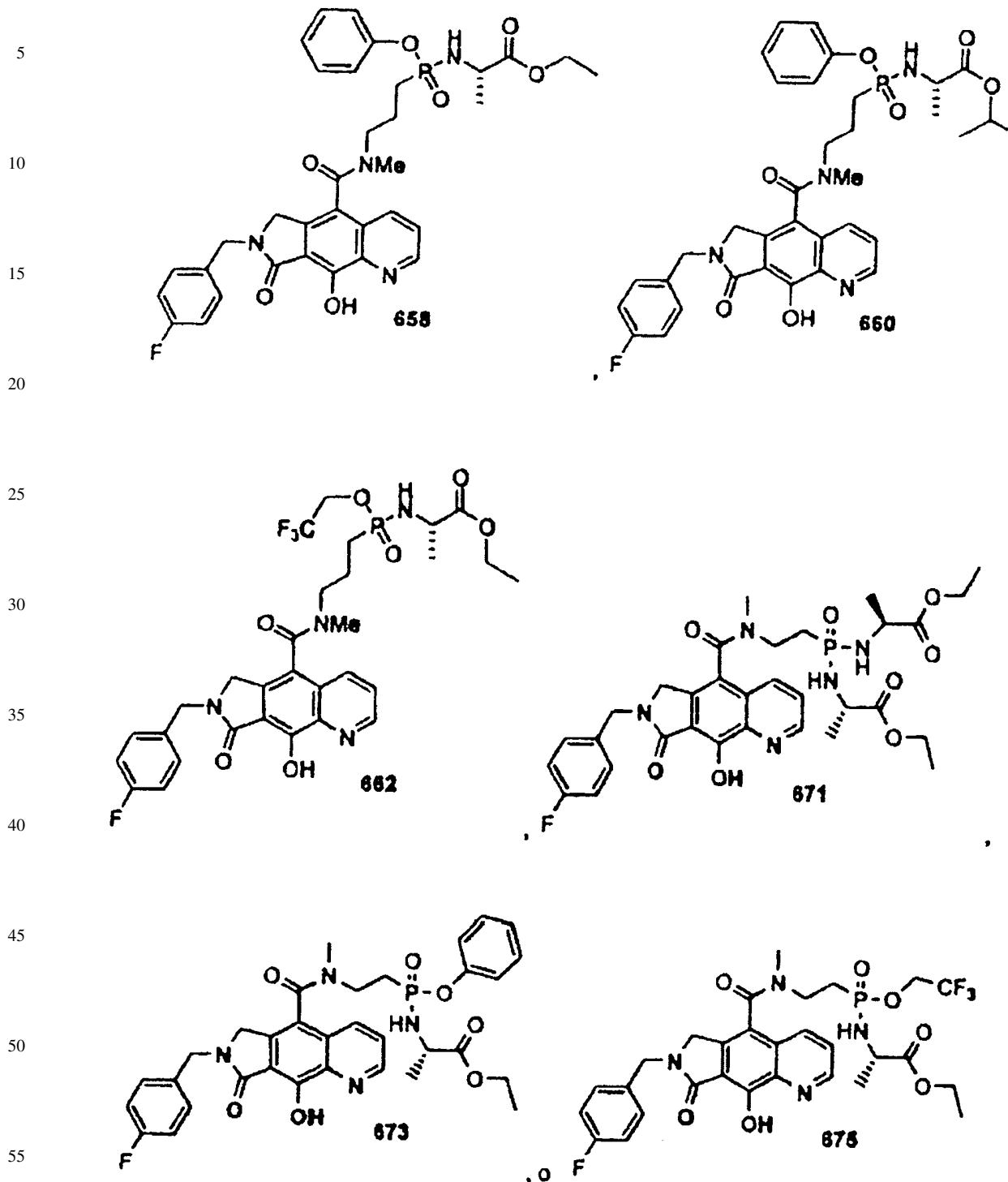
55

632

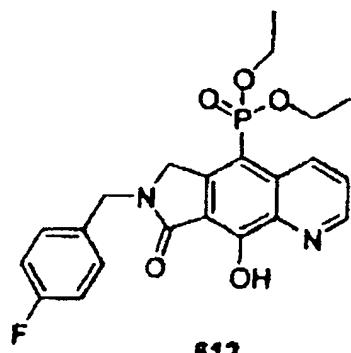
60

65

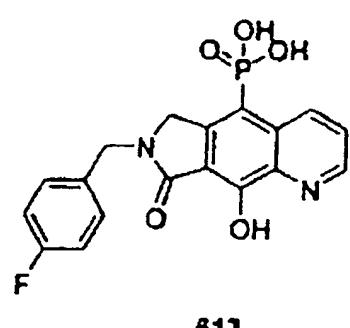
ES 2 315 922 T3



5



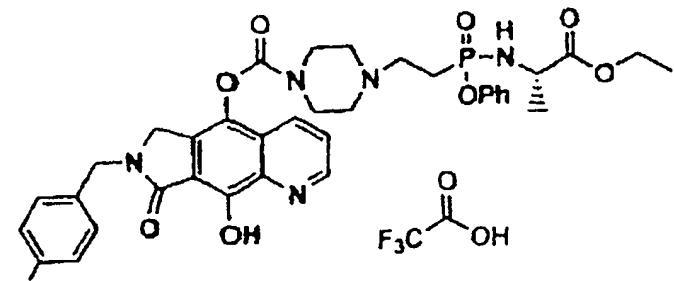
10



15

20

25



30

35

40

45

50

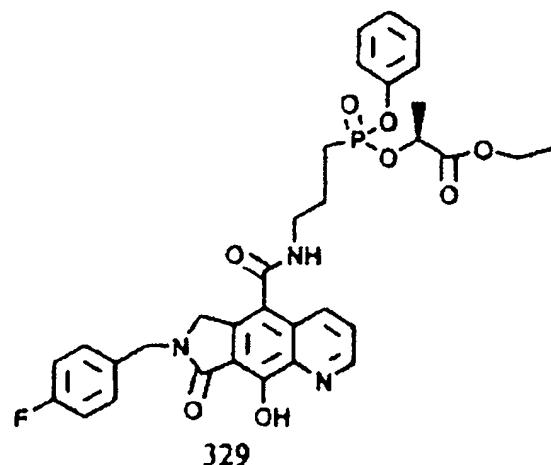
55

60

65

ES 2 315 922 T3

5



10

15

329

20

25

30

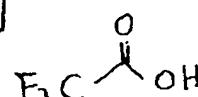
35

339

40

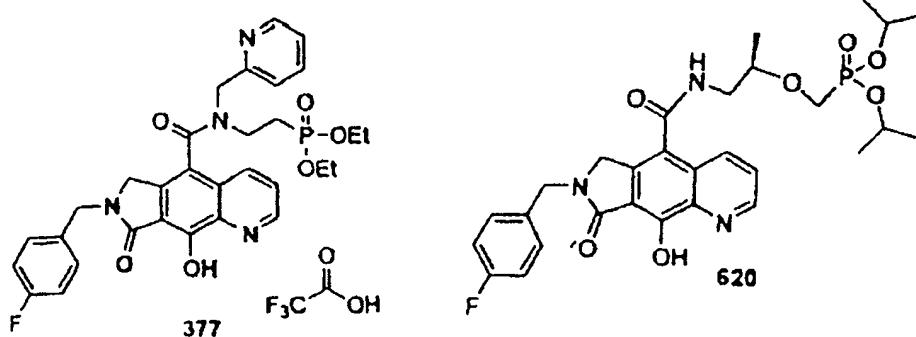
45

370



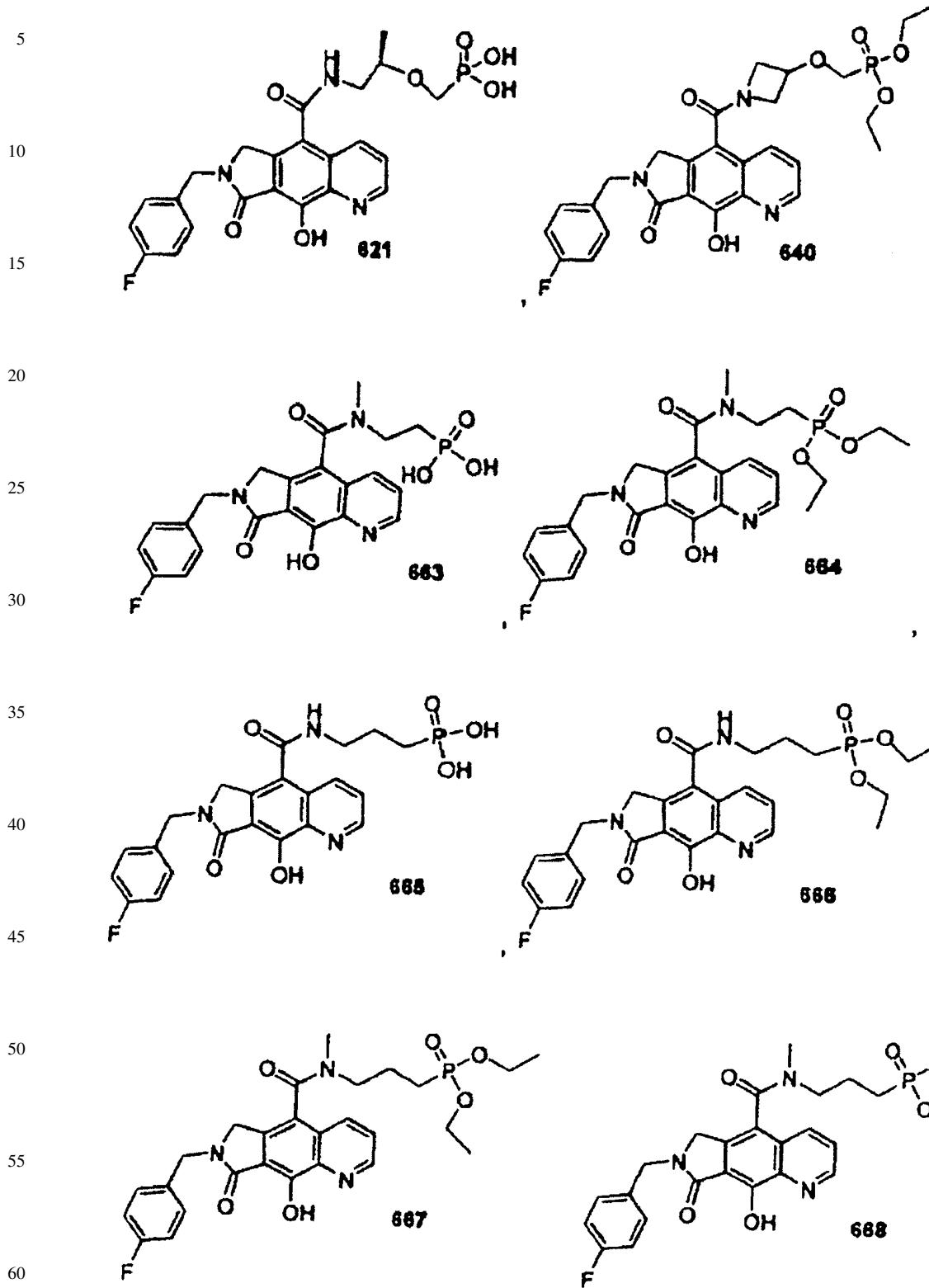
50

55



60

65



ES 2 315 922 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

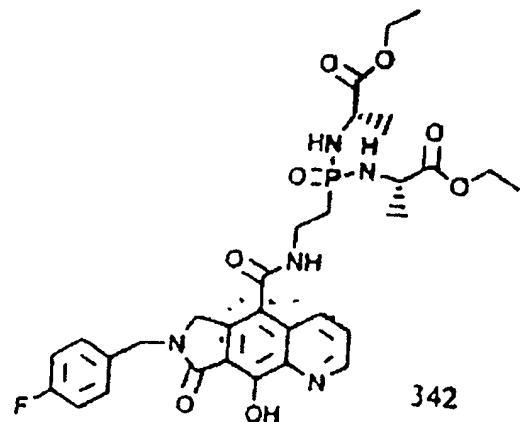
45

50

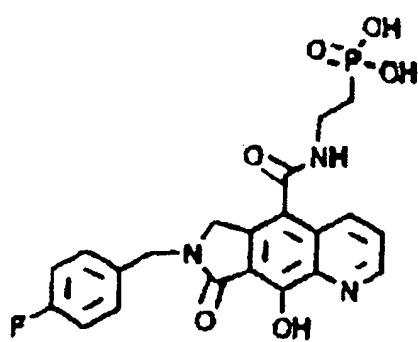
55

60

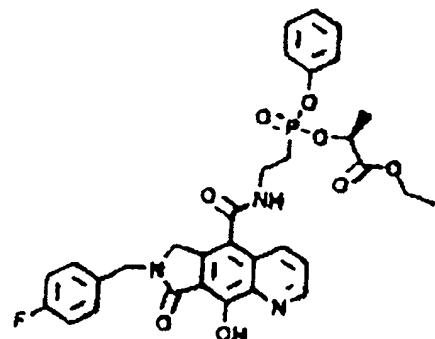
65



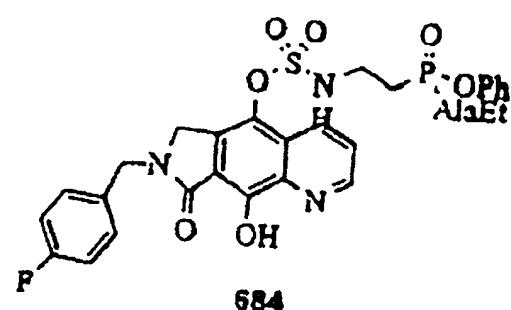
342



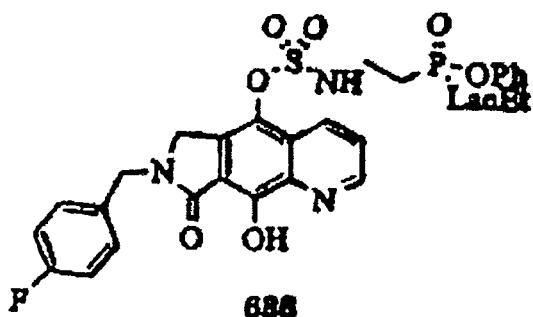
344



345



684



15 La invención incluye sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y todos los isómeros de resonancia enoles y tautómeros. Excepto cuando la estereoquímica es explícita, los compuestos de la invención incluyen todos los estereoisómeros; es decir, cada enantiómero, diastereómero, y atropisómero en forma purificada, o mezclas enriquecidas racémicas e isoméricamente.

20 La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de dichos compuestos, o a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en una formulación, es decir, en combinación con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 La invención incluye formulaciones de combinación que incluyen los compuestos de la invención, con otros ingredientes activos que tratan o previenen infecciones de VIH. Tales formulaciones de combinación puede ser una dosis baja de dos o más ingredientes activos, incluyendo al menos un compuesto de la invención.

30 El uso de los compuestos de la invención en un paciente infectado con VIH, o en una muestra sospechosa de contener VIH, anticipa todos los metabolitos de los compuestos así administrados que se producen mediante solvolisis, hidrólisis, fotolisis, o mediante acción enzimática que convierte o degrada el compuesto administrado en, por ejemplo, una forma activa, una forma incorporada, una forma escindida, o un metabolito para excreción.

35 La invención también proporciona un compuesto como se ha definido anteriormente para uso con la terapia médica, así como el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento útil para (1) el tratamiento de SIDA o ARC (complejo relacionado con SIDA); o (2) la profilaxis de la infección mediante VIH.

Otros aspectos de la invención son composiciones de los compuestos de la invención, así como procedimientos de formulación las composiciones.

40 Descripción detallada de las realizaciones ejemplares

Ahora se hará referencia en detalle a ciertas realizaciones de la invención, ejemplos de los cuales se ilustran en las estructuras y fórmulas acompañantes.

45 Definiciones

Salvo que se establezca de otra manera, los siguientes términos y frases como se usan en el presente documento se pretende que tengan los siguientes significados.

50 Cuando se usan nombres comerciales en el presente documento, los solicitantes pretenden incluir de manera independiente el producto de nombre comercial y el(s) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) del producto de nombre comercial.

55 Los términos "fosfonato" y "grupo fosfonato" significan un grupo o resto funcional dentro de una molécula que comprende al menos un enlace fósforo-carbono, y al menos un doble enlace fósforo-oxígeno. El átomo de fósforo además está sustituido con sustituyentes de oxígeno, azufre, o nitrógeno. Estos sustituyentes pueden ser parte de un resto profármaco: Como se define en el presente documento, "fosfonato" y "grupo fosfonato" incluyen restos con ácido fosfónico, monoéster fosfónico, diéster forfónico, fosfonamidato, y grupos funcionales fosfontioato.

60 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 fármaco, es decir, ingrediente activo, como un resultado de reacción(es) química(s) espontánea(s), reacción(es) química(s) catalizada(s) por enzima, fotolisis, y/o reacción(es) química(s) metabólica(s). Un profármaco de este modo un análogo modificado de manera covalente o forma latente de un compuesto terapéuticamente activo. Para una revisión de profármacos de fósforo, véase: Krise *et al* (1996) Advanced Drug Delivery Reviews 19: 287-310.

"Profármaco farmacéuticamente aceptable" se refiere a un compuesto que se metaboliza en el huésped, por ejemplo hidrolizado u oxidado, mediante o bien acción enzimática o mediante solvolisis general de ácido o base, para

formar un ingrediente activo. Los ejemplos típicos de profármacos de los compuestos de la invención tienen grupos protectores biológicamente hábiles sobre un resto funcional del compuesto. Los profármacos incluyen compuestos que se pueden oxidar, reducir, aminar, deaminar, esterificar, desesterificar, alquilar, desalquilar, acilar, desacilar, fosforilar, desfosforilar, fotolizar, hidrolizar, otro cambio o conversión de grupo funcional que implica la formación o rotura de los enlaces químicos sobre el profármaco.

“Resto profármaco” significa un grupo funcional libre que se separa del compuesto inhibidor activo durante metabolismo, sistemáticamente, dentro de una célula, mediante hidrólisis, escisión enzimática, o mediante algún otro procedimiento (Bundgaard, Hans, “Design and Application of Profármacos” en *Textbook of Drug Design and Development* (1991), P. Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, p. 113-191). Las enzimas que son capaces de mecanismos de activación enzimática mechanism with the compuestos de profármaco de fosfonato de la invención incluyen, pero no se limitan a, amidas, esterasas, enzimas microbianas, fosfolipasas, colinesterasas, y fosfases. Restos profármaco pueden servir para potenciar la solubilidad, absorción y lipofilicidad para optimizar la distribución de fármaco, biodisponibilidad y eficacia.

Los restos de profármaco ejemplares incluyen los aciloximetil ésteres hidrolíticamente sensibles o lábiles $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ y aciloximetil carbonatos $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^9$ donde R^9 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ aryl o arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ sustituido. El aciloxialquil éster se usó primero como una estrategia de profármaco para ácidos carboxílicos y después aplicarse a fosfatos y fosfonatos por Farquhar *et al* (1983) *J. Pharm. Sci.* 72: 324; también las Patentes de Estados Unidos números 4816570, 4968788, 5663159 y 5792756. En ciertos compuestos de la invención, un resto de profármaco es parte de un grupo fosfonato. Posteriormente, el aciloxialquill éster se usó para distribuir los ácidos fosfónicos a través de las membranas celulares y para potenciar la biodisponibilidad oral. Una variante cercana del aciloxialquill éster, el alcoxicarboniloxialquil éster (carbonato), puede también potenciar la biodisponibilidad oral como un resto de profármaco en los compuestos de las combinaciones de la invención. Un aciloximetil éster es pivaloiloximetoxi, (POM) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Los restos de profármaco aciloximetil carbonato son pivaloiloximetilcarbonato (POC) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ y (pivoxil) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$.

El grupo fosfonato puede ser un resto de profármaco de fosfonato. El resto de profármaco puede ser sensible a hidrólisis, tal como, pero sin limitación a un pivaloiloximetil carbonato (POC) o grupo POM. Como alternativa, el resto de profármaco puede ser sensible a escisión potenciada enzimática, tal como un lactato éster o un grupo fosfonamidato-éster.

Los Aril ésteres de grupos de fósforo, especialmente fenil ésteres, se reseña que potencian la biodisponibilidad oral (De-Lambert *et al* (1994) *J. Med. Chem.* 37: 498). Los fenil ésteres que contienen un éster carboxílico orto al fosfato también se han descrito (Khamnei and Torrence, (1996) *J. Med Chem.* 39: 4109-4115). Los bencil ésteres se reseña que generan el ácido fosfórico 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 fenol alquilado pueden generar el compuesto fenólico mediante la acción de enzimas, por ejemplo, esterasas, oxidasa, etc., que a su vez se somete a escisión en el enlace bencílico C-O para generar el ácido fosfórico y el intermedio quinona metida. Los ejemplos de esta clase de profármacos se describen por Mitchell *et al* (1992) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 2345; Brook *et al* WO 91/19721. No obstante se han descrito otros profármacos bencílicos que contienen un éster carboxílico que contiene un grupo unido al metileno bencílico (Glazier *et al* documento WO 91/19721). Los profármacos que contienen tio reseña que son útiles para la distribución intracelular de fármacos fosfonato. Estos proésteres contienen un grupo etiltio en el que el grupo tiol está o bien esterificado con un grupo acrilo o combinado con otro grupo tiol para formar un disulfuro. Desesterificación o reducción del disulfuro genera el intermedio tio libre que posteriormente se descompone en el ácido fosfórico y episulfuro (Puech *et al* (1993) *Antiviral Res.*, 22: 155-174; Benzaria *et al* (1996) *J. Med Chem.* 39: 4958). Los fosfonato ésteres cíclicos se han descrito como profármacos de compuestos que contienen fósforo (Eron *et al*, Patente de Estados Unidos Nº 6312662).

“Grupo protector” se refiere a un resto de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto como conjunto. La estructura química de un grupo protector varía ampliamente. Una función de un grupo protector es servir como intermedios en la síntesis de la sustancia fármaco precursora. Los protectores de grupos químicos y estrategias de protección/desprotecció se conocen bien en la técnica. Véase: “Protective Groups in Organic Chemistry”, Theodora W. Greene (John Wiley y Sons, Inc., New York, 1991). Los grupos protectores a menudo se utilizan para enmascarar la reactividad e ciertos grupos funcionales, para ayudar a la eficacia de reacciones químicas deseables, por ejemplo, enmascaramiento y rotura de los enlaces químicos de una manera ordenada y planeada. La protección de grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, tales como la polaridad, lipofilicidad (hidrofobicidad), y otras propiedades que se pueden medir mediante herramientas analíticas comunes. Los intermedios protegidos químicamente pueden ellos mismos 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 un pase a través de membranas celulares y resistencia a degradación o secuestro enzimático. En este papal, los compuestos protegidos con los efectos terapéuticos se pueden denominar profármacos. Otra función de un grupo protector es convertir el fármaco precursor en un profármaco, mediante lo cual el fármaco precursor se libera tras la conversión del profármaco *in vivo*. Debido a que los profármacos activos se pueden absorber más eficazmente que el fármaco precursor, los profármacos pueden poseer mayor potencia *in vivo* que el fármaco precursor. Los grupos protectores se eliminan o bien *in vitro*, en el caso de intermedios químicos, o *in vivo*, en el caso de profármacos. Con

ES 2 315 922 T3

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.

5 Cualquier referencia a los compuestos de la invención también incluye una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los ejemplos of sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales derivadas de una base apropiada, tal como un metal alcalino (por ejemplo, sodio), un alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y NX_4^+ (en la que X es alquilo C₁-C₄). Las sales fisiológicamente aceptables de un átomo de hidrógeno o un grupo amino incluyen las sales de ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácidos acético, benzoico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malónico, málico, isetiónico, lactobiónico y succínico; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico; ácidos inorgánicos, tales como ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxi incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tal como Na⁺ y NX₄ (en donde X se selecciona independientemente entre H un grupo alquilo C₁-C₄).

10 15 Para uso terapéutico, las sales de los ingredientes activos de los compuestos de la invención serán fisiológicamente aceptables, es decir, serán sales derivadas de de un ácido o base fisiológicamente aceptable. Sin embargo, también se pueden usar sales de ácidos o bases que no son fisiológicamente aceptables, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto fisiológicamente aceptable. Todas las, ya sean derivadas o no forman un ácido o base fisiológicamente aceptable, están dentro del ámbito de la presente invención.

Dirección intracelular

20 25 Los derivados de fosfonato de la invención se pueden escindir *in vivo* en las fases después de que hayan alcanzado el sitio de acción deseado, es decir, dentro de una célula. Un mecanismo de acción dentro de una célula supone una primera escisión, por ejemplo, mediante esterasa, para proporcionar un intermedio de “encerramiento” cargado negativamente. De esta manera la escisión de un agrupamiento de éster terminal proporciona un intermedio no estable que libera un intermedio “encerrado” cargado negativamente.

30 35 Despues pasar al interior de una célula, la escisión o modificación enzimática intracelular del compuesto de profármaco de fosfonato puede dar como resultado una acumulación intracelular del compuesto escindido o modificado mediante un mecanismo de “captura”. El compuesto modificado o escindido puede estar “encerrado” en la célula mediante un cambio significativo en carga, polaridad, u otro cambio en la propiedad física que disminuye la velocidad a la que se el compuesto escindido o modificado puede salir de la célula, con relación a la entra como profármaco de fosfonato. Otros mecanismos mediante los que un efecto terapéutico se logran pueden ser operativos también. Las enzimas que son capaces de un mecanismo de activación enzimática con los compuestos de profármaco de fosfonato de la invención incluyen, pero no se limitan a, amidasas, esterasas, enzimas microbianas, fosfolipasas, colinesterasas, y fosfatases.

40 45 En los casos seleccionados en los que el fármaco es del tipo nucleósido, tal como es el caso de zidovudina y numerosos otros agentes antirretrovirales, se sabe que el fármaco se activa *in vivo* mediante fosforilación. Tal activación se puede producir en el sistema presente mediante conversión enzimática del intermedio “encerrado” con fosfoquinasa al difosfato de fosfonato y/o mediante fosforilación del propio fármaco después de su liberación a partir del intermedio “encerrado” como se ha descrito anteriormente. En cualquier caso, el fármaco de tipo nucleósido original estará unido, mediante los derivados de de esta invención, a las especies fosforiladas activas.

Realización de acumulación celular

50 55 Otra realización de la invención se dirige hacia compuestos capaces de acumularse en PBMC humanas (células mononucleares de sangre periférica). PBMC se refiere a las células sanguíneas que tienen linfocitos y monocitos redondos. Fisiológicamente, las PBMC con componentes críticos del mecanismo contra la infección. PBMC se pueden aislar a partir de sangre entera heparinizada de donantes sanos normales o células mononucleares de cultivo, mediante centrifugación en gradiente de densidad convencional y recogida de la interfase, lavado (por ejemplo, solución salina tamponada con fosfato) y almacenamiento en un medio de congelación. Las PBMC se pueden cultivar en placas de pocillos múltiples. En los diversos momentos de tiempo, el sobrenadante se puede o bien eliminar para la valoración, o las células se pueden recoger y analizar (Smith R. *et al* (2003) Blood 102 (7): 2532-2540).

60 Opcionalmente, los compuestos de esta realización demuestran una mejora de la semivida intracelular de los compuestos o metabolitos intracelulares de los compuestos en las PBMC humanas cuando se comparan con un análogo del compuesto que no tiene el fosfonato o profármaco de fosfonato. Típicamente, la semivida se mejora mediante al menos de aproximadamente 50%, más típicamente al menos en el intervalo 50-100%, todavía más típicamente al menos aproximadamente 100%, más típicamente todavía mayor que aproximadamente 100%.

65 En otra realización, la semivida intracelular de un metabolito del compuesto en las PBMC humana está mejorada cuando se compara con un análogo del compuesto que no tiene el fosfonato o profármaco de fosfonato. En tales realizaciones, el metabolito se puede generar de manera intracelular, por ejemplo, generado dentro de PBMC humanas. El metabolito puede ser un producto de la escisión de un profármaco de fosfonato dentro de las PBMC humanas. El profármaco de fosfonato se puede escindir para formar un metabolito que tenga al menos una carga negativa a pH

ES 2 315 922 T3

fisiológico. El profármaco de fosfonato se puede escindir de manera enzimática dentro de las PBMC humanas para formar un fosfonato que tiene al menos un átomo de hidrógeno de la forma P-OH.

Estereoisómeros

5 Los compuestos de la invención pueden tener centros quirales, por ejemplo, átomos de carbono, azufre, o fósforo quirales. De este modo los compuestos de la invención incluyen mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, que incluyen enantiómeros, diastereómeros, y atropoisómeros. Además, los compuestos de la invención incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o todos los átomos quirales asimétricos. En otras palabras, los centros 10 quirales evidentes a partir de los dibujos se proporcionan como las mezclas de isómeros o racémicas quirales. Tanto las mezclas racémicas como diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales aislados o sintetizados, sustancialmente libres de sus parejas enantioméricas o diastereoméricas, están dentro de ámbito de la invención. Las mezclas racémicas se separan en sus isómeros puros individuales, sustancialmente ópticamente puros mediante técnicas bien 15 conocidas tales como, por ejemplo, la separación de las sales diastereómeras formadas con auxiliares ópticamente activos, por ejemplo, ácidos o bases seguido de la conversión de nuevo en las sustancias ópticamente activas. En la mayoría de los casos el isómero óptico deseado se sintetiza mediante reacciones estereoespecíficas, comenzando con el estereoisómero apropiado del material de partida deseado.

20 Los compuestos de la invención también pueden existir en forma de isómeros tautómeros en ciertos casos. Aunque solamente se puede mostrar una estructura de resonancia deslocalizada, todas estas formas se contemplan dentro 25 del ámbito de la invención. Por ejemplo, pueden existir tautómeros eno-amina para los sistemas purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina, y tetrazol y todas sus posibles formas tautómeras están dentro del ámbito de la invención.

Sales e Hidratos

25 Las composiciones de esta invención opcionalmente comprenden las sales de los compuestos en el presente documento, especialmente las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables que contienen, por ejemplo, Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{+2} y Mg^{+2} . Tales sales pueden incluir los derivados mediante combinación de los cationes apropiados tales como 30 iones de metales alcalinos o alcalinotérreos o iones amonio y amino cuaternarios con un resto aniónico de ácido, típicamente un ácido carboxílico. Se prefieren las sales monovalentes si se desea una sal soluble en agua.

Las sales metálicas típicamente se preparan haciendo reaccionar el hidróxido de metal con un compuesto de esta invención. Los ejemplos de sales metálicas que se preparan de esta manera son sales que contienen Li^+ , Na^+ , y K^+ . Una sal menos metálica se puede precipitar a partir de la solución de una o más sal soluble mediante la adición de 35 un compuesto metálico adecuado. Además, se pueden formar sales a partir de la adición de ácido de ciertos ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, HCl , HBr , H_2SO_4 , H_3PO_4 o ácidos orgánicos sulfónicos, a centros básicos, típicamente aminas, o a grupos ácidos. Finalmente, se ha de entender que las composiciones en el presente documento comprenden compuestos de la invención en su forma no ionizada, así como iones anfóteros, y las combinaciones con 40 cantidades estequiométricas de agua como en hidratos.

40 También se incluyen dentro del ámbito de esta invención las sales de los compuestos parentales con uno o más aminoácidos. Cualquier de los aminoácidos descritos anteriormente son adecuados, especialmente los aminoácidos naturales encontrados como componentes de proteínas, aunque el aminoácido típicamente es uno que lleva una cadena lateral con un grupo ácido o básico, por ejemplo, lisina, arginina o ácido glutámico, o un grupo neutro tales como 45 glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina, o leucina.

Procedimientos de integración de la integrasa de VIH

Otro aspecto de la invención se refiere a procedimientos de inhibición de la actividad de la integrasa de VIH que 50 comprende la etapa de tratamiento de una muestra sospechosa de contener VIH con una composición de la invención.

Las composiciones de la invención pueden actuar como inhibidores de la integrasa de VIH como intermedios para tales inhibidores o que tienen otras utilidades como se describe más adelante. Los inhibidores se unirán a localizaciones sobre la superficie o en una cavidad de la Integrasa de VIH. Las composiciones que se unen a la Integrasa de VIH. 55 Pueden unirse con grados variables de reversibilidad. Los compuestos que se unen sustancial e irreversiblemente son candidatos ideales para uso en este procedimiento de la invención. Una vez etiquetadas, las composiciones que se unen de manera sustancial e irreversible son útiles como sondas para la detección de la integrasa de VIH. De acuerdo con lo anterior, la invención se refiere a procedimientos de detección de Integrasa de VIH en una muestra sospechosa de contener la integrasa de VIH que comprende las etapas de tratar una muestra sospechosa de contener la Integrasa de VIH con una composición que comprende un compuesto de la invención unido a una etiqueta; y observar el efecto 60 de la muestra sobre la actividad de la etiqueta. Las etiquetas adecuadas se conocen bien en el campo de diagnóstico e incluyen radicales libres estables, fluoróforos, radioisótopos, enzimas, grupos quimioluminiscentes y cromógenos. Los compuestos en el presente documento se marcan de una manera convencional usando grupos funcionales tales como hidroxilo o amino.

65 Dentro del contexto de la invención, las muestras sospechosas de contener la Integrasa de VIH incluyen materiales naturales o fabricados por el hombre tales como organismos vivos; cultivos de tejido o de células; muestras biológicas tales como muestras de material biológico (sangre, suero, orino, fluido cefalorraquídeo, lágrimas, esputo, saliva,

ES 2 315 922 T3

muestras de tejido, y similares); muestras de laboratorio; alimento, agua, o muestras de aire; muestras de producto biológico tales como extractos de células, particularmente células recombinantes que sintetizan una glicoproteína deseada; y similares. Típicamente la muestra será sospechosa de contener un organismo que produce la integrasa de VIH, frecuentemente un organismo patógeno tal como VIH. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio 5 que incluye agua y mezclas de disolvente/agua. Las muestras incluyen organismos vivos tales como seres humanos, y materiales fabricados por el hombre tales como cultivos de células.

La etapa de tratamiento de la invención comprende la adición de las composiciones de la invención a la muestra o comprende la adición de un precursor de la composición a la muestra. La etapa de adición comprende cualquier 10 procedimiento de administración como se ha descrito anteriormente.

Si se desea, la actividad de la integrasa de VIH después de la aplicación de la composición se puede observar mediante cualquier procedimiento que incluyen procedimientos directos o indirectos que detectan la actividad de la integrasa de VIH. Los procedimientos cuantitativos, cualitativos, y semicuantitativos de determinación de la actividad 15 de la Integrasa de VIH están todos contemplados. Típicamente se aplica uno de los procedimientos de selección descritos anteriormente, sin embargo, también se puede aplicar cualquier otro procedimiento tal como observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo.

Los organismos que contienen la Integrasa de VIH incluyen el virus de VIH. Los compuestos de esta invención 20 son útiles en el tratamiento o profilaxis de las infecciones por VIH en animales o ser humano.

Sin embargo, en la selección de los compuestos capaces de inhibir los virus de inmunodeficiencia humana, se debe tener en cuenta que los resultados de los ensayos de enzimas no pueden estar correlacionados con los ensayos de 25 cultivos de células. De este modo, un ensayo basado en células debe ser una herramienta de selección principal.

25 *Selecciones de los Inhibidores de la integrasa de VIH*

Las composiciones de la invención se seleccionan para evaluar la actividad inhibidora contra la Integrasa de VIH mediante cualquiera de las técnicas convencionales para evaluar la actividad enzimática. Dentro del contexto de la 30 invención, típicamente las composiciones se seleccionan primero para la inhibición de la Integrasa de VIH *in vitro* y las composiciones que muestran actividad inhibidora se seleccionan después para evaluar la actividad *in vivo*. Las composiciones que tienen un valor de K_i *in vitro* (constantes inhibidoras) de menos de aproximadamente 5×10^{-6} M, típicamente menos de aproximadamente 1×10^{-7} M y preferiblemente menos de aproximadamente 5×10^{-8} M se prefieren para uso *in vivo*.

35 Las selecciones útiles *in vitro* se han descrito en detalle no se elaborarán aquí. Sin embargo, los ejemplos describen ensayos adecuados *in vitro*.

40 *Formulaciones farmacéuticas*

Los compuestos de esta invención se formulan con vehículos y excipientes convencionales, que se seleccionarán de acuerdo con la práctica ordinaria. Los comprimidos contendrán excipientes, deslizantes, cargas, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril, y cuando se pretende para la distribución una administración 45 diferente de la oral en general será isotónica. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes tales como los establecidos en *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones varía entre aproximadamente 3 y aproximadamente 11, pero de manera ordinaria aproximadamente 7 a 10.

50 Aunque es posible que los ingredientes activos se administren solos puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones, tanto para uso veterinario como humano, de la invención comprende al menos un ingrediente activo, como se ha definido anteriormente, conjuntamente con uno o más vehículos aceptables, por esto y opcionalmente otros agentes terapéuticos. El(las) vehículo(s) debe(n) ser "aceptable(s)" en el sentido de 55 ser compatible(s) con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuo(s) que son compatibles al receptor de los mismos.

Las formulaciones incluyen los adecuados para las vías de administración anteriores. Las formulaciones se pueden convenientemente presentar en forma de dosificación unitaria y se puede preparar mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia. Las técnicas y formulaciones en general se encuentran en 60 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tales procedimientos incluyen la etapa de poner en asociación el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general las formulaciones se preparan mediante la puesta en asociación de manera uniforme e íntima del ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finalmente divididos o ambos, y después, si es necesario, conformar el producto.

65 Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sellos, o comprimidos contenido cada una cantidad predeterminada del ingrediente activo; en forma de polvo o gránulos; en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso;

ES 2 315 922 T3

o en forma de una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en líquido. El ingrediente activo también se puede administrar en forma de bolo, elactuario o pasta.

Un comprimido se fabrica mediante compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos se pueden preparar mediante compresión en una máquina adecuada del ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente tensioactivo o de dispersión. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar mediante moldeado en una máquina adecuada de una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos se pueden opcionalmente revestir o rayar y opcionalmente se formulan de manera que se proporcione una liberación lenta o controlada del ingrediente activo desde ellos.

Para las infecciones del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como un ungüento o crema por vía tópica que contiene el(s) ingrediente(s) activo(s) en una cantidad de, por ejemplo, 0,075 a 20% p/p (incluyendo ingrediente(s) activo(s) en un intervalo entre 0,1% y 20% en incrementos de 0,1% p/p tal como 0,6% p/p, 0,7% p/p, etc.), preferiblemente 0,2 a 15% p/p y lo más preferiblemente 0,5 a 10% p/p. Cuando se formula en un ungüento, los ingredientes activos se pueden emplear con una base de ungüento parafínica o miscible en agua. Como alternativa, los ingredientes activos se pueden formular en una crema con una base de crema de aceite en agua.

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

La fase oleosa de las emulsiones de esta invención se puede constituir a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender solamente un emulsionante (conocido de otra manera como emulgente), deseablemente comprende una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo conjuntamente con un emulsionante lipófilo que actúa como un estabilizante. También se prefiere incluir tanto una grasa como un aceite. Conjuntamente, el(s) emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) completan la llamada cera emulsionante, y la cera conjuntamente con el aceite y grasa completan la llamada base de ungüento emulsionante que forma la fase dispersada en aceite de las formulaciones en crema.

Los emulgentes y estabilizantes de emulsión adecuados para uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, gliceril mono-estearato y laurel sulfato sódico.

La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas. La crema debe preferiblemente ser un producto no graso, que no tiña y lavable con consistencia adecuada para evitar la fuga de los tubos u otros contenedores. Se pueden usar los alquil ésteres mono o dibásicos lineales o ramificados tales como di-isoadipato, isocetyl estearato, propilen glicol diéster de ácidos grasos de coco, isopropil miristato, decil oleato, isopropil palmitato, butil estearato, 2-etilexhil palmitato o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocidos como Crodamol CAP, siendo los tres últimos los ésteres preferidos. Éstos se pueden solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, se usan lípidos de alto punto de fusión tal como parafina blanda 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 conjuntamente con uno o más vehículos o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el procedimiento de administración propuesto. Cuando se usa para uso oral por ejemplo, se pueden preparar comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas blandas o duras, jarabes o elixires. Las composiciones propuestas para uso oral se pueden preparar según cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de las composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo constituido por agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, y agentes conservantes con el fin de proporcionar una preparación palatable. Son aceptables los comprimidos que contienen el ingrediente activo en mezcla con excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico o carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y de disgregación, tales como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglomerantes, tales como almidón, gelatina y goma arábica, y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar recubiertos o se pueden recubrir mediante técnicas conocidas incluyendo micoencapsulación para retardar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solos o con una cera.

ES 2 315 922 T3

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar en forma de cápsulas duras de gelatina en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o en forma de cápsulas blandas de gelatina en las que el ingrediente se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de parafina, aceite de oliva.

5 Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos agentes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; y agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátilo de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquíleno con un ácido graso, (por ejemplo estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietilenado). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

10 15 Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y los agentes aromatizantes se pueden añadir para proporcionar una preparación oral palatable. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

20 25 Los polvos y los gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en una mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. Los excipientes adicionales, por ejemplo los agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes, pueden también estar presentes.

30 35 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar presentes en forma de emulsiones aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de maní, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o las mezclas de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma arábiga y goma tragacanto, fosfátidos de origen natural, tales como semilla de soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán, y los productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de sorbitán polioxietilenado. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y aromatizantes. Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante, un agente aromatizante y colorante.

40 45 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable por vía parenteral, tal como una solución en 1,3-butanodiol o prepararse en forma de un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites estériles estables se emplean convencionalmente como un medio de disolvente o de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite estable suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico se pueden usar del mismo modo en la preparación de inyectables.

50 55 60 La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el material vehículo para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación con el tiempo propuesta para la administración oral a seres humanos pueden contener aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo combinado con una cantidad apropiada conveniente de material : vehículo que puede variar entre aproximadamente 5 y aproximadamente 95% de las composiciones totales (peso : peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades que se pueden medir fácilmente para la administración. Por ejemplo, se puede producir una solución acuosa propuesta para infusión intravenosa puede contener entre aproximadamente 3 y aproximadamente 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución con el fin de que la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/hr.

65 Las formulaciones adecuadas para administración tópica al ojo también incluyen gotas de ojos en las que los ingredientes activos se disuelven o suspenden en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el ingrediente activo. Para la enfermedad periodontal, una formulación moduladora de la TRAP se puede aplicar tópicamente a la encía o diente. El ingrediente activo está preferiblemente presente en tales formulaciones en una concentración de 0,5 a 20%, de manera ventajosa 0,5 a 10% y particularmente aproximadamente 1,5% p/p.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen grageas que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizada, usualmente sacarosa, y goma arábiga o tragacanto, y pastillas que comprenden

ES 2 315 922 T3

el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga.; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

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

Las formulaciones adecuadas para la administración por vía intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 0,1 a 500 micrómetros (incluyendo tamaños de partícula en un intervalo entre 0,1 y 500 micrómetros en incrementos de micrones tales como 0,5, 1, 30 micrones, 35 micrómetros, etc.), que se administra mediante la inhalación rápida a través de las fosas nasales o mediante inhalación a través de la boca de manera que alcance los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para la administración por aerosol o polvo secos se pueden preparar de acuerdo con procedimientos convencionales y se pueden administrar con otros agentes terapéuticos tales como los compuestos usados anteriormente en el tratamiento o profilaxis de infecciones por VIH como se describe más adelante.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar en forma de formulaciones de pessarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones que contienen además el ingrediente activo tales como vehículos se conocen en la técnica que son apropiados.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas y no acuosas estériles que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor propuesto; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones se presentan en recipientes de dosis unitaria o multi-dosis, por ejemplo, ampollas y viales cerrados, y se pueden almacenar en una condición seca por congelación (liofilizada) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de usar. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito previamente. Las formulaciones de dosificaciones unitarias preferidas son las que contienen una dosis diaria o subdosis diaria unitaria, como se ha mencionado anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de del mismo, del ingrediente activo.

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

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

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

Los compuestos de la invención se usan para proporcionar las formulaciones farmacéuticas de liberación controlada que contienen como ingrediente activo uno o más compuestos de la invención (“formulaciones de liberación controlada”) en las que la liberación del ingrediente activo se controlan y regulan para permitir menos frecuencia de dosificación o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad de un ingrediente activo dado.

La dosis eficaz de ingrediente activo depende al menos de la naturaleza de la afección que se está tratando, toxicidad, si el compuesto se está usando profilácticamente (dosis menores) o contra una infección viral activa, el procedimiento de distribución, y la formulación farmacéutica, y se determinará por el médico interno usando los estudios de escalada de dosis convencionales. Se puede esperar que esté entre aproximadamente 0,0001 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. Típicamente, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día. Más típicamente, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal al día. Por ejemplo, la dosis candidata diaria para un humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal variará entre 1 mg y 1000 mg, preferiblemente entre 5 mg y 500 mg, y puede tomar la forma de dosis individuales o múltiples.

Los ingredientes activos de la invención también se usan en combinación con otros ingredientes activos. Tales combinaciones, se seleccionan basándose en la afección a tratar, reactividades cruzadas de ingredientes y propiedades farmacológicas de la combinación. Por ejemplo, cuando se tratan de infecciones virales las composiciones de la invención se combinan con otros antivirales tales como otros inhibidores de la proteasa, inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos o inhibidores de la integrasa de VIH.

ES 2 315 922 T3

Vías de administración

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

10 Terapia de Combinación

También es posible combinar cualquier compuesto de la invención con uno o más ingredientes activos en una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea o secuencial a un paciente infectado con VIH. La terapia de combinación se puede administrar como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra de manera secuencial, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones. El segundo y tercer ingrediente activo en la combinación puede tener actividad contra VIH. Los ingredientes activos ejemplares a administrar en combinación con los compuestos de la invención son inhibidores de la proteasa, inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos e inhibidores de la integrasa de VIH.

20 La terapia de combinación puede proporcionar “sinergia” y “sinérgico”, es decir, el efecto logrado cuando los ingredientes activos usados conjuntamente es mayor que la suma de los efectos que se producen por el uso de los compuestos separadamente. Un efecto sinérgico se puede alcanzar cuando los ingredientes activos están: (1) formulados conjuntamente y administrados o distribuidos de manera simultánea en una formulación combinada, de dosificación unitaria; (2) distribución mediante alternación o en paralelo con formulaciones paralelas; o (3) mediante algún otro 25 régimen. Cuando se distribuye en terapia de alternación, se puede lograr un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o distribuyen secuencialmente, por ejemplo, en comprimidos separados, píldoras o cápsulas, o mediante inyecciones diferentes en jeringas separadas. En general durante la terapia de alternación, una dosificación eficaz de cada ingrediente activo se administra de manera secuencial, es decir, en serie, mientras en la terapia de combinación, las dosificaciones eficaces de dos o más ingredientes activos se administran conjuntamente. Un efecto sinérgico 30 antiviral denota un efecto antiviral que es mayor que los efectos aditivos puramente predichos de los compuestos individuales de la combinación.

También es posible combinar un compuesto de la invención con un segundo o tercer ingrediente activo en una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea o secuencial. Cuando se administra de manera secuencial, 35 la combinación se puede administrar en dos o tres administraciones. El segundo o tercer ingrediente activo puede tener actividad contra VIH e incluyen inhibidores de proteasa (PI), inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (NRTI), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI), e inhibidores de la integrasa. El segundo o tercer ingrediente activo ejemplar a administrar en combinación con un compuesto de la invención se muestran en la tabla C.

40

TABLA C

	5,6 dihidro-5-azacitidina
45	5-aza 2'desoxicitidina
	5-azactidina
	5-il-carbocíclico 2'-desoxiguanosina (BMS200,475)
50	9 (arabinofuranosil)guanina; 9-(2' desoxiribofuranosil)guanina
	9-(2'-desoxi 2'fluororibofuranosil)-2,6-diaminopurina
55	9-(2'-desoxi 2'fluororibofuranosil)guanina
	9-(2'-desoxiribofuranosil)-2,6 diaminopurina
	9-(arabinofuranosil)-2,6 diaminopurina
60	Abacavir, Ziagen®
	Aciclovir, ACV; 9-(2-hidroxietoxilmetil)guanina
65	Adefovir dipivoxil, Hepsera®
	amdoxivir, DAPD

ES 2 315 922 T3

TABLA C (continuación)

	Amprenavir, Agenerase®
5	araA; 9-b-D-arabinofuranosiladenina (Vidarabina)
	atazanivir sulfato (Reyataz®)
10	AZT; 3'-azido-2',3'-didesoxitimidina, Zidovudina, (Retrovir®)
	BHCG; (+.-)-(1a,2b,3a)-9-[2,3-bis(hidroximetil)ciclobutil]guanina
	BMS200,475; 5-il-carbocíclico 2'-desoxiguanosina
15	Buciclovir; (R) 9-(3,4-dihidroxibutil)guanina
	BvaraU; 1-b-D-arabinofuranosil-E-5-(2-bromovinil)uracilo (Sorivudina)
20	Calanolida A
	Capravirina
	CDG; carbocíclico 2'-desoxiguanosina
25	Cidofovir, HPMPC; (S)-9-(3-hidroxi-2-fosfonilmetoxypropil)citosina
	Clevudina, L-FMAU; 2'-Fluoro-5-metil-β-L-arabino-furanosiluracilo
	Combivir® (lamivudina/zidovudina)
30	Cytallene; [1-(4'-hidroxi-1',2'-butadienil)citosina]
	d4C; 3'-desoxi-2',3'-dideshidrocitidina
35	DAPD; (-)-β-D-2,6-diaminopurina dioxolano
	ddA; 2',3'-didesoxiadenosina
	ddAPR; 2,6-diaminopurina-2',3'-didesoxiribosida
40	ddC; 2',3'-didesoxicitidina (Zalcitabine)
	ddI; 2',3'-didesoxiinosina, didanosina, (Videx®, Videx® EC)
45	Delavirdina, Rescriptor®
	Didanosina, ddI, Videx®; 2',3'-didesoxiinosina
	DXG; dioxolano guanosina
50	E-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina
	Efavirenz, Sustiva®
55	Emtricitabina; (-)-cis FTC (Emtriva™)
	Enfuvirtide (Fuzeon®)
	F-ara-A; fluoroarabinosiladenosina (Fludarabina)
60	FDOC; (-)-β-D-5-fluoro-1-[2-(hidroximetil)-1,3-dioxolane]citosina
	FEAU; 2'-desoxi-2'-fluoro-1-β-D-arabinofuranosil-5-etiluracilo
65	FIAC; 1-(2-desoxi-2-fluoro-β-D-arabinofuranosil)-5-yodocitosina
	FIAU; 1-(2-desoxi-2-fluoro-β-D-arabinokranosil)-5-yodouridine

ES 2 315 922 T3

TABLA C (continuación)

	FLG; 2',3'-didesoxi-3'-fluoroguanosina
5	FLT; 3'-desoxi-3'-fluorotimidina
	Fludarabina; F-ara-A; fluoroarabinosiladenosina
10	FMAU; 2'-Fluoro-5-metil-b-L-arabino-furanosiluracilo
	FMdC
	Foscamet; fosfonoformic acid, PFA
15	FPMPA; 9-(3-fluoro-2-fosfonilmetoxypropil)adenina
	Ganciclovir, GCV; 9-(1,3-dihidroxi-2-propoximetil)guanina
20	GS-7340; 9-[R-2-[[S]-[[S]-1-(isopropoxicarbonil)etil]amino]-fenoxyfosfinil] metoxi]propil]adenina
	HPMPA; (S)-9-(3-hidroxi-2-fosfonilmetoxypropil)adenina
	HPMPG; (S)-9-(3-hidroxi-2-fosfonilmetoxypropil)citosina (Cidofovir) Hidroxiurea, Droxia®
25	Indinavir, Crixivan®
	Kaletra® (lopinavir/ritonavir)
30	Lamivudina, 3TC, Epivir™; (2 R, 5 S, cis)-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxathiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona
	L-d4C; L-3'-desoxi-2',3'-dideshidrocitidina
	L-ddC; L-2',3'-didesoxicitidina
35	L-Fd4C; L-3'-desoxi-2',3'-dideshidro-5-fluorocitidina
	L-FddC; L-2',3'-didesoxi-5-fluorocitidina
40	Lopinavir
	Nelfinavir, Viracept®
	Nevirapine, Viramune®
45	Oxetanocin A; 9-(2-desoxi-2-hidroximetil-beta-D-eritro-oxetanosil)adenina
	Oxetanocin G; 9-(2-desoxi-2-hidroximetil-β-D-eritro-oxetanosil)guanina
50	Penciclovir PMEDAP; 9-(2-fosfonilmetoxyetil)-2,6-diaminopurina
	PPA, tenofovir; (R)-9-(2-fosfonilmetoxypropil)adenina
	PPA; ácido fosfonoacético
55	Ribavirin; 1-β-D-ribofuranosil-1,2,4-triazol-3-carboxamida
	Ritonavir, Norvir®
60	Saquinavir, Invirase®, Fortovase®
	Sorivudine, BvaraU; 1-β-D-arabinofuranosil-E-5-(2-bromovinil)uracilo
	Stavudine, d4T, Zerit®; 2',3'-dideshidro-3'-desoxitimidina
65	Tenofovir disoproxil fumarato (TDF, Viread®)

ES 2 315 922 T3

TABLA C (continuación)

Trifluorotimidina, TFT; Trifluorotimidina

5 Trizivir® (abacavir sulfato/lamivudina/zidovudina)

Vidarabina, araA; 9- β -D-arabinofuranosiladenina

10 Zalcitabine, Hivid®, ddC; 2',3'-didesoxicitidina

10 Zidovudine, AZT, Retrovir®; 3'-azido-2',3'-didesoxitimidina

15 Zonavir; 5-propinil-1-arabinosiluracilo

15 Metabolitos de los compuestos de la invención

Los productos metabólicos *in vivo* los compuestos descritos en el presente documento se pueden producir por ejemplo de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a los procedimientos enzimáticos. De acuerdo con lo anterior, los compuestos se producen mediante un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Tales productos típicamente se identifican mediante la preparación de un compuesto de la invención marcado radiactivamente (por ejemplo, C¹⁴ o H³), administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, mayor que aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal tal como una rata, ratón, cobaya, mono, o a hombre, que permite un tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo (típicamente aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislar sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aislan fácilmente ya que están marcados (otros se aislan mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a epítopes que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de metabolito están de terminadas de manera convencional, por ejemplo, mediante análisis de EM o RMN. En general, el análisis de metabolitos se hace de la misma manera que los estudios de metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica. Los productos de conversión, hasta que no se encuentran de otra forma *in vivo*, son útiles en los ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención incluso si no poseen actividad inhibidora de la Integrasa de VIH en sí mismo.

35 Se conocen las recetas y procedimientos para determinar la estabilidad de los compuestos en las secreciones gastrointestinales de sustitución. Los compuestos se definen en el presente documento como estables en el tracto gastrointestinal donde menos de aproximadamente 50 moles por ciento de los grupos protegidos se desprotegen en el jugo intestinal o gástrico de sustitución tras la incubación durante 1 hora a 37°C. Simplemente debido a que los compuestos son estables para el tracto gastrointestinal no significa que no se puedan hidrolizar *in vivo*. Los profármacos de 40 fosfonato típicamente serán ampliamente estables en el sistema digestivo pero se hidrolizarán de manera sustancial al fármaco precursor en el lumen digestivo, hígado u otro órgano digestivo, o dentro de las células en general.

45 Procedimientos ejemplares de preparación de los compuestos de la invención

Aspectos generales de procedimientos ejemplares se describen más adelante en los ejemplos de preparación, es decir, preparación, síntesis, de los compuestos de la invención. Cada uno de los productos y/o purificado antes de su uso en procedimientos posteriores.

50 Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante una diversidad de vías sintéticas y procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. La invención también se refiere a procedimientos de preparación de los compuestos de la invención. Los compuestos se preparan mediante cualquiera de las técnicas aplicables de la síntesis orgánica. Se conocen en la técnica muchas de tales técnicas. Sin embargo, muchas de las técnicas conocidas se elaboran en: Compendium of Organic Synthetic Procedimientos, John Wiley & Sons, New York, Vol. 1, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison, 1971; Vol. 2, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison, (1974); Vol. 3, Louis S. Hegedus and Leroy Wade, 1977; Vol. 4, Leroy G. Wade, jr., 1980; Vol. 5, Leroy G. Wade, Jr., 1984; and Vol. 6, Michael B. Smith; as well as March, J., Advanced Organic Chemistry, Third Edition, John Wiley y Sons, New York, 1985; Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy y Efficiency in Modern Organic Chemistry (fijado en el volumen 9) Barry M. Trost, Editor-in-Chief, Pergamon Press, New York, 1993.

60 En general, las condiciones de reacción tales como temperatura, tiempo de reacción, disolventes, procedimientos de procesamiento, y similares, serán los comunes en la técnica para la reacción particular a realizar. El material de referencia citado, conjuntamente con el material citado en esa referencia, contiene las descripciones detalladas de tales condiciones. Típicamente las temperaturas estarán entre -100°C y 200°C, los disolventes serán apróticos o próticos, y 65 los tiempos de reacción estarán entre 10 segundos y 10 días. El reprocesamiento típicamente consta de inactivación de cualesquier reactivos sin reaccionar, seguido de la partición entre un sistema de fase acuoso/orgánico (extracción) y separación de la fase que contiene el producto.

ES 2 315 922 T3

Las reacciones de oxidación y reducción se llevan a cabo típicamente a temperaturas aproximadamente a temperatura ambiente (aproximadamente 20°C), aunque para las reducciones de hidruro metálico con frecuencia la temperatura se reduce a 0°C a -100°C, los disolventes típicamente son apróticos para las reducciones y pueden ser o bien próticos o apróticos para las oxidaciones. El tiempo de reacción se ajusta para lograr las conversiones deseadas.

5 Las reacciones de condensación se llevan a cabo típicamente a temperaturas próximas a temperatura ambiente, aunque para las condensaciones no equilibrantes controladas de manera cinética también son comunes temperaturas reducidas (0°C a -100°C). Los disolventes pueden ser o bien próticos (comunes en las reacciones de equilibrio) o apróticos (comunes en las reacciones controladas de manera cinética).

10 Las técnicas sintéticas convencionales tales como retirada azeotrópica de los subproductos de reacción y uso de las condiciones de reacción anhidra (por ejemplo, ambientes en gas inerte) son comunes en la técnica y sean aplicables.

15 Los términos “tratado”, “tratando”, “tratamiento”, y similares, significan poner en contacto, mezclar, hacer reaccionar, permitir que reaccionen; llevar a contacto, y otros términos comunes en la técnica e indican que uno o más de las entidades químicas se trata de tal manera que se convierta en una o más entidades químicas diferentes. Esto significa que “tratando el compuesto uno con el compuesto dos”, es sinónimo de “permitir que el compuesto uno reaccione con el compuesto dos”, “poner en contacto el compuesto uno con el compuesto dos”, “hacer reaccionar el compuesto uno con el compuesto dos”, y otras expresiones comunes en la técnica de la síntesis orgánica para indicar de manera 20 razonable que el compuesto uno se “trató”, “reaccionó”, “permittió que reaccionara”, etc., con el compuesto dos.

25 “Tratando” indica la manera razonable y usual en las que los compuestos químicos orgánicos se permite que reaccionen. Las concentraciones normales (0,01 M a 10 M, típicamente 0,1 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), disolventes, presiones, atmósferas (típicamente aire para las reacciones no sensibles a oxígeno y agua o nitrógeno o argón para las sensibles a oxígeno o agua), etc., estén indicadas, salvo que se indique de otra manera. El conocimiento de las reacciones similares conocido en la técnica de la síntesis orgánica se usan en la selección de las condiciones y aparatos para “tratar” en un procedimiento dado. En particular, los expertos en la técnica de la síntesis orgánica seleccionan las condiciones y aparatos que se esperan de manera razonable que lleven a cabo de manera exitosa las reacciones químicas de los procedimientos descritos basados en el conocimiento en la técnica.

30 Las modificaciones de cada uno de los esquemas ejemplares anteriores y en los ejemplos (de aquí en adelante “esquemas ejemplares”) conduce a diversos análogos de los materiales ejemplares específicos producidos. Las citaciones mencionadas anteriormente que describen los procedimientos adecuados d la síntesis orgánica se pueden aplicar a tales modificaciones.

35 En cada uno de los esquemas ejemplares puede ser ventajoso separar los productos de reacción a partir de uno y/u otro material de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separa y/o se purifica (de aquí en adelante separado) hasta el grado deseado de homogeneidad mediante las técnicas comunes en la técnica. Típicamente tales separaciones implican la extracción en multifase, cristalización en un disolvente o mezcla de disolvente, destilación, sublimación, o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de procedimiento que incluye, por ejemplo, procedimientos y aparatos de fase inversa y fase normal; exclusión por tamaño; intercambio iónico; cromatografía líquida de alta, media, y baja presión; analítica a pequeña escala; lecho móvil simulado y cromatografía en capa fina o en capa gruesa preparativa, así como las técnicas de cromatografía de capa fina a pequeña escala y ultrarrápida.

40 Otra clase de procedimientos de separación implica el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para unirse o hacer que de otra manera se pueda separar un producto deseado, material de partida sin reaccionar, subproducto de reacción, o similares. Tales reactivos incluyen adsorbentes y absorbentes tales como carbono activado, 45 tamices moleculares medio de intercambio iónico, o similares. Como alternativa, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, reactivos de unión tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos tales como éteres de corona, reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX), o similares.

50 La selección de procedimientos de separación depende de la naturaleza de materiales implicados. 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 medios ácidos y básicos en la extracción multifase, y similares. Los expertos en la técnica aplicarán las técnicas lo más probablemente para lograr la separación deseada.

55 Un estereoisómero individual, por ejemplo, un enantiomero, sustancialmente libre de su estereoisómero se puede obtener mediante resolución de la mezcla racémica usando un procedimiento tal como la formulación de distereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (Stereochemistry of Carbon Compuestos, (1962) por E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113: (3) 283-302). Las mezclas racémicas de los compuestos quirales de la invención se pueden separar y aislar mediante cualquier procedimiento adecuado, incluyendo: (1) formación de sales diastereómeros iónicos con los compuestos quirales y separación cristalización fraccionada u otros procedimientos, (2) formación de compuestos diastereómeros con reactivos de derivatización quiral, separación de los diastereómeros, conversión en los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidas directamente en las condiciones quirales. Véase: Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology, Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993).

ES 2 315 922 T3

- En el procedimiento (1), las sales diastereómeras se pueden formar mediante reacción de las bases quirales enantioméricamente puras tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina), y similares con compuestos asimétricos que tienen funcionalidad ácida, tal como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diastereómeras se pueden inducir para separar mediante cristalización fraccionada o cromatografía iónica.
- 5 Para la separación de los isómeros ópticos de los compuestos amino, adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico puede dar como resultado la formación de las sales diasterómeras.

Como alternativa, mediante el procedimiento (2), el sustrato a resolver con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereómero (Eliel, E. and Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., p. 322). Los compuestos diastereómeros se pueden formar haciendo reaccionar los compuestos asimétricos con reactivos quirales de derivatización enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguidos de la separación de los diastereómeros e hidrólisis para producir el enantiómero puro o enriquecido. Un procedimiento de determinación de la pureza óptica implica la preparación de ésteres quirales, tales como un mentil éster, por ejemplo, (-) mentil cloroformiato en la presencia de una base, o Mosher éster, α -metoxi- α -(trifluorometil) fenil acetato (Jacob III. (1982) J. Org. Chem. 47: 4165), de la mezcla racémica, y analizar el espectro de RMN para evaluar la presencia de los dos enantiómeros atropoisoméricos o diastereómeros. Los diastereómeros de los compuestos atropoisoméricos se pueden separar y aislar mediante cromatografía normal y en fase inversa siguiendo los procedimientos para la separación de naftil-isoquinolinas atropoisoméricas (documento WO 96/15111). Mediante el procedimiento (3), se puede separar una mezcla racémica de dos enantiómeros mediante cromatografía usando una fase estacionaria quiral (Chiral Liquid Chromatography (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman and Hall, New York; Okamoto, (1990) J. of Chromatogr. 513: 375-378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados se pueden distinguir mediante los procedimientos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

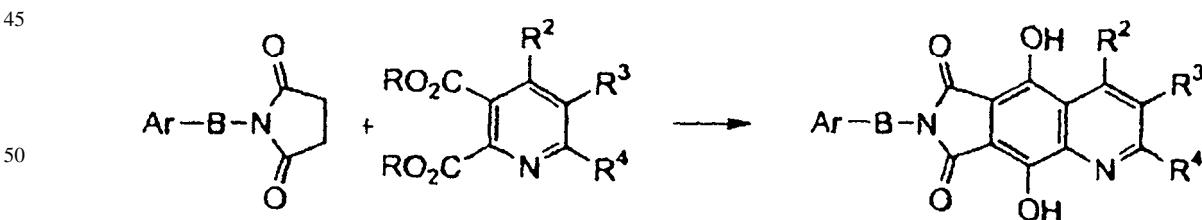
25 Se proporcionan un número de procedimientos ejemplares para la preparación de los compuestos de la invención se proporcionan en el presente documento. Estos procedimientos pretenden ilustrar la naturaleza de tales preparaciones.

Se puede hacer uso deliberado de los grupos protectores para enmascarar la funcionalidad reactiva y dirigir las reacciones de manera regio selectiva (Greene, et al (1991) "Protective Groups in Organic Synthesis", 2^a Ed., John Wiley & Sons). Por ejemplo, los grupos protectores útiles para el grupo 8-hidroxilo y otros sustituyentes hidroxilo incluyen metil, MOM (metoximetil), trialquilsililo, bencilo, benzoflo, trilito, y tetrahidropiranilo. Se pueden bloquear ciertas posiciones arilo a partir de sustitución, tal como la posición 2 como flúor.

35 Los procedimientos ejemplares de síntesis de los compuestos de la invención se describen a continuación en los esquemas 1-10. Un procedimiento de síntesis de los compuestos de la invención es la ciclación de un compuesto de succinimida con un compuesto de dicarboxilato de piridina proporcionando los compuestos tricíclicos (Murray y Semple, Synthesis (1996) 11: 80-82; Jones and Jones, Jour. Chem. Soc., Perkin Transactions I (1973) 26-32), de acuerdo con el Esquema 1.

40

Esquema 1

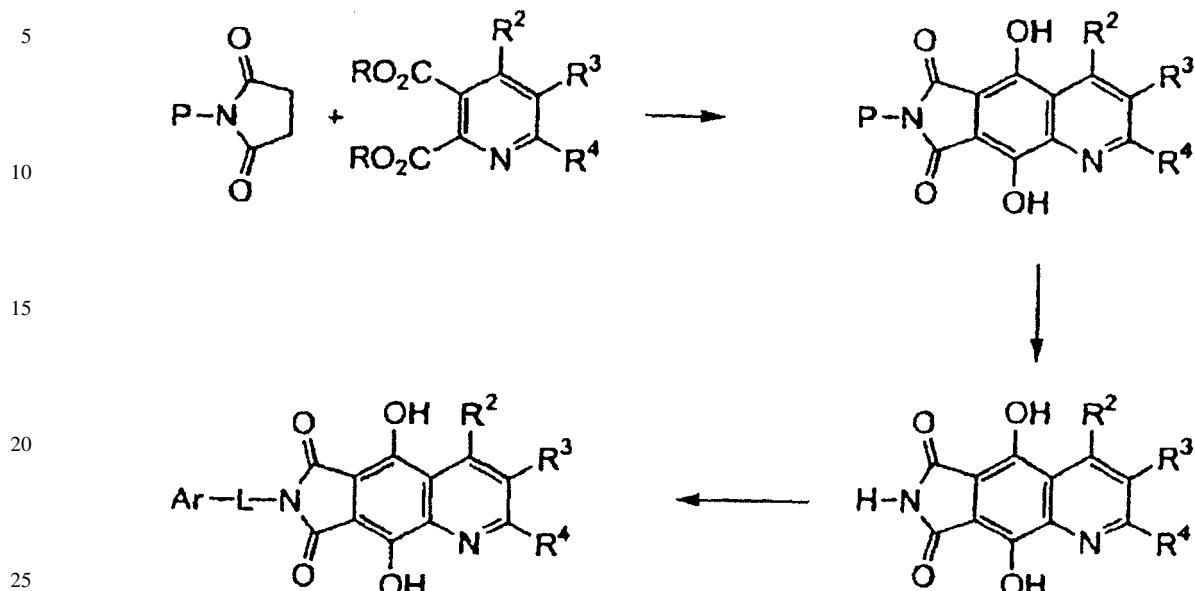


55 Como alternativa, una succinimida con un grupo protector lábil (P) sobre el nitrógeno se puede hacer reaccionar con un compuesto de dicarboxilato de piridina. P puede ser un grupo protector lábil por ácidos, tal como trialquilsililo. Los grupos trialquilsililo también se pueden retirar con reactivos de flúor. Después de que P se retire, se pueden unir de manera covalente una diversidad de grupos Ar-L, de acuerdo con el Esquema 2.

60

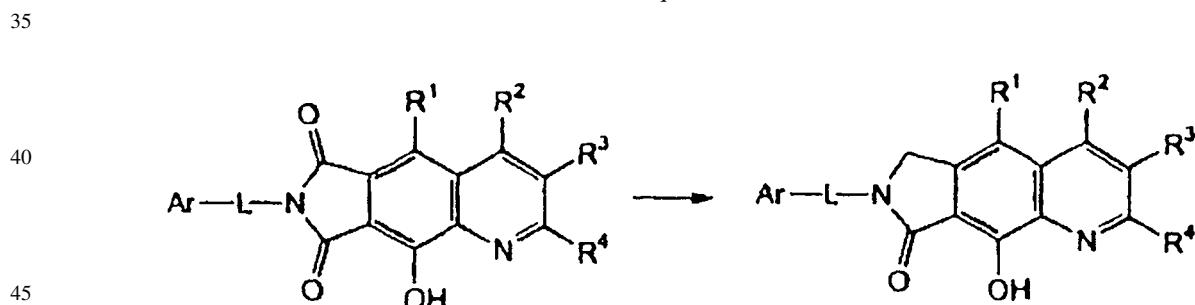
65

Esquema 2



Los compuestos imida se pueden reducir con disolución de los agentes reductores de metales, por ejemplo, Zn, o
reactivos de hidruro, por ejemplo, NaBH₄, formando una lactama. Una conversión ejemplar regioselectiva se muestra
en el Esquema 3:

Esquema 3



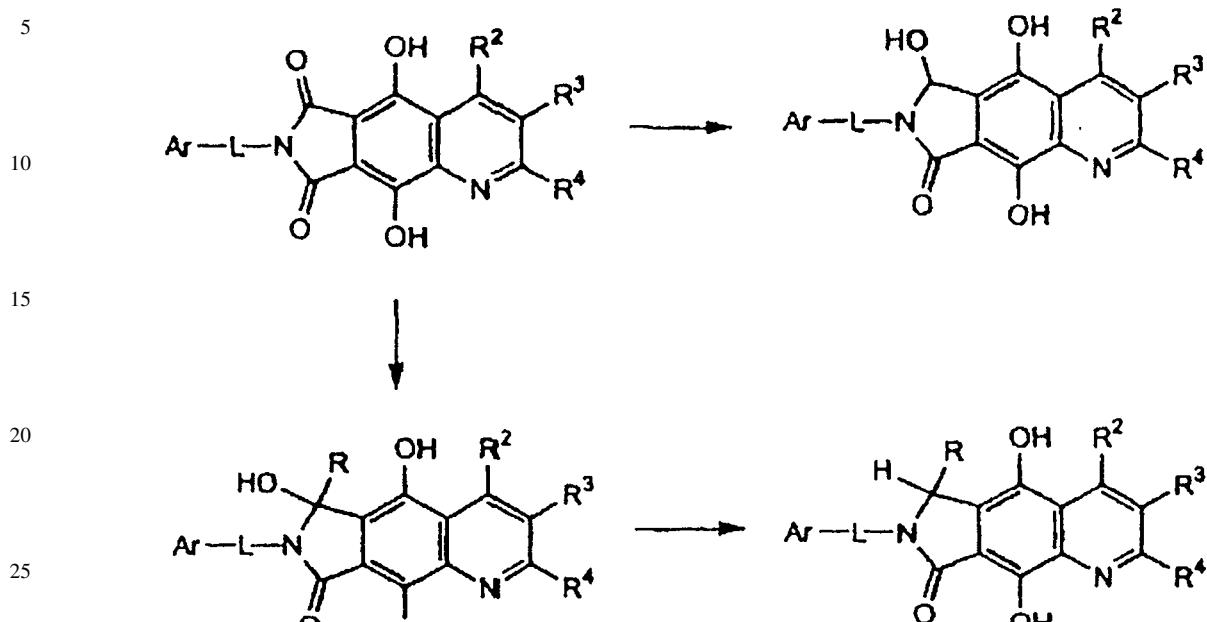
Los compuestos imida también se pueden reducir a hidroxilactama en condiciones suaves. Las reducciones con
50 borohidruro de sodio y sales de cerio o samario se ha mostrado que proceden con regioselectividad sobre imidas
asimétricas (Mase, *et al* J. Chem. Soc. Perkin Communication 1 (2002) 707-709), como en el Esquema 4, anterior.
Reactivos de Grignard y aniones acetilénicos (Chihab-Eddine, *et al* Tetrahedron Lett. (2001) 42: 573-576) también
se puede añadir con regioselectividad a una imida carbonilo formando compuestos alquil-hidroxilactama, como en el
55 Esquema 4, más adelante). Los grupos de oxígeno fenólicos se pueden proteger y desproteger según sea necesario para
proporcionar reacciones con rendimiento.

60

65

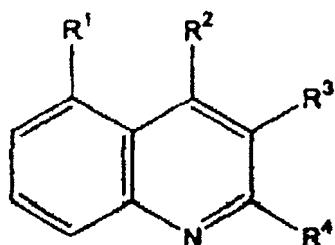
ES 2 315 922 T3

Esquema 4



Otra vía de síntesis para los compuestos de la invención procede a través de los intermedios de quinolina sustituidos (Clemence, *et al* Patente de Estados Unidos N° 5.324.839; Billhardt-Troughton, *et al* Patente de Estados Unidos N° 5.602.146; Matsumura, J. Amer. Chem. Soc. (1935) 57: 124-128) que tienen la fórmula general:

35



45

50 (Esquema pasa a página siguiente)

55

60

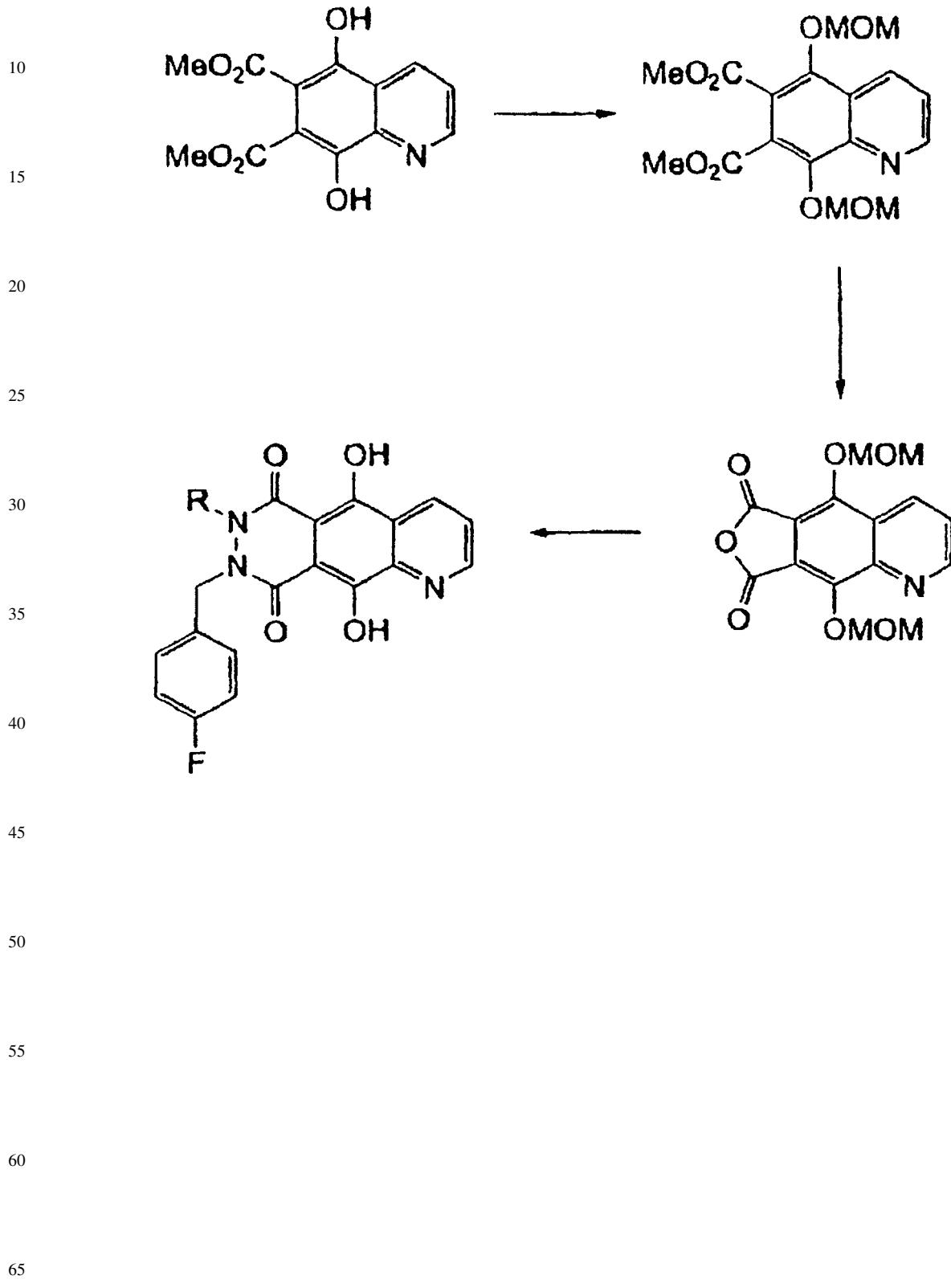
65

ES 2 315 922 T3

Los compuestos de 5,8-Dihidroxi quinolina se pueden elaborar de acuerdo con el Esquema 5:

Esquema 5

5

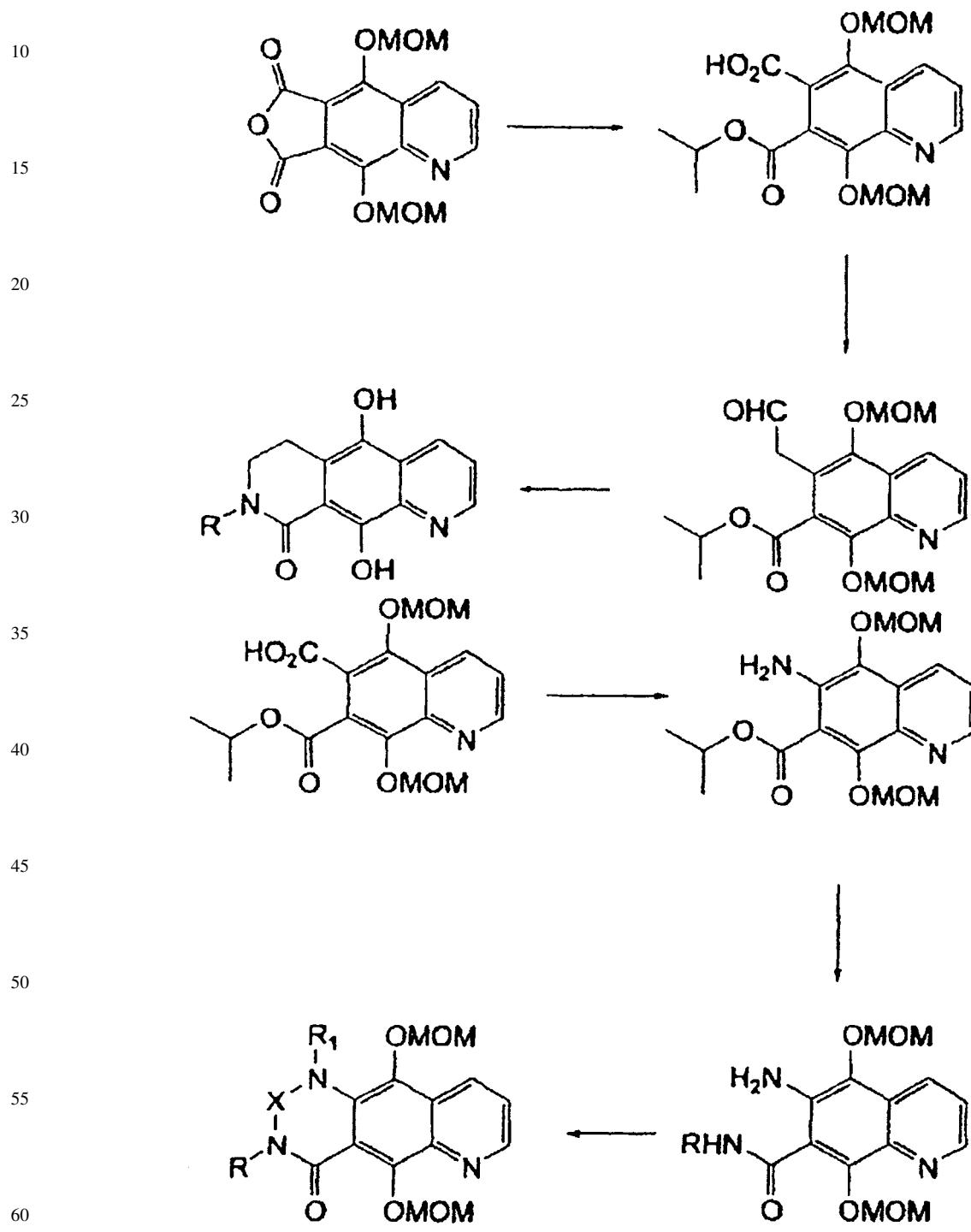


ES 2 315 922 T3

El anhídrido cíclico más adelante se puede esterificar de manera regioselectiva proporcionando los compuestos de la invención, por ejemplo mediante la vía en el Esquema 6

5

Esquema 6

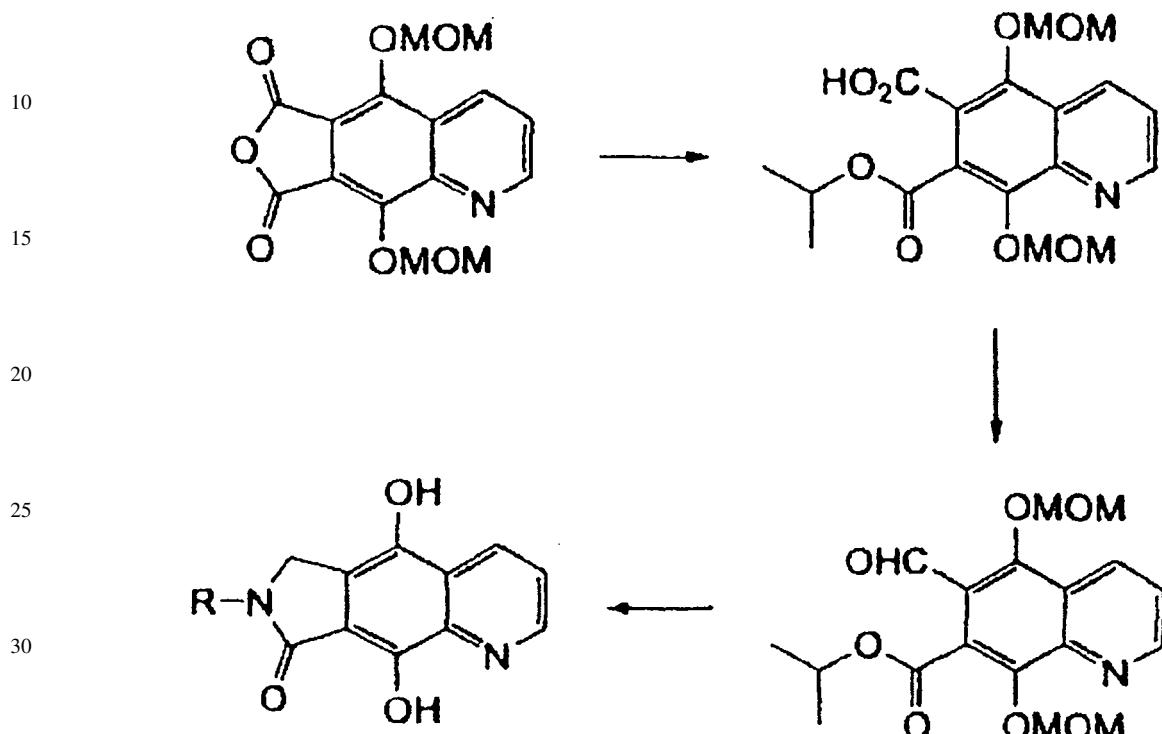


ES 2 315 922 T3

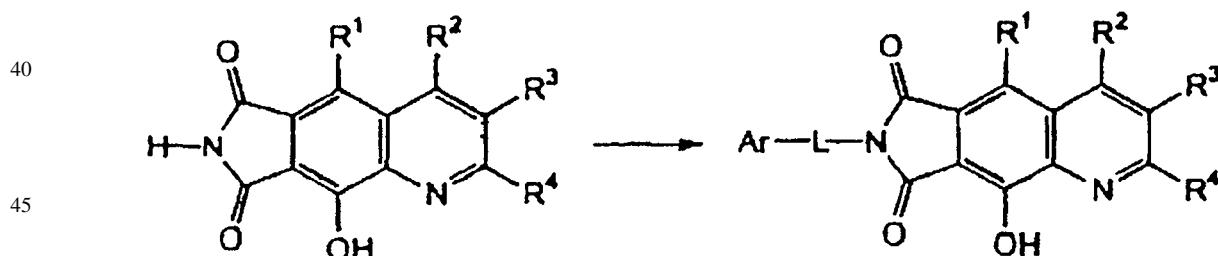
en el que MOM es metoximetilo y X es, por ejemplo, C(=O), CRC(=O), C(=O)C(=O), y SO₂. Véase Ornstein, *et al* Jour. Med Chem. (1989) 32: 827-833. Se puede aplicar la misma química a la síntesis de lactama de 5 miembros para controlar la regioquímica como en el Esquema 7:

5

Esquema 7



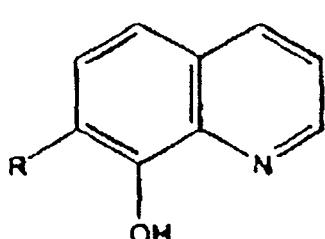
35 Una imida cíclica se puede alquilar, acilar, o de otra manera hacer reaccionar formando una amplia disposición de los compuestos con los grupos Ar-Lgroups:



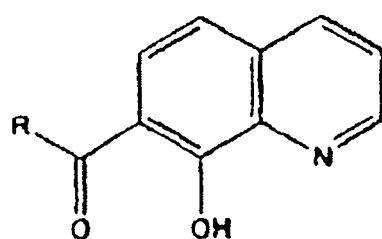
50 El grupo Ar-L se puede unir como un grupo reactivo, por ejemplo como un reactivo de alquilación como bromuro de bencilo (Ar = fenilo, L = CH₂) o un reactivo de sulfonación, como 4-metoxifenil sulfonil cloruro (Ar = 4-metoxifenilo, L = S (=O)₂). Como alternativa, el grupo Ar-L se puede unir mediante un procedimiento de etapas múltiples. Por ejemplo, el nitrógeno de imida puede reaccionar con un reactivo de sulfuración tal como 2,2-dipiridil disulfuro formando un intermedio N-sulfuro (Ar = 2-piridilo, L = S). Tal intermedio se puede además elaborar hasta una diversidad de grupos Ar-L donde L es S, S(=O) o S(=O)₂.

55 Otra vía sintética para los compuestos de la invención procede mediantelos intermedios 7-sustituidos, 8-quinolinol (Zhuang, *et al* documento WO 02/36734; Vaillancourt, *et al* Patente de Estados Unidos N° 6.310.211; Hodel, Patente de Estados Unidos N° 3.113.135) que tienen las formulas generales, incluyendo los compuestos aril sustituidos:

60

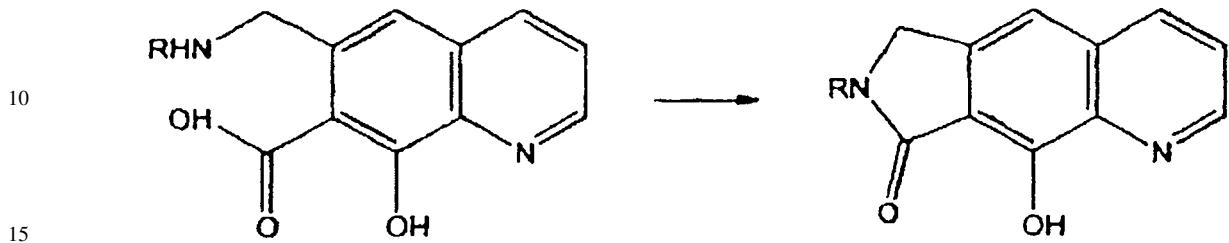


65

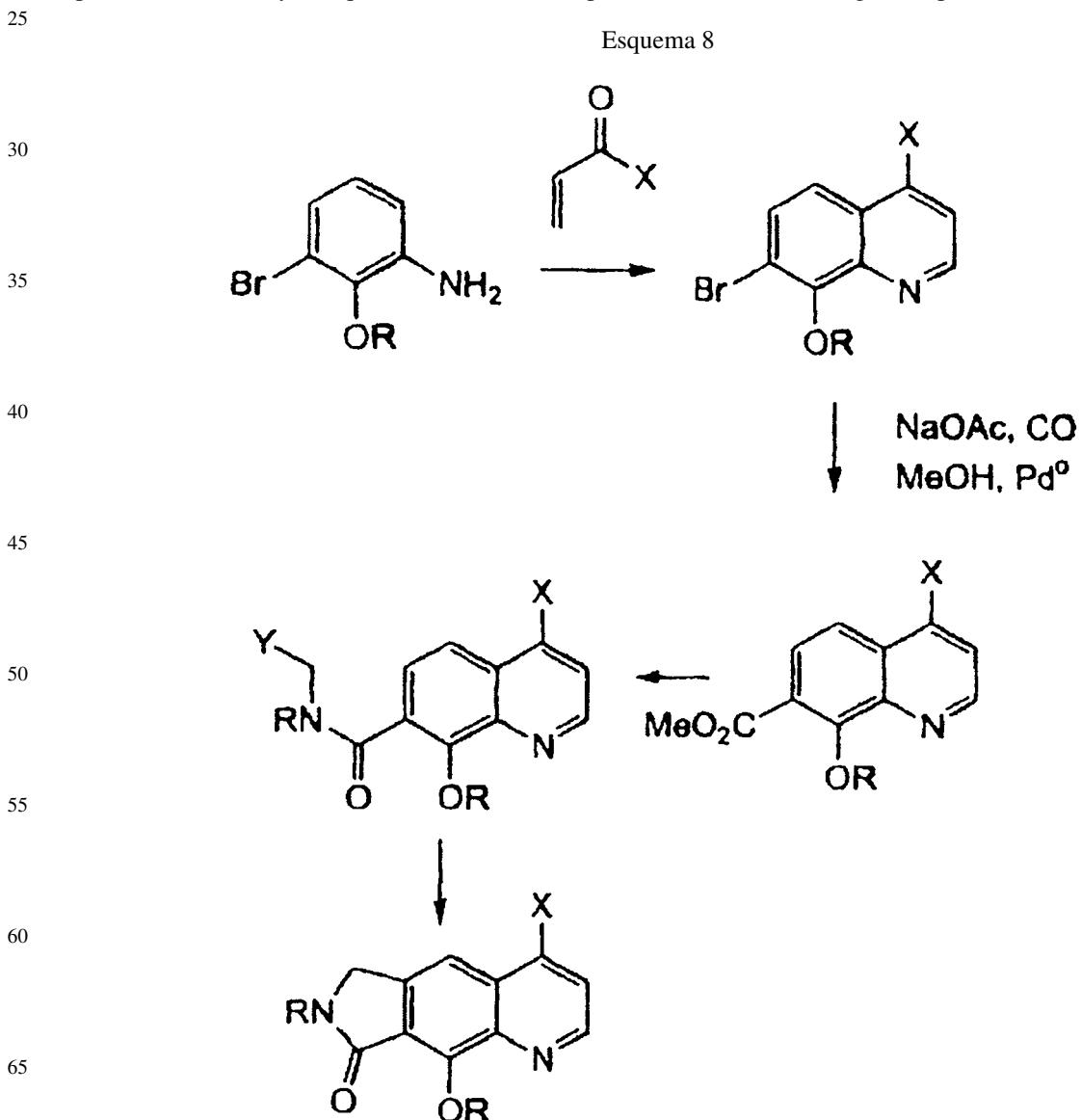


ES 2 315 922 T3

La anulación del tercer, anillo de 5-7 miembros se puede llevar a cabo mediante la selección apropiada de los sustituyentes arilo sobre el sistema de anillo de quinolina, utilizando transformaciones de síntesis conocidas proporcionando los compuestos de Fórmula I. Por ejemplo, procedimientos para acoplamientos de ácidos carbocílicos y otros grupos acilo activados con aminas formando carboxamidas se conocen bien en la técnica (March, J. Advanced Organic Chemistry, 3rd Edition, John Wiley y Sons, 1985, p. 370-376). Una ciclación ejemplar incluye lo siguiente:



El Esquema 8 a continuación muestra otra vía de síntesis para los compuestos de la invención, es decir, Fórmula I. esta vía procede mediante ciclación de un compuesto 2-O-protectorado, 3 halo-anilina con un compuesto α,β -no saturado carbonilo proporcionando una quinolina funcionalizada. El compuesto α,β -no saturado carbonilo puede ser, por ejemplo, un aldehído ($X=H$), cetona ($X=R$), éster ($X=OR$), amida ($X=NR_2$), haluro de acilo ($X=Cl$), o anhídrido. La carbonización mediante catálisis por paladio puede proporcionar un éster que se puede elaborar a la funcionalidad amida y ciclación formando un anillo de 5, 6, o 7 miembros. El grupo R de oxígeno fenólico puede ser un grupo protector labil, por ejemplo, trialquilsililo o tetrahidropiranilo, que se puede retirar en una etapa en la vía de síntesis, o puede ser un sustituyente que se retiene en el compuesto inhibidor de la integrasa supuesto.



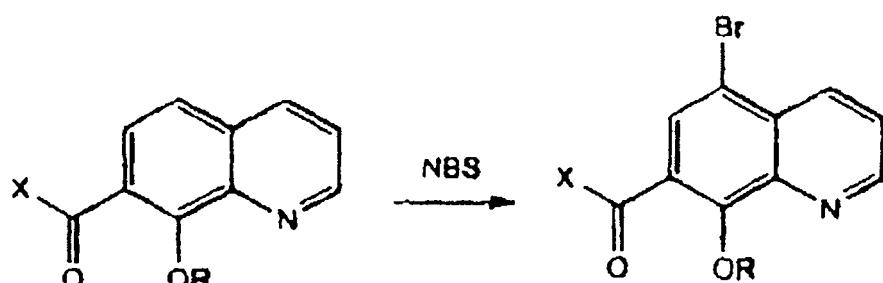
ES 2 315 922 T3

Los intermedios Halo quinolina pueden experimentar una disposición flexible de sustituciones aromáticas nucleófilas y reacciones de tipo Suzuki, como se muestra en el Esquema 9 más adelante. El acoplamiento de Suzuki de los compuestos de haluro de alquilo con complejos acetilénicos y vinílicos son las reacciones que forman enlace carbono-carbono en condiciones suaves. En algunos casos puede ser necesario bloquear la posición 2 para dirigir la reacción en la posición arilo deseada.

Esquema 9

10

15

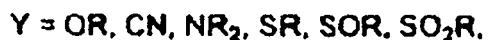


20

25

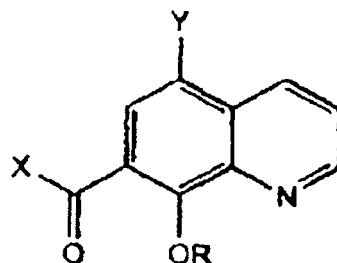


30



35

40



45

Los compuestos de Fórmula I con una 5,9-dihidroxi-pirrolo[3,4-g] quinolina-6,8-diona se prepararon mediante protección selectiva del fenol C9 en 5,9-dihidroxi-pirrolo[3,4-g]quinolina-6,8-diona. El fenol C9 se protegió con un grupo TIPS y el fenol C5 después se puede alquilar o acilar (Esquema 10).

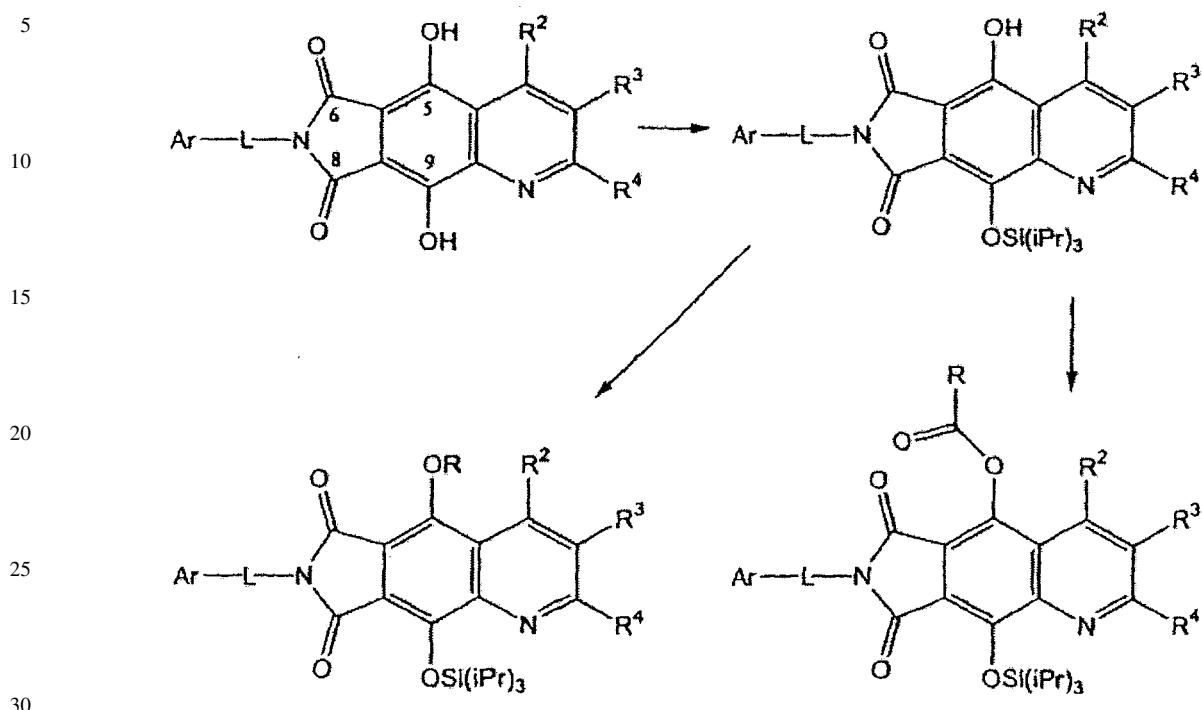
50

55

60

65

Esquema 10



El Esquema A10 muestra la preparación de ésteres de fosfonato en los que el grupo fosfonato se une mediante un enlace amida y un enlace R de carbono, en el que el grupo R es un resto alquíleno acrílico o cíclico saturado o no saturado, o arilo, aralquilo o heteroarilo en esta secuencia, el aldehído A10.1, preparado, por ejemplo, como se muestra en el Ejemplo 16 se oxida al correspondiente ácido carboxílico A10.2. La conversión de un aldehído al correspondiente ácido carboxílico se describe en *Comprehensive Organic Transformations*, por R. C. Larock, VCH, 1989, p. 838. la reacción se efectúa mediante el uso de diversos agentes oxidantes tales como, por ejemplo, permanganato de potasio, tertóxido de rutenio, óxido de plata o clorito de sodio. Después el ácido carboxílico se acopla, como se describe en el Esquema A5, con una amina A10.3 produciendo la amida, que tras la desprotección proporciona amida fenólica A10.4.

Por ejemplo, 9-benzohidriloxi-7-(4-cloro-bencil)-6,8-dioxo-7,8-dihidro-6H-pirrolo[3,4-g]quinolina-5-carbaldehido A10.5, preparado usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 49, se trata con óxido de plata en acetonitrilo, como se describe en Tet. Lett., 5685, 1968, produciendo el correspondiente ácido carboxílico ácido 9-benzohidroxiloxi-7-(4-cloro-bencil)-6,8-dioxo-7,8-dihidro-6H-pirrolo[3,4-g]quinolina-5-carboxílico A10.6. Este material después se acopla, en solucion de dimetilformamida, con un equivalente molar de un fosfonato de dialquil aminoetilo A10.7 (Aurora) y diciclohexil carbodiimida, produciendo la amida, que tras la desprotección proporciona el producto fenólico A10.8.

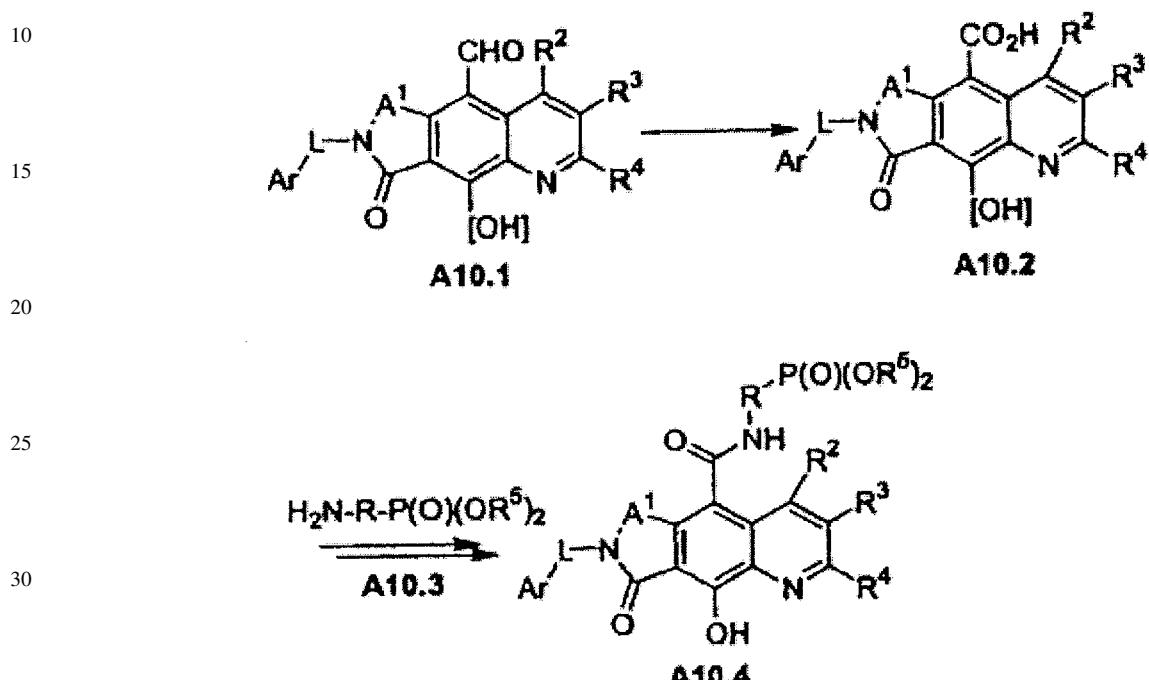
Usando los procedimientos anteriores, pero empleando, en lugar del aldehído A10.5, diferentes aldehídos A10.1, y/o diferentes aminas A10.3, se obtienen los productos correspondientes A10.4.

Esquema A10

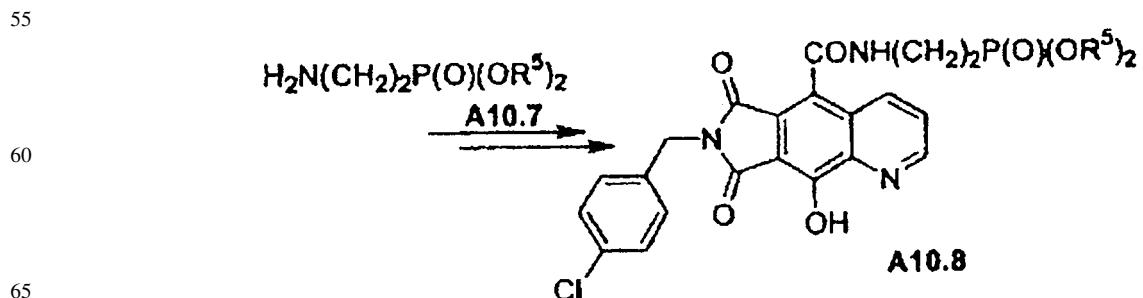
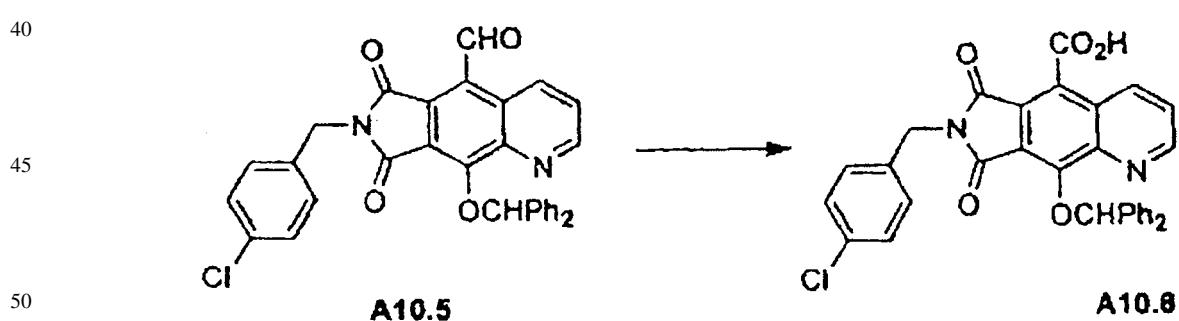
Fosfonatos Ibb

5

Procedimiento



Ejemplo A10



Sección de ejemplo general

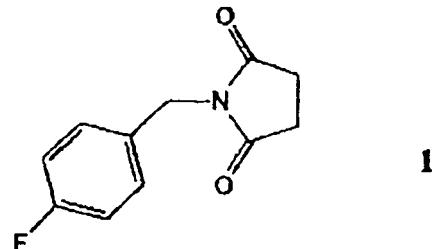
Algunos ejemplos se han realizado múltiples veces. En los Ejemplos repetidos, las condiciones de reacción tales como tiempo, temperatura, concentración, y similares, y rendimientos estaban dentro de los intervalos experimentales normales. En los Ejemplos repetidos donde se hicieron modificaciones significativas, éstas se han anotado cuando los resultados variaban de manera significativa de los descritos. En los Ejemplos donde se usaron diferentes materiales de partida, éstos se anotaron. Cuando los Ejemplos repetidos se refieren a análogo "correspondiente" de un compuesto, tal como un "étil éster correspondiente", esto pretende que un grupo presente de otra manera, en este caso típicamente un metil éster, se toma para que sea el mismo grupo modificado como se indica.

10

*Síntesis de los compuestos inhibidores de la integrasa de VIH***Ejemplos**

15

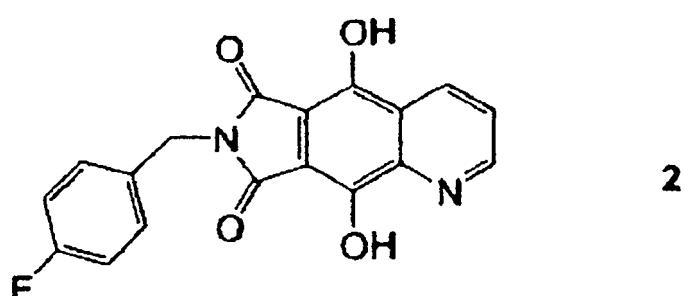
(Los compuestos no incluidos en las reivindicaciones no forman parte de la invención)

Ejemplo 1*20 N-4-fluorobencil-succinimida 1*

40

Ejemplo 2*45 5,8-Dihidroxi-[6,7]-N-(4-fluorobencil)-succinimidoquinolina 2*

45



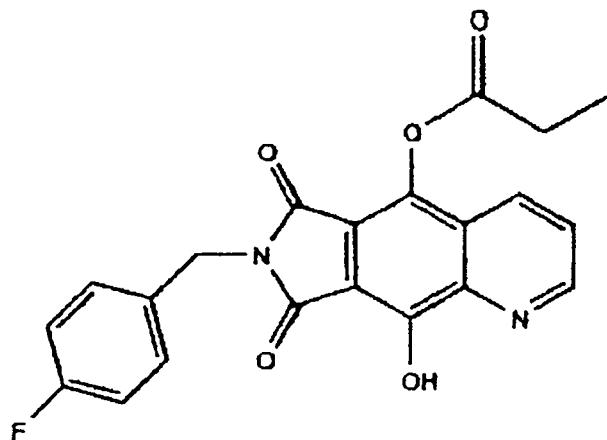
60 N-4-fluorobencil-succinimida 1 (8 g, 38,6 mmol) y éster dimetílico del ácido 2,3-piridina carboxílico (7,9 g, 40,6 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano anhídrico (THF, 78 ml) y metanol anhídrico (MeOH, 1,17 ml) en un matraz de 3 cuellos con agitador mecánico condensador. Se añadió Hidruro de sodio (NaH, 60% en aceite mineral, 3,4 g, 85 mmol) lentamente en cuatro partes. La mezcla se agitó hasta que cesó el burbujeo, después se calentó a refluro durante 24 horas. Despues se añadió HCl (30 ml 6 M) a la mezcla mientras se mantenía en un baño de hielo, con agitación durante 15 minutos. Se añadió Dietil éter (100 ml). El precipitado se filtró, se lavó con dietil éter y H₂O, y se secó bajo vacío a 100°C. El producto bruto se volvió a cristalizar después en 1 l de dioxano a refluro y se secó bajo vacío a 100°C proporcionando 5,8-Dihidroxi-[6,7]-N-(4-fluorobencil)-succinimidoquinolina sólida 2 (8,6 g, 66%). ¹H RMN (CD₃SOCD₃) δ 9,05 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,37 (dd, 2H), 7,17 (t, 2H), 4,73 (s, 2H), p. de f.: 281,9-284,0.

ES 2 315 922 T3

Ejemplo 3

5-O-Propanoato, 8-hidroxi-[6,7]-N-(4-fluorobencil)-succinimidoquinolina 3

5



25 5,8-Dihidroxi-[6,7]-N-(4-fluorobencil)-succinimidoquinolina 2 se acila con cloruro de propanoilo proporcionando
5-O-propanoato, 8-hidroxi-[6,7]-N-(4-fluorobencil)-succinimidoquinolina 3.

Ejemplo 4

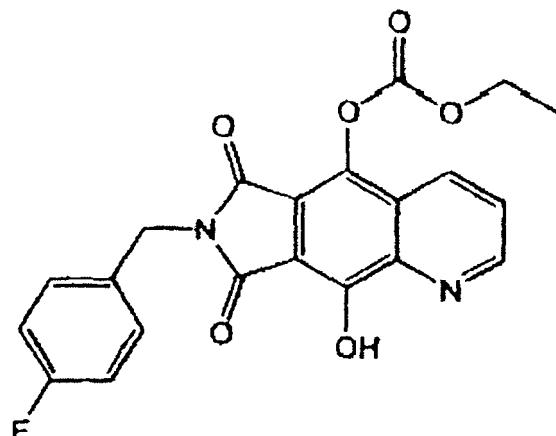
30 *7-(4-fluoro-bencil)-9-hidroxi-6,8-dioxo-7,8-dihidro-6H-pirrolo[3,4-g]quinolin-5-il éster del éster etílico del ácido
carbónico 4*

35

40

45

50



55 5,8-Dihidroxi-[6,7]-N-(4-fluorobencil)-succinimidoquinolina (300 mg, 0,887 mmol) 2 se suspendió en 1,4 dioxano
(5 ml) y agua (20 ml). Se añadió lentamente una solución acuosa de NaOH (0,567 M, 3,1 ml) formando una solución
de color rojo que se enfrió después en un baño de hielo-agua. Se añadió cloroformiato de etilo (0,093 ml, 0,975
mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron diclorometano y HCl acuoso 1
N por separado. La fase acuosa se extrajo con diclorometano dos veces más. La solución orgánica combinada se lavó
con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto bruto se volvió a cristalizar en EtOAc produciendo 7-(4-
fluorobencil)-9-hidroxi-6,8-dioxo-7,8-dihidro-6H-pirrolo[3,4-g]quinolin-5-il éster del éster etílico del ácido carbónico
4 (136 mg, 37%) en forma de un sólido de color amarillo. 1H RMN ($CDCl_3$) δ 9,0 (d, 1H), 8,5 (d, 1H), 7,7 (dd, 1H),
7,5 (t, 2H), 7,4 (t, 2H), 7,0 (t, 2H), 4,8 (s, 2H), 4,5 (c, 2H), 1,5 (t, 3H); EM: 409 (M-1)

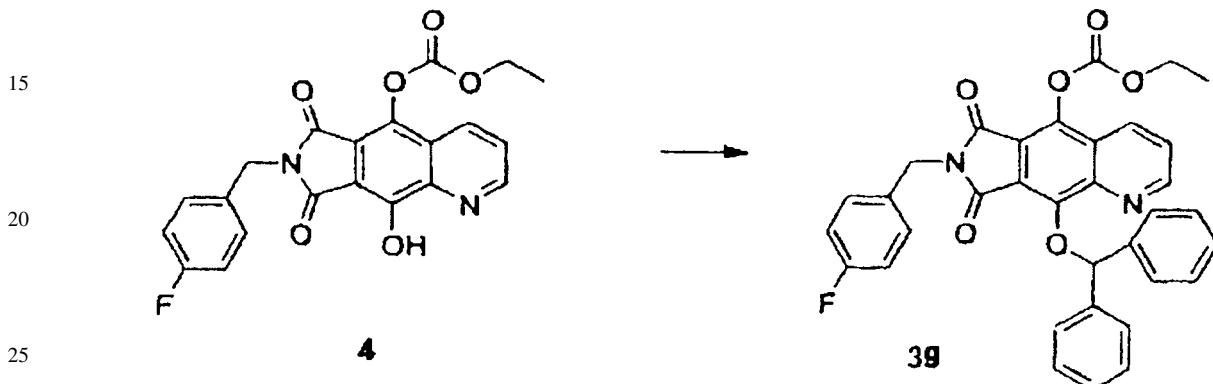
65

Ejemplo 5

Difenildiazometano 38

5 Se suspendieron Benzofenona hidrazone (25 g, 122,3 mmol) y sulfato de sodio (anhidro) (26 g, 183,5 mmol) en éter (anhidro, 400 ml). A esta mezcla, se añadió una solución saturada en etanol (10 ml) de hidróxido de potasio (polvo), seguido de óxido de mercurio (66,2 g 305,8 mmol) formando una solución de color rojo. Esta solución se agitó a RT durante 1,5 horas. Se retiró el sólido por filtración. El filtrado se concentró hasta un residuo, que se volvió a disolver en 200 ml de hexano y se colocó en una cámara fría durante toda una noche. La solución solidificada se evaporó hasta sequedad, que proporcionó difenildiazometano 38 en forma de un sólido de color rojo (24,7 g, 99,7%).

10



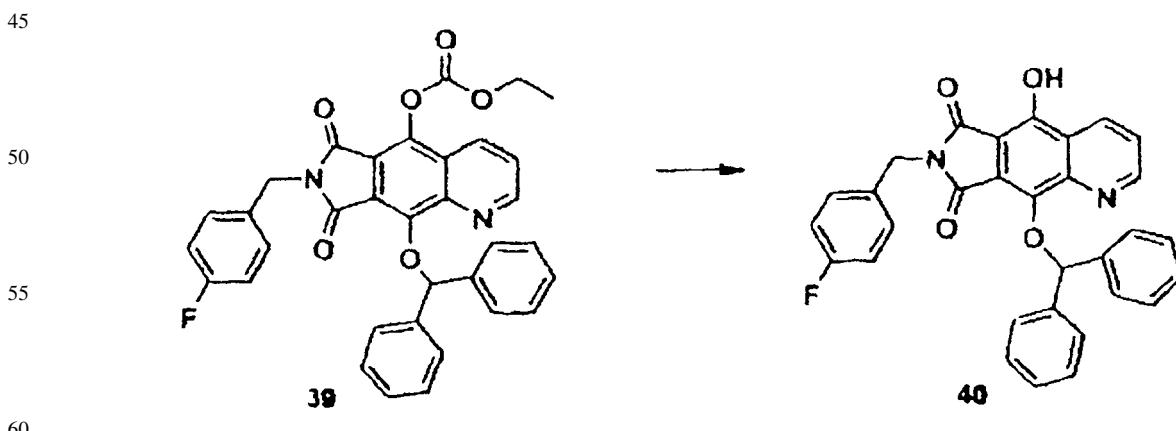
Ejemplo 6

30 Se disolvió Mono carbonato 4 (8,9 g, 21,7 mmol) en 1,2-dicloroetano (400 ml). Se añadió Difenildiazometano 38 (8,4 g, 43,4 mmol) de una vez. La mezcla se agitó a 70°C durante 3 horas. La reacción se controló mediante TLC (EtOAc/Hexano = 3/7). Después de la finalización de la reacción, la solución se enfrió hasta temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. El producto bruto se cromatógrafió sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano proporcionando el producto 39 en forma de un sólido de color blanco (10,1 g, 80%). ^1H RMN (CDCl_3): δ 9,1 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,6 (dd, 1H), 7,6 (d, 4H), 7,4 (dd, 2H), 7,2-7,3 (m, 6H), 7,0 (t, 2H), 4,8 (s, 2H), 4,4 (c, 2H), 1,4 (t, 3H), EM: 577 (M+1), 599 (M+23).

35

40 Se repitió la reacción, donde se disolvió mono-carbonato 4 (0,2 g, 0,4878 mmol) en 9 ml de dicloroetano. A esto se añadió difenildiazometano (0,189 g, 0,9756 mmol) y se agitó a 70°C durante dos horas. Despues que se consumió el material de partida, se retiró por concentración algo de disolvente, y se cromatógrafió (25% de acetato de etilo/hexanos) producto el producto 39 (0,2653 g, 0,4598 mmol, 94%). ^1H RMN (CDCl_3) δ 9,14 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,61 (m, 5H), 7,43 (dd, 2H), 7,27 (m, 6H), 7,02 (dd, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,45 (c, 2H), 1,47 (t, 3H,) EM: 577 (M+1)

45

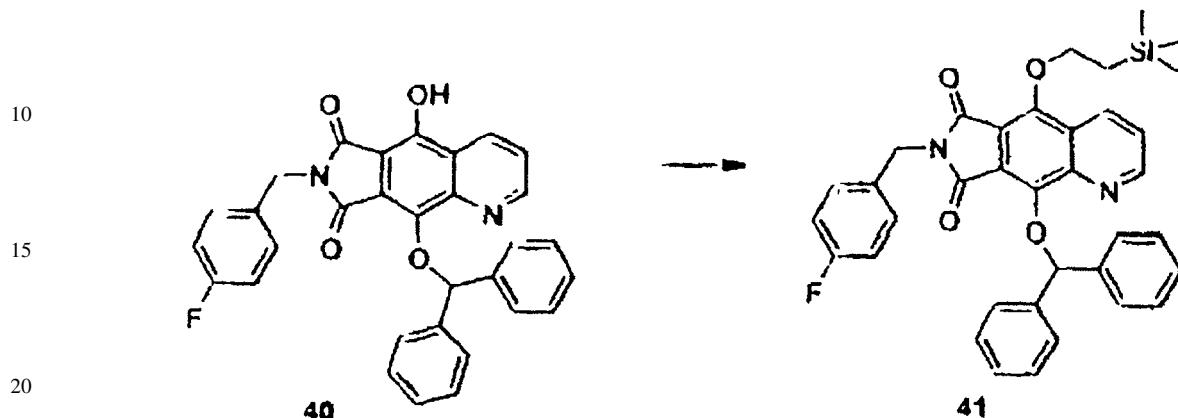


Ejemplo 7

60 Una solución de K_2CO_3 (24,2 g, 175,2 mmol) en agua (120 ml) y se añadió 4-dimetilaminopiridina (4,24 g, 35,0 mmol) al carbonato de etilo 39 (10,1 g, 17,5 mmol) en THF (180 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante toda una noche. Se retira la mayoría de THF a presión reducida 30-40°C y la solución restante se diluye con diclorometano. Esto, se acidifica con HCl 1 N hasta pH aproximadamente 4. Se separó

la fase orgánica y se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró proporcionando un producto bruto sólido de color amarillo 40 (9,9 g, 100%). ^1H RMN (CDCl_3): δ 9,1 (d, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,4 (s, 1H, (OH)), 7,8 (s, 1H), 7,6 (dd, 1H), 7,6 (dd, 4H), 7,4 (d, 2H), 7,2-7,3 (m, 6H), 7,0 (t, 2H), 4,8 (s, 2H), CL/EM: 527 (M+23),

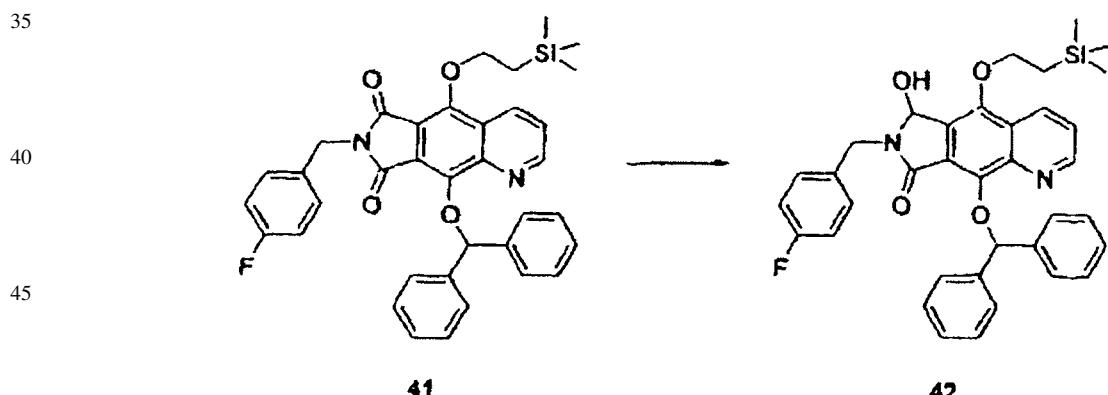
5



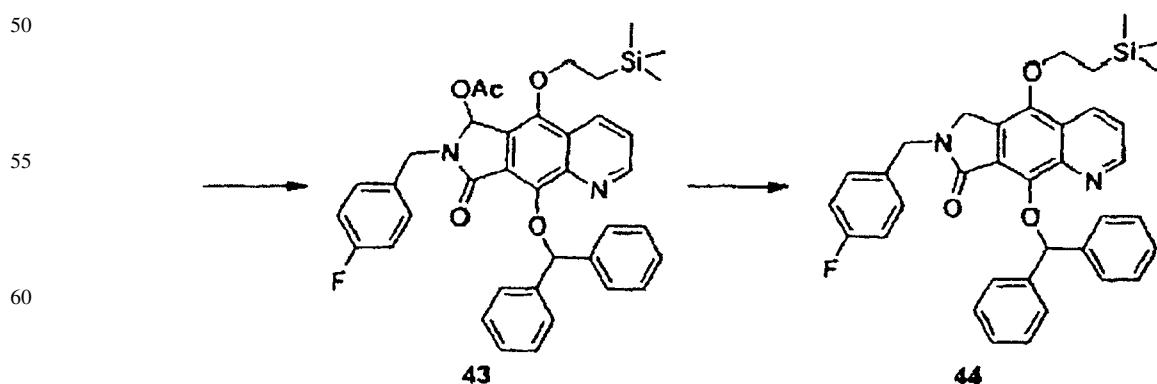
25 Ejemplo 8

2-(Trimetilsilil) etanol (2,4 ml, 16,7 mmol), trifenilfosfina (3,5 g, 13,4 mmol) y dietil azodicarboxilato (92,1 ml, 13,4 mmol) se añadió al fenol 40 (3,37 g, 6,7 mmol) en THF anhídrico (70 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas en nitrógeno. TLC indicó la finalización de la reacción. Se evaporó el disolvente y el aceite residual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano produciendo el producto 41 (3,3 g, 82%). ^1H RMN (CDCl_3): δ 9,1 (d, 1H), 8,6 (d, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,6 (dd, 1H), 7,6 (d, 4H), 7,4 (d, 2H), 7,2-7,3 (m, 6H), 7,0 (t, 2H), 4,8 (s, 2H), 4,6 (t, 2H), 1,2 (t, 2H), EM: 605 (M+1), 627 (M+23).

35



50



65

ES 2 315 922 T3

Ejemplo 9

El compuesto 41 (3,3 g, 5,46 mmol) se disolvió en la mezcla de THF (40 ml), isopropanol (20 ml) y agua (10 ml) y se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo. A esto se añadió borohidruro de litio (373,0 mg, 16,4 mmol) lentamente. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 1 hora en nitrógeno. TLC indicó la finalización de la reacción. Se añadió una solución de HCl 1 N (30 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado y se secó sobre Mg₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad proporcionando 42 en forma de un aceite (3,3 g).

10

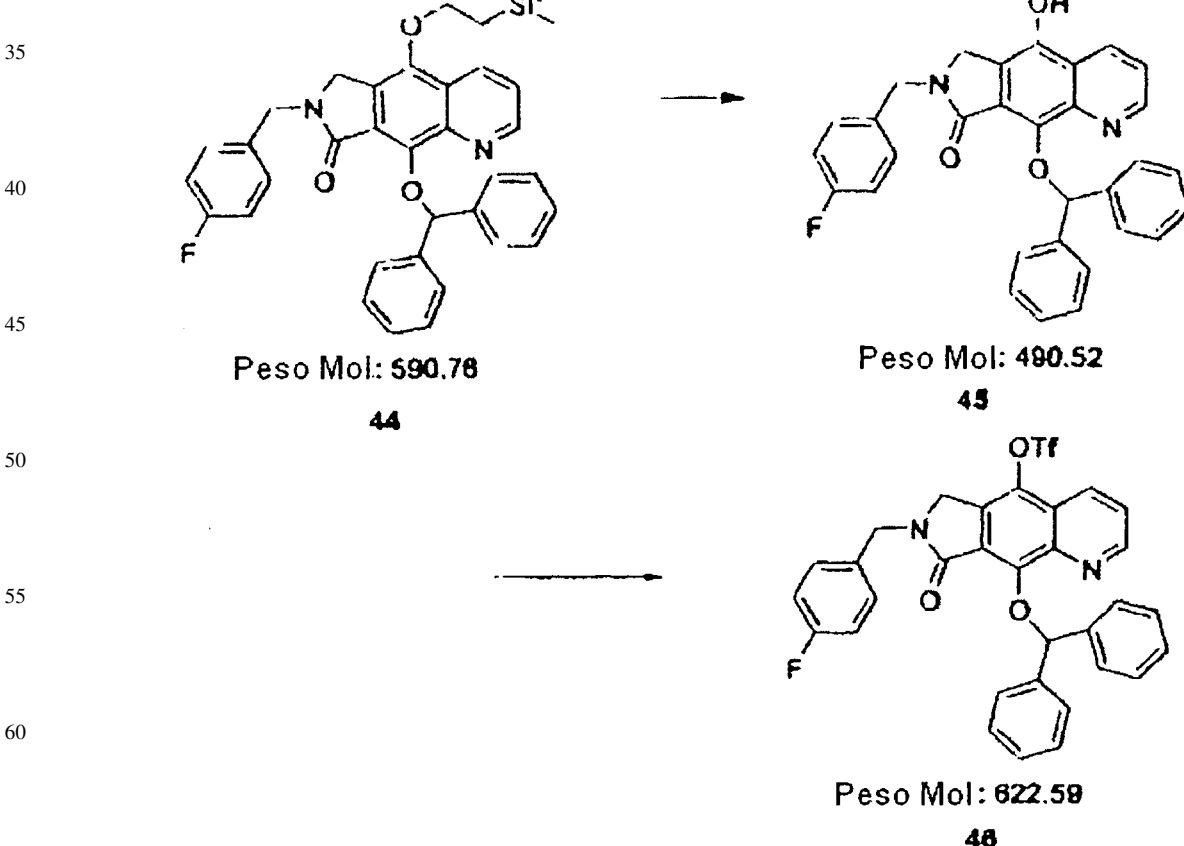
Ejemplo 10

El producto bruto 42 se disolvió en diclorometano anhidro (50 ml). Se añadieron N-dimetilaminopiridina (66,7 mg, 0,546 mmol), N,N-diisopropiletilamina (2,85 ml, 16,4 mmol) y anhídrido acético (1,03 ml, 109 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante toda una noche. TLC indicó la finalización de la reacción. La reacción se inactivó con HCl 1 N (30 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ dos veces (2 x 50 ml). Se lavó la fase orgánica con NaHCO₃ saturado, se secó (Mg₂SO₄) y se concentró proporcionando el producto bruto 43 (3,5 g).

Ejemplo 11

El producto bruto 43 se disolvió en diclorometano anhidro (60 ml) en nitrógeno. A esta solución se añadió 2,6-lutidina (3,2 ml, 23,7 mmol), trietilsilano (10 ml), después triflato de trimetilsililo (1,5 ml, 8,2 mmol) lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. TLC indicó la finalización de la reacción. Se inactivó con HCl 1 N (30 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ dos veces (2 x 50 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó (Mg₂SO₄) y se concentró. El residuo se cromatógrafió sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/Hexano produciendo 44 (1,4 g, 43,4% en 3 etapas de 41). ¹H RMN (CDCl₃): δ 9,0 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,7 (d, 4H), 7,4 (dd, 1H), 7,1-7,3 (m, 8H), 7,0 (t, 2H), 4,8 (s, 2H), 4,2 (s, 2H), 4,1 (t, 2H), 1,1 (t, 2H), 0,1 (s, 9H), EM: 591 (M+1).

30



65

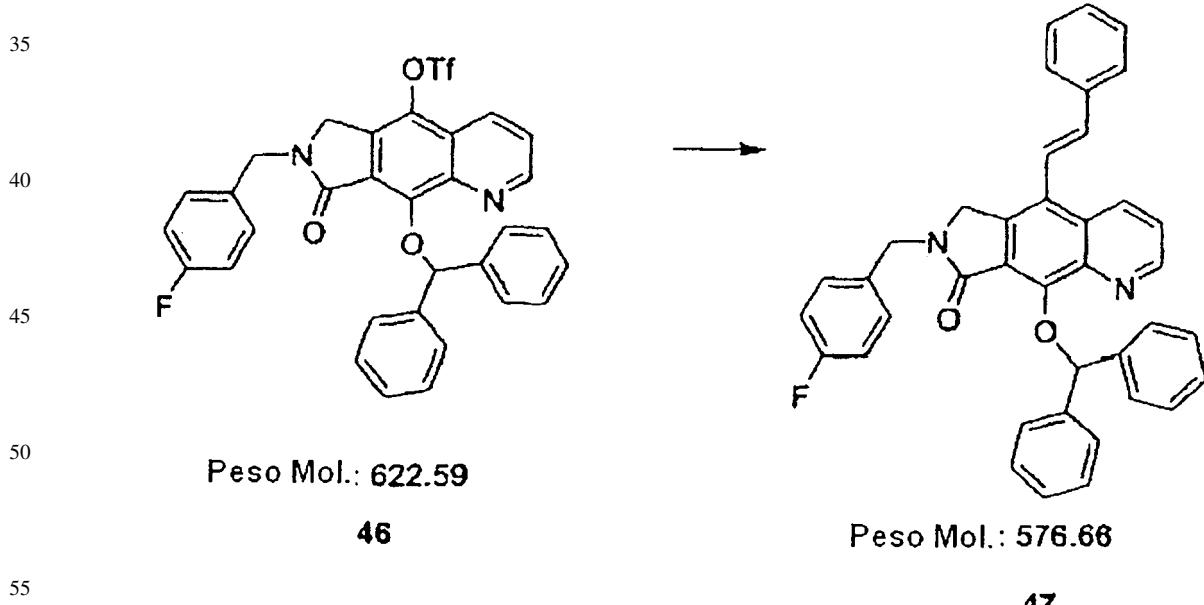
ES 2 315 922 T3

Ejemplo 12

- A 9-benzohidroxiloxi-7-(4-fluoro-bencil)-5-(2-trimetilsilanil-etoxi)-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-g]quinolin-8-ona 44 (300,8 mg, 0,509 mmol) en THF anhídrico (20 ml), se añadió fluoruro de tetrabutilamonio hidrato (500 mg, 1,02 mmol).
 5 La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 1 hora. Las reacción se controló mediante TLC (EtOAc/hexano = 3/7). Después de la finalización de la reacción, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró proporcionando un producto bruto 45 (280 mg).
- 10 Se repitió la reacción, a una solución de lactama 44 (0,026 g, 0,044 mmol) en THF (0,441 ml) se añadió trietilamina (0,025 ml, 0,176 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio en 1 M THF (0,066 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera inerte durante 30 minutos, se controló hasta la finalización mediante EM. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con NH₄Cl saturado, se secó (MgSO₄), y se concentró a vacío. El material bruto 45 se recogió inmediatamente sin purificación o caracterización adicional: EM: 491 (M+1).
- 15 Como alternativa, a una solución de 9-benzohidroxiloxi-7-(4-fluoro-bencil)-5-(2-trimetilsilanil-etoxi)-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-g]quinolin-8-ona 44 (30 mg, 0,051 mmol) disuelta en THF (1 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio hidrato (1 M en THF, 150 µl). La mezcla de reacción se volvió de color rojo y se agitó a temperatura ambiente durante 1/2 hora en una atmósfera inerte, que generó 9-benzohidroxiloxi-7-(4-fluoro-bencil)-5-hidroxi-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-g]quinolin-8-ona 45. TLC se usó para controlar la reacción.
- 20

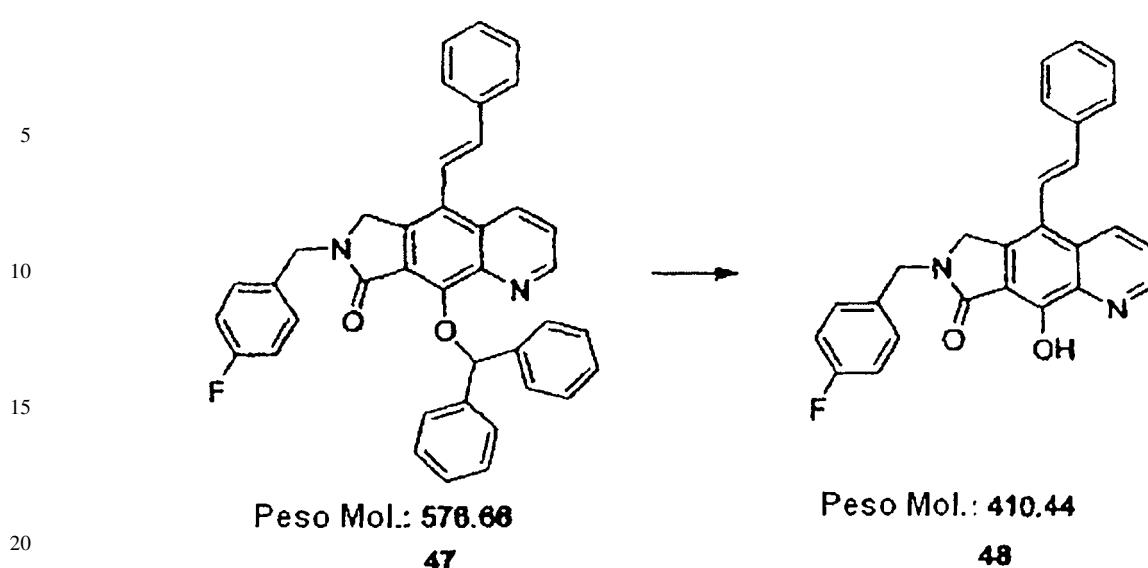
Ejemplo 13

- El compuesto bruto 45 se disolvió en diclorometano (20 ml). A esto se añadió carbonato de cesio (200 mg, 0,611 mmol) y N-feniltrifluorometano sulfonimida (220 mg, 0,611 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 16 horas. La reacción se controló mediante TLC (EtOAc/hexano = 3/7). Después de la finalización de la reacción, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con HCl 1 H, NaHCO₃ saturado y salmuera. Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se concentró. El residuo se cromatógrafió sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/Hexano produciendo el producto limpio 46 (135 mg, 42,6% en 2 etapas). ¹H RMN (CDCl₃): δ 9,1 (d, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,7 (d, 4H), 7,6 (dd, 1H), 7,2-7,4 (m, 8H), 7,1 (t, 2H), 4,8 (s, 2H), 4,4 (s, 2H), EM: 623 (M+1), 645 (M+23).



Ejemplo 14

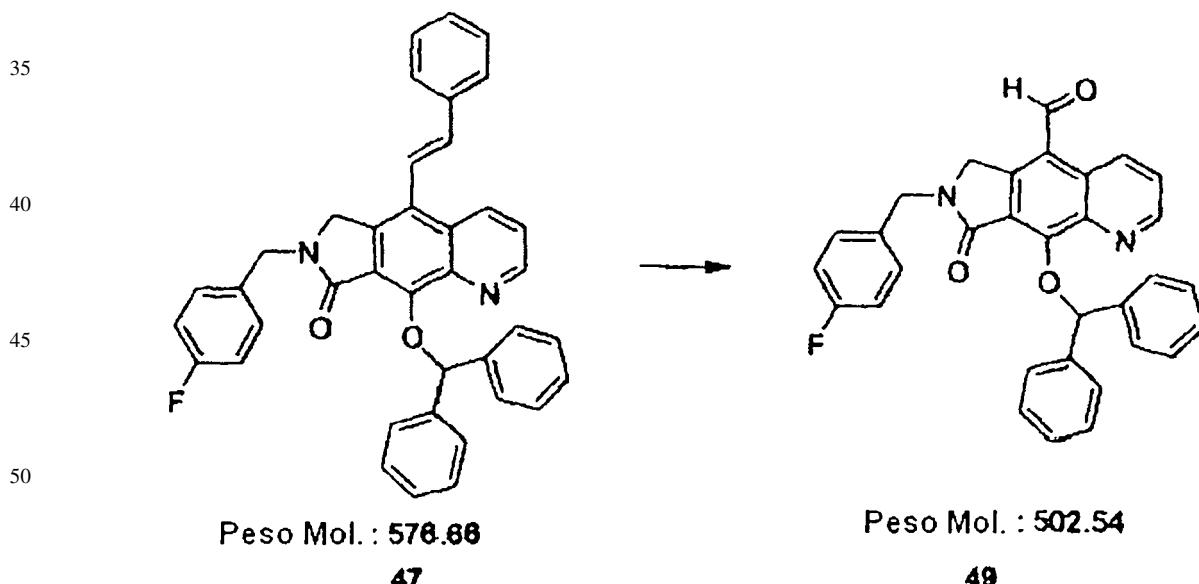
- 60 Al triflato 46 (66,6 mg, 0,107 mmol) en tolueno (2,8 ml)/etanol (1,2 ml)/agua (0,8 ml) se añadió carbonato de potasio (37 mg, 0,268 mmol), ácido transfenilvinil bórico (24,5 mg, 0,160 mmol) y tetrakis (trifenilfosfina)-paladio (0) (18,5 mg, 0,016 mmol). La mezcla en el matraz se purgó con argón tres veces y se calentó hasta 120°C en argón durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 H, NaHCO₃ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se cromatógrafió sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano produciendo el producto 47 (51,4 mg, 83%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 9,0 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,7 (d, 4H), 7,2-7,5 (m, 14H), 7,1 (d, 1H), 7,0 (dd, 2H), 6,8 (d, 1H), 4,8 (s, 2H), 4,4 (s, 2H), EM: 577 (M+1), 599 (M+23).



Ejemplo 15

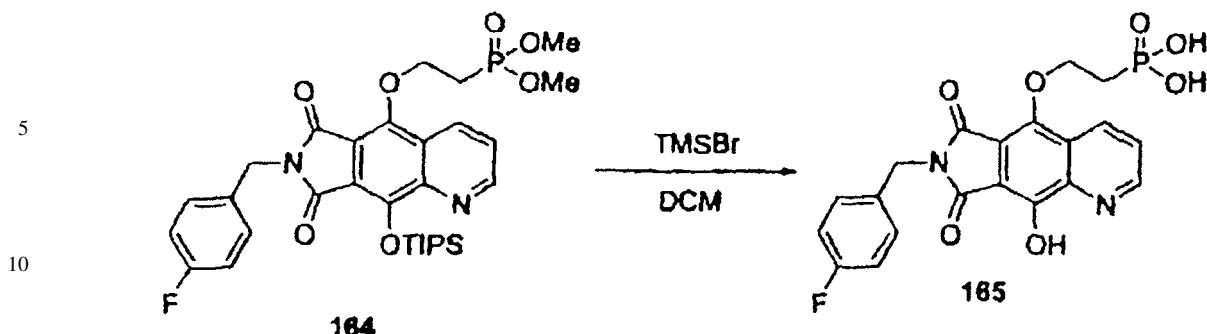
El compuesto 47 (12 mg, 0,02 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. Se añadió trietilsilano (200 J, 1l) seguido de TFA (100 μ l) lentamente. La mezcla empezó a echar humo y se volvió de color oscuro. Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se retiró el disolvente a presión reducida. El producto bruto se trituró en dietil éter/hexano produciendo un sólido de color amarillo 48 (9 mg, 90%).

^1H RMN (CDCl_3): δ 9,0 (d, 1H), 8,6 (d, 1H), 7,5 (m, 3H), 7,2-7,4 (m, 6H), 7,1 (m, 2H), 6,8 (d, 1H), 4,8 (s, 2H), 4,5 (s, 2H), EM: 411 (M+1).



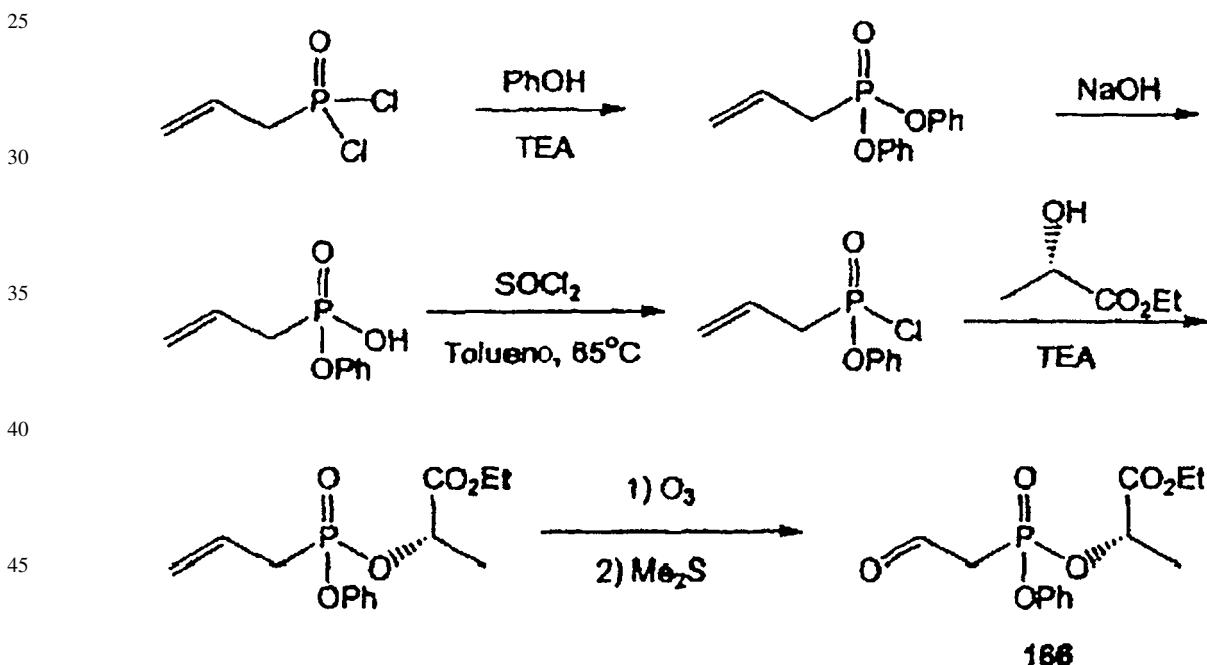
Ejemplo 16

El compuesto 47 (405 mg, 0,7 mmol) en diclorometano (150 ml) se enfrió hasta -78°C. Se pasó ozono lentamente (O_3) en la solución durante 30 min. TLC indicó la finalización de la reacción. Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 10 min para expulsar O_3 . Después se añadió dimetil sulfato (10 ml) a la mezcla a -78°C y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente lentamente con agitación. Después de 16 horas, la mezcla se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con metanol/diclorometano proporcionando producto de 49 (166,5 mg) y su forma hidrato (122 mg), rendimiento total de 80,8%. ^1H RMN (CDCl_3): δ 10,7 (s, 1H, CHO), 9,1 (m, 2H), 8,4 (s, 1H), 7,7 (d, 4H), 7,6 (dd, 2H), 7,2-7,4 (m, 8H), 7,0 (t, 2H), 4,8 (s, 2H), 4,6 (s, 2H), EM: 503 (M+1), 525 (M+23).



15 Ejemplo 17

Una solución del fosfonato 164 (0,025 g, 0,040 mmol) en diclorometano (0,397 ml) se trató con bromuro de trimetilsilano (0,0314 ml, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera inerte durante toda una noche. Se retiraron los volátiles a vacío con metanol. El sólido se lavó con diclorometano produciendo el diácido 165 (0,0094 g, 53%): ^1H RMN (CD_3OD) δ 9,4 (dd, 1H), 9,1 (dd, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,5 (dd, 2H), 7,1 (t, 2H), 4,9 (s, 2H), 4,8 (m, 2H), 2,45 (m, 2H); ^{31}P RMN (CD_3OD) δ 24,7; EM: 447 (M+1), 445 (M-1).

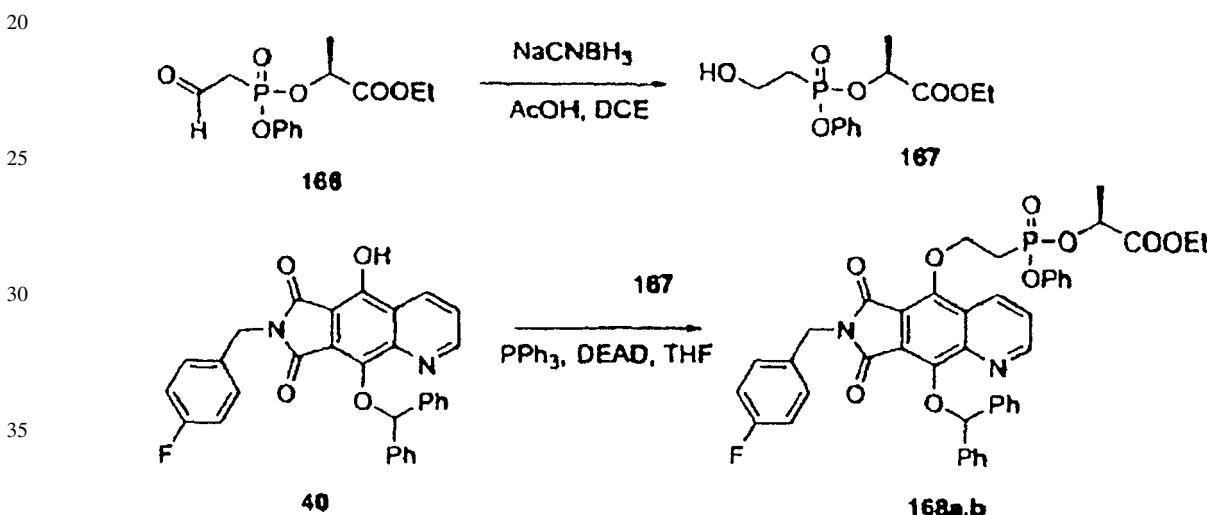


Ejemplo 18

A una solución de bicloruro alilfosfónico (4 g, 25,4 mmol) y fenol (5,2 g, 55,3 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) a 0°C se añadió trietilamina (TEA, 8,4 ml, 60 mmol). Después de agitar 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 a presión reducida. El residuo se filtró a través de un lecho de gel de sílice (se eluyó con 2:1 hexano-acetato de etilo) produciendo el producto bruto difenol alilfosfonato (7,8 g, que contiene el exceso de fenol) en forma de un aceite que se usó directamente sin ninguna purificación adicional. El material bruto se disolvió en CH_3CN (60 ml), y NaOH (4,4 N, 15 ml) se añadió a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se neutralizó con ácido acético hasta pH = 8 y se concentró a presión reducida para retirar la mayoría de acetonitrilo. El residuo se disolvió en agua (50 ml) y se lavó con CH_2Cl_2 (tres partes de 25 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 filtro, se evaporó y se co-evaporó con tolueno a presión reducida produciendo el monofenol alilfosfonato deseado (4,75 g, 95%) en forma de un aceite.

A una solución de monofenol alilfosfonato (4.75 g, 24 mmol) en tolueno (30 ml) se añadió SOCl_2 (5 ml, 68 mmol) y DMF (0,05 ml). Después de agitar a 65°C durante 4 h, la reacción se completó como se muestra por ^{31}P RMN. La mezcla de reacción se evaporó y se co-se evaporó con tolueno a presión reducida proporcionando el mono cloruro (5,5 g) en forma de un aceite. A una solución del mono cloruro en CH_2Cl_2 (25 ml) a 0°C se añadió (S)-lactato de etilo (3,3 ml, 28,8 mmol), seguido de TEA. La mezcla se agitó a 0°C durante 5 min, después a temperatura ambiente durante 1 h, y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y HCl (0,2 N), la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice produciendo el alil monolactato (5,75 g, 80%) en forma de un aceite (mezcla 2:1 de dos isómeros): ^1H RMN (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); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 25,4, 23,9.

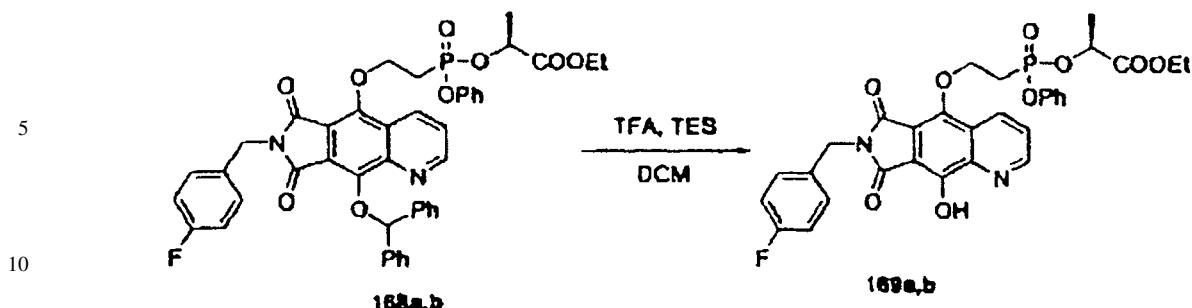
Una solución del alil monolactato (2,5 g, 8,38 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) se burbujeó con ozono a -78°C hasta que la solución se volvió de color azul, después se burbujeó con nitrógeno hasta que desapareció el color azul. Se añadió Metil sulfuro (3 ml) a -78°C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 16 h y se concentró a presión reducida proporcionando el aldehído deseado 166 (3,2 g, en forma de una mezcla 1:1 de DMSO): ^1H RMN (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), ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 17,7, 15,4.



A una solución de éster etílico del ácido 2-[(2-oxo-etil)-fenoxi-fosfinoiloxi]-propiónico; aldehído 166 (0,082 g, 0,218 mmol) en una mezcla 1:1 de DMSO y 1,2-dicloroetano se añadió ácido acético (0,050 ml, 0,870 mmol) después cianoborohidruro de sodio (0,027 g, 0,435 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas en una atmósfera inerte. Se añadió NaHCO_3 saturado a la mezcla de reacción y se agitó durante cinco minutos más. La mezcla se concentró a vacío para retirar la mayoría del dicloroetano. Se añadió salmuera y después se extrajo el producto bruto en acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (5/95-metanol/diclorometano) produciendo el producto 167 (0,047 g, 73%), un aceite como una mezcla de dos diastereómeros: ^1H RMN (CDCl_3) δ 7, 1-7,4 (m, 5H), 5,1 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,1 (m, 2H), 2,3 (m, 4H), 1,6 y 1,4 (d, 3H), 1,25 (m, 3H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 29,0, 26,8.

Ejemplo 21

A una solución de fenol 40 (0,033 g, 0,065 mmol) disuelta en THF (0,34 ml) se añadió alcohol etil-lactato fosfonato alcohol 167 (0,029 g, 0,097 mmol), trifenilfosfina (0,043 g, 0,162 mmol), y dietil azodicarboxilato (0,015 ml, 0,097 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera inerte durante toda una noche. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice (50/50-acetato de etilo/hexano) produciendo el producto 168 (0,027 g, 53%). La separación de los diastereómeros mediante cromatografía permitió la caracterización de 168a (0,016 g): ^1H RMN (CDCl_3) δ 9,1 (dd, 1H), 8,8 (dd, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,6 (m, 4H), 7,55 (m, 1H), 7,4 (dd, 2H), 7,1-7,4 (m, 11H), 7,0 (t, 2H), 5,0 (m, 1H), 4,9 (s, 2H), 4,8 (m, 2H), 4,1 (c, 3H), 2,75 (m, 2H), 1,4 (d, 3H), 1,2 (t, 3H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 26,05; EM: 790 (M+1) - y 168b (0,011 g): ^1H RMN (CDCl_3) δ 9,1 (dd, 1H), 8,8 (dd, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,6 (m, 4H), 7,55 (m, 1H), 7,40 (dd, 2H), 7,1-7,4 (m, 11H), 7,05 (t, 2H), 5,05 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,8 (m, 2H), 4,15 (c, 3H), 2,7 (m, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,2 (t, 3H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 24,37; EM: 790 (M+1)

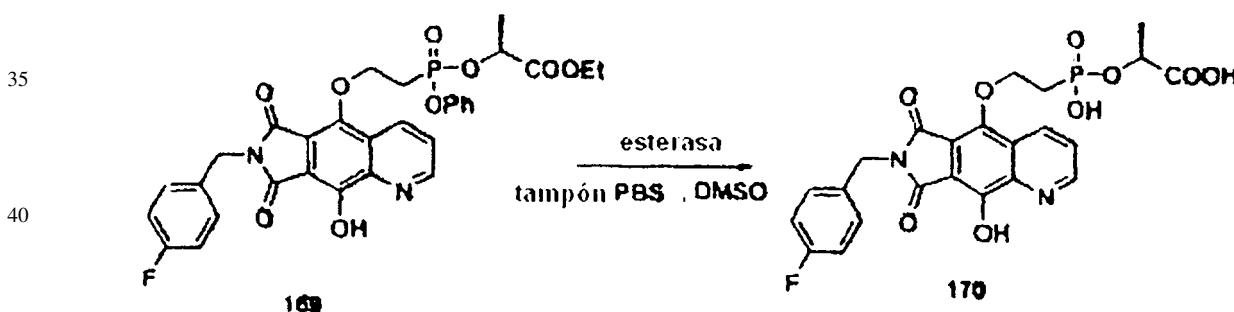


Ejemplo 22a

Una solución del fosfonato 168a (0,013 g, 0,0165 mmol) en diclorometano, (0,5 ml) se trató con ácido trifluoroacético (0,1 ml) y trietilsilano (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera inerte de nitrógeno durante 20 minutos. Se retiraron los compuestos volátiles a vacío con tolueno. El sólido se trituró en dietil éter/hexano produciendo el producto 169a (0,008 g, 80%) como una sal de TFA: ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,95 (dd, 1H), 8,9 (dd, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,5 (dd, 2H), 7,1-7,4 (m, 5H), 7,0 (t, 2H), 5,0 (m, 1H), 5,0 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,15 (c, 3H), 2,8 (m, 2H), 1,4 (d, 3H), 1,25 (t, 3H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 26,13; EM: 623 (M+1), 621 (M-1).

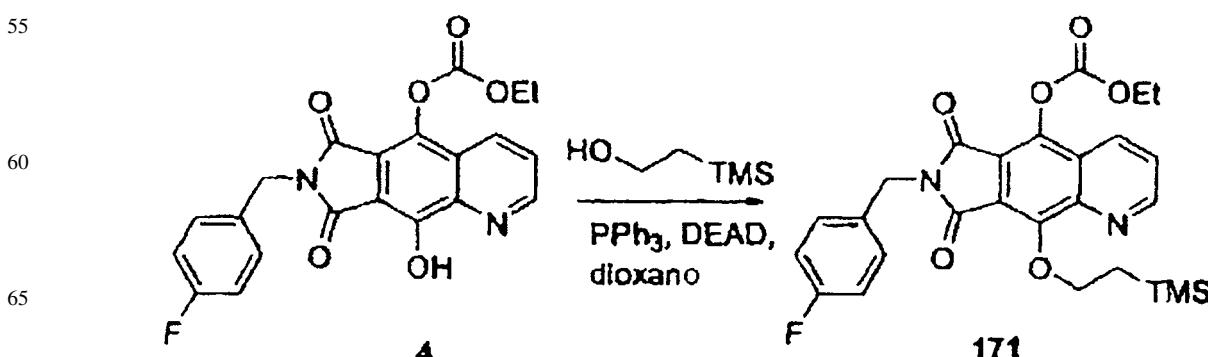
Ejemplo 22b

Una solución del fosfonato 168b (0,011 g, 0,014 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se trató con ácido trifluoroacético (0,1 ml) y trietilsilano (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera inerte durante 20 minutos. Los compuestos volátiles se retiraron a vacío con tolueno. El sólido se trituró en dietil éter/hexano produciendo el producto 169b (0,005 g, 60%) en forma de una sal de TFA: ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,95 (dd, 1H), 8,9 (dd, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,5 (dd, 2H), 7,1-7,4 (m, 5H), 7,0 (t, 2H), 5,0 (m, 2H), 4,9 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,15 (c, 3H), 2,7 (m, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,2 (t, 3H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 24,44; EM: 623 (M+1), 621 (M-1).



Ejemplo 23

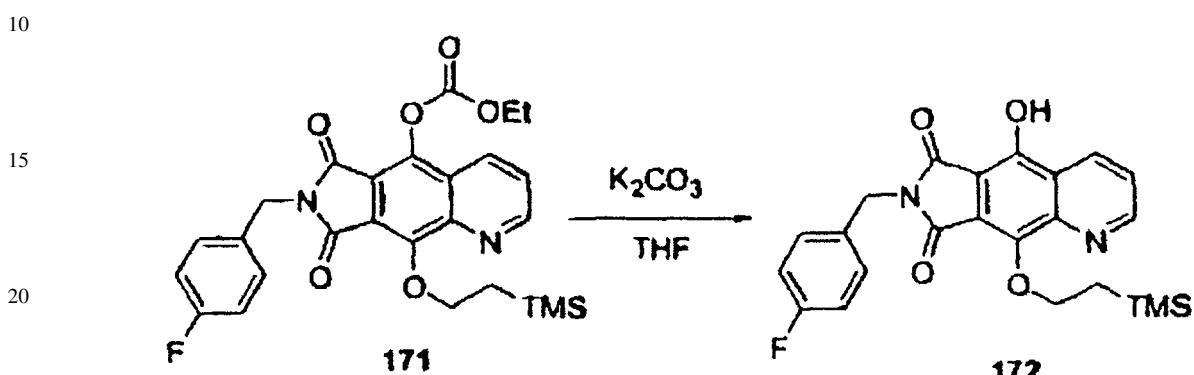
Una solución de etil-lactato fosfonato 169 (0,021 g, 0,034 mmol) en DMSO (0,675 ml) y solución salina de tampón fosfato (3,38 ml) se calentó hasta 40°C. La mezcla de reacción se trató con esterasa de hígado porcino (0,200 ml) y se agitó durante toda una noche. Se añadió otro equivalente de esterasa al día siguiente y la mezcla se agitó otro día. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa produciendo el producto 170 (0,008 g, 46%) en forma de un sólido: ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,95 (dd, 1H), 8,9 (dd, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,45 (dd, 2H), 7,05 (t, 2H), 4,9 (s, 2H), 4,85 (m, 3H), 2,5 (m, 2H), 1,5 (d, 3H); ^{31}P RMN (CD_3OD) δ 26,26; EM: 519 (M+1), 517 (M-1).



ES 2 315 922 T3

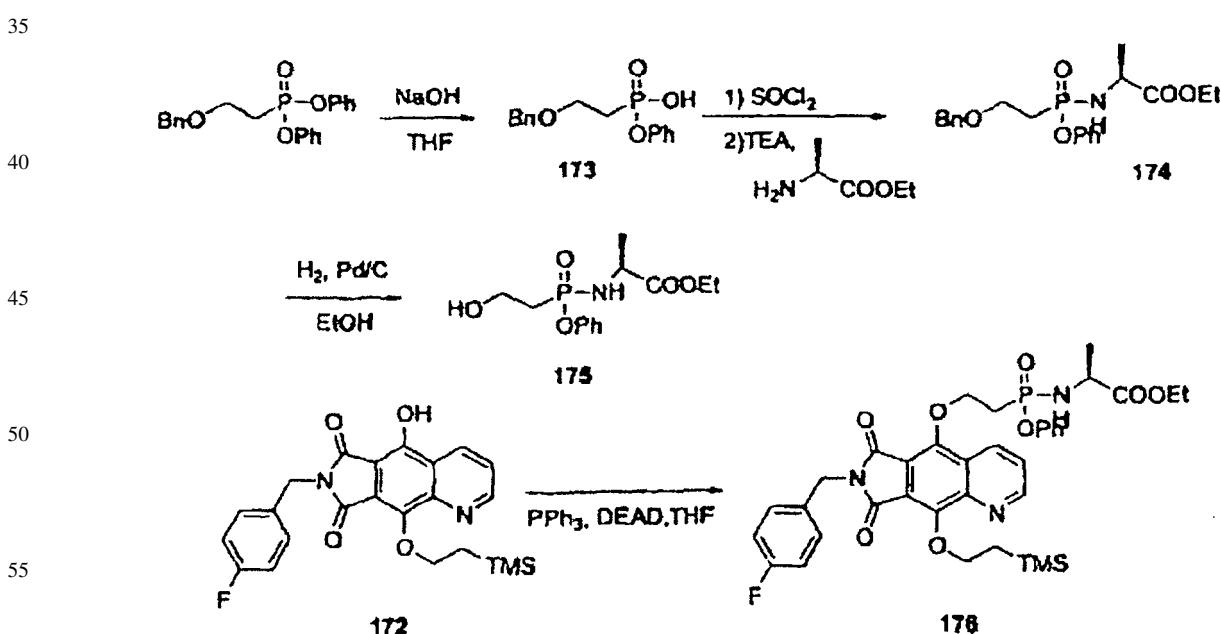
Ejemplo 24

A una solución de fenol 4 (1,14 g, 2,79 mmol) disuelto en dioxano (27,9 ml) se añadió 2-(trimetilsilil)-etanol (0,600 ml, 4,18 mmol), trifenilfosfina (1,46 g, 5,57 mmol), y dietil azodicarboxilato (0,88 ml, 5,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera inerte durante toda una noche. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice (30/70-acetato de etilo/hexano) produciendo el producto 171 (0,240 g, 67%): ^1H RMN (CDCl_3) δ 9,1 (dd, 1H), 8,5 (dd, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,45 (dd, 2H), 7,0 (t, 2H), 4,9 (m, 2H), 4,8 (s, 2H), 4,45 (c, 2H), 1,5 (t, 3H), 1,4 (m, 2H), 0,1 (s, 9H); EM: 510 (M+1).



25 Ejemplo 25

Al carbonato de etilo 171 (0,716 g, 1,4 mmol) en THF (70,2 ml) se añadió una solución (45 ml) de K₂CO₃ (1,94 g, 14 mmol) en agua y 4-dimetilaminopiridina (0,035 g, 0,281 mmol). La solución de color amarillo se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera inerte durante toda una noche. Se retiró la mayoría de THF a vacío y la solución restante se diluyó con diclorometano, se lavó con HCl 1 N y salmuera, después se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto bruto se trituró en dietil éter/hexano produciendo el producto sólido de color amarillo 172 (0,428 g, 70%): ¹H RMN (CDCl₃) δ 9,1 (dd, 1H), 8,65 (dd, 1H), 7,6 (dd, 1H), 7,5 (dd, 2H), 7,0 (t, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,85 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 0,1 (s, 9H); EM: 438 (M+1).



60 Ejemplo 26

A una solución del éster dibencílico del ácido (2-benziloxi-etil)-fosfónico (0,200 g, 0,543 mmol) en THF se añadió una solución de NaOH (1,36 ml, 1 M) en agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mayoría de THF se retiró a vacío y el residuo se disolvió en agua. La solución acuosa se lavó con acetato de etilo tres veces después se acidificó con HCl 1 N (hasta pH = 1) después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se concentró se co-evaporó con tolueno a vacío produciendo el mono-ácido, éster monobencílico del ácido (2-benciloxi-etil)-fosfónico, 173 (0,160 g. 100%) en forma de un aceite sin purificación adicional 1H RMN ($CDCl_3$) δ 9,25 (s a, 1H), 7,4-7,1 (m, 10 H), 4,5 (s, 2H), 3,8 (m, 2H), 2,25 (m, 2H); ^{31}P RMN ($CDCl_3$) δ 28,63.

ES 2 315 922 T3

Ejemplo 27

A una solución del mono-ácido 173 (0,160 g, 0,576 mmol) disuelta en acetonitrilo (3.84 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,42 ml, 5,76 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C y se agitó durante 3 horas momento en el que la reacción se completó como se muestra por ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 36,7. La mezcla de reacción se concentró como tal produciendo el intermedio mono-clorhidrato en forma de un aceite que se disolvió inmediatamente en diclorometano (2,88 ml) y se trató con trietilamina (0,321 ml, 2,30 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió L-alanina etil éster (0,265 g, 1,73 mmol). La mezcla se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente en una atmósfera inerte y después se concentró a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y NH_4Cl saturado, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) después se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice se lavó con metanol antes de usar (1/1-acetato de etilo/hexano) produciendo el amidato 174 (0,095 g, 45%) en forma de un aceite con una mezcla 1:1,2 de diastereómeros: ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,1-7,4 (m, 10H), 4,6 (s, 2H), 4,1 (c, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 2,3 (m, 2H), 1,3 y 1,2 (d, 3H), 1,25 (t, 3H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 29,51, 28,70.

15

Ejemplo 28

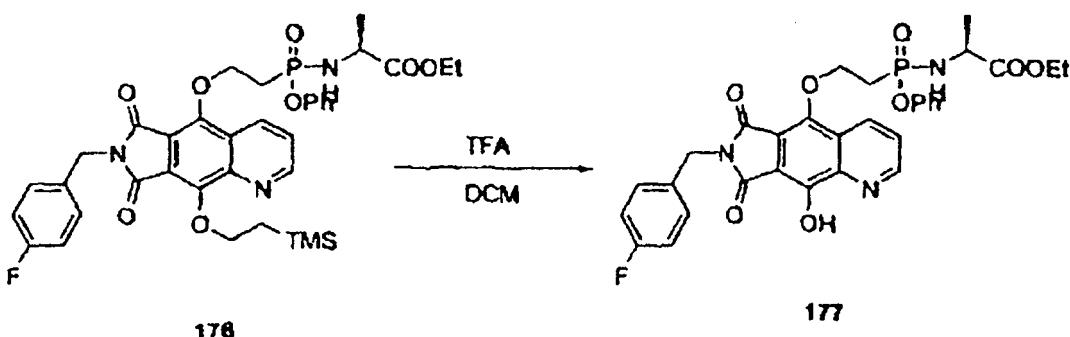
A una solución del amidato 174 (0,095 g, 0,243 mmol) disuelto en etanol (4.9 ml) se añadió paladio (sobre carbono). La reacción se purgó a vacío después se sometió a gas hidrógeno (mediante globo unido al recipiente de reacción). Despues de diversas purgas entre gas y vacío la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se filtró con Celita y se concentró a vacío produciendo el alcohol 175 (0,74 g, 100%) en forma de un aceite con una mezcla 1:1,2 de diastereómeros sin purificación adicional: ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,4-7,1 (m, 5H), 4,15 (m, 2H), 3,7 (c, 2H), 3,5 (m, 1H), 2,2 (m, 2H), 1,35 y 1,25 (d, 3H), 1,25 (m, 3H); ^{31}P RMN (CDCl_3 CDCl_3) δ 30,82, 30,54.

25

Ejemplo 29

A una solución de fenol 172 (0,073 g, 0,167 mmol) disuelto en THF (1,67 ml) se añadió el alcohol 175 (0,075 g, 0,25 mmol), trifenilfosfina (0,087 g, 0,33 mmol), y dietil azodicarboxilato (0,042 ml, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera inerte durante toda una noche. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía sobre gel de sílice se lavó con metanol antes de uso (80/20-tolueno/acetona) produciendo el producto 176 (0,065 g, 54%) con una mezcla 1:1,2 de diastereómeros: ^1H RMN (CDCl_3) δ 9,1 (dd, 1H), 8,8 (dd, 1H), 7,6 (dd, 1H), 7,5 (dd, 2H), 7,4-7,1 (m, 5H), 7,0 (t, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,85-4,7 (m, 4H), 4,2 (c, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,0-3,8 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 1,4 y 1,25 (d, 3H), 1,3 (m, 2H), 1,2 (m, 3H), 0,10 (s, 9H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 27,84, 26,96; EM: 722 (M+1).

40



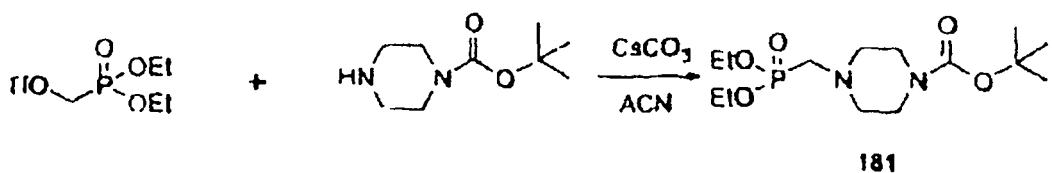
50

Ejemplo 30

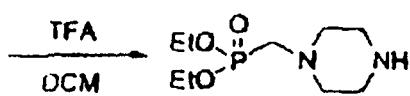
Una solución del fosfonato 176 (0,030 g, 0,042 mmol) en diclorometano (0,832 ml) se trató con ácido trifluoroacético (0,064 ml, 0,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera inerte durante 45 minutos. Se retiraron los compuestos volátiles a vacío con tolueno. El sólido se trituró en dietil éter/hexano produciendo el producto 177 (0,022 g, 85%) en forma de una sal de TFA con una mezcla 1:1,2 de diastereómeros: ^1H RMN (CDCl_3) δ 9,0 (dd, 1H), 8,85 (dd, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,5 (dd, 2H), 7,4-7,1 (m, 5H), 7,0 (t, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,85 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,1 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 1,35 y 1,30 (d, 3H), 1,2 (m, 3H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 27,86, 27,05; EM: 622 (M+1), 620 (M-1).

55

5



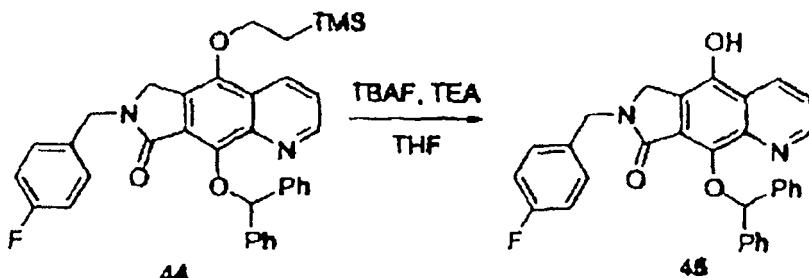
10



15

182

20

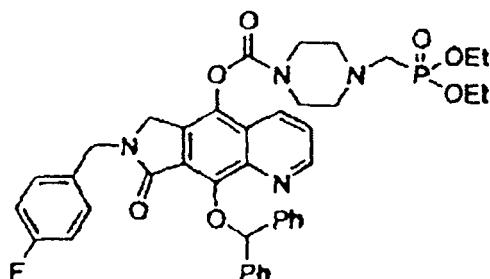


25

45

30

1) Trifosgeno, TEA, DMAP, DCM
2) TEA, 182



35

183

40

Ejemplo 31

A una solución de 1-BOC-piperazina (0,200 g, 1,08 mmol) en acetonitrilo (10.4 ml) se añadió CsCO_3 (1,05 g, 3,23 mmol) y después se enfriaron a 0°C. Se añadió éster dietoxifosforilmetílico del ácido trifluorometanosulfónico (0,387 g, 1,29 mmol) disuelto en acetonitrilo (5 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora tras lo cual se concentró a vacío. La mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo después se lavó con NH_4Cl saturado y salmuera, se secó (MgSO_4), después se concentró a vacío. El residuo se purificó usando cromatografía de gel de sílice (3/97-metanol/diclorometano) produciendo el producto 181 (0,310 g, 86%) en forma de un aceite: ^1H RMN (CDCl_3) δ 4,15 (m, 4H), 3,45 (t, 4H), 2,8 (d, 2H), 2,6 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,35 (t, 6H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 24,03; EM: 337 (M+1).

Ejemplo 32

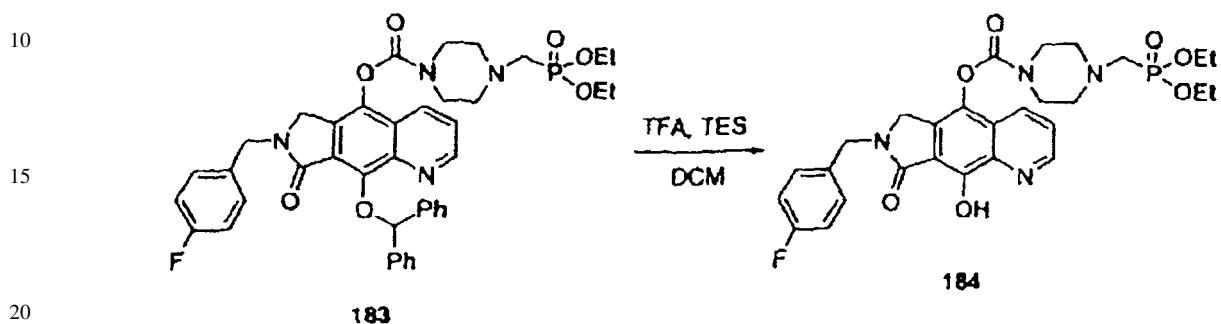
Una solución del fosfonato ligante de piperazina protegido por BOC 181 (0,310 g, 0,923 mmol) en diclorometano (6,15 ml) se trató con ácido trifluoroacético (0,711 ml, 9,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera inerte durante toda una noche. Se retiraron los compuestos volátiles a vacío con tolueno produciendo el free fosfonato de engarce de piperazina 182 (0,323 g, 100%) en forma de una sal de TFA: ^1H RMN (CDCl_3) δ 11,0 (s a, 1H), 4,2 (m, 4H), 3,45 (t, 4H), 3,35 (m, 4H), 3,2 (d, 2H), 1,4 (t, 6H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 19,16; EM: 237 (M+1).

Ejemplo 33

Una solución del intermedio fenol 45 (0,044 mmol) en diclorometano (0,441 ml) se trató con trietilamina (0,025 ml, 0,176 mmol) y cat. 4-dimetilaminopiridina. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C después se añadió trifosgeno (0,026 g, 0,088 mmol) en una solución 1 M de diclorometano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera inerte durante 2 horas, después se añadió el fosfonato libre de engarce de piperazina 182 (0,046 g, 0,132

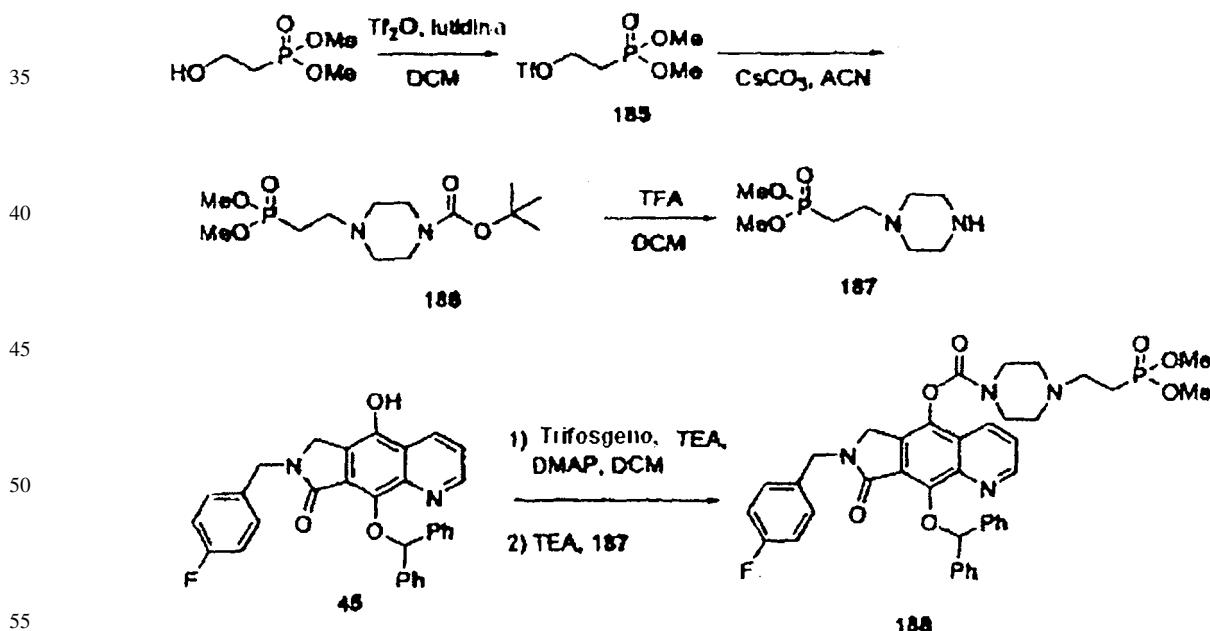
ES 2 315 922 T3

mmol) en una solución 1 M de diclorometano tratado con trietilamina (0,025 ml, 0,176 mmol), y la mezcla se agitó durante toda una noche. La mezcla se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con NH₄Cl saturado y salmuera, se secó (MgSO₄), y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (3/97-metanol/diclorometano) produciendo el producto 183 (0,016 g, 64%): ¹H RMN (CDCl₃) δ 9,05 (dd, 1H), 8,1 (dd, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,75 (d, 4H), 7,5 (dd, 1H), 7,4-7,m, 8H), 7,05 (t, 2H), 4,8 (s, 2H), 4,2 (s, 2H), 4,15 (m, 4H), 3,75 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 2,85 (d, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,35 (t, 6H); ³¹P RMN (CDCl₃) δ 23,57; EM: 753 (M+1).



Ejemplo 34

Una solución del fosfonato 183 (0,016 g, 0,021 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se trató con ácido trifluoroacético (0,1 ml) y trietilsilano (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera inerte durante 20 minutos. Se retiraron los compuestos volátiles a vacío con tolueno. El sólido se trituró en dietil éter/hexano produciendo el producto 184 (0,0125 g, 100%) en forma de una sal de TFA: ^1H RMN (CDCl_3) δ 9,0 (dd, 1H), 8,2 (dd, 1H), 7,6 (dd, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,05 (t, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,2 (m, 4H), 3,95 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,2 (d, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 1,4 (t, 6H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 19,93; EM: 587 (M+1), 585 (M-1).



Ejemplo 35

A una solución de éster dimetílico del ácido (2-hidroxi-ethyl)-fosfónico (0,250 g, 1,62 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadió 2,6-lutidina (0,284 ml, 2,44 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta -40°C y se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,355 ml, 2,11 mmol). La mezcla se agitó en el baño frío en una atmósfera inerte durante 2 horas momento en el que la reacción se completó como se muestra mediante ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 25,7. La mezcla se repartió entre diclorometano y agua se enfrió mediante un baño de hielo-agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío produciendo dimetoxi-fosforil-2-etyl éster del ácido trifluorometanosulfónico 185 en forma de un aceite que se llevó a cabo inmediatamente sin purificación o caracterización adicional.

ES 2 315 922 T3

Ejemplo 36

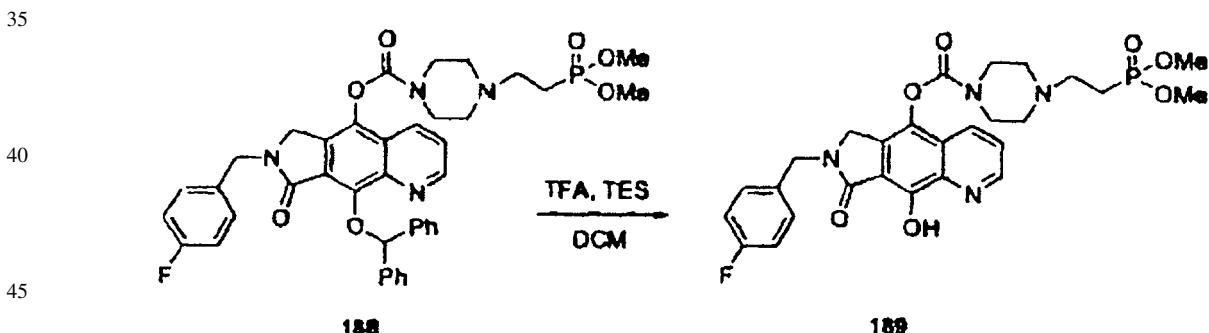
A una solución de 1-BOC-piperazina (0,252 g, 1,35 mmol) en acetonitrilo (14,3 ml) se añadió CsCO₃ (1,32 g, 4,06 mmol) y después se enfrió hasta 0°C. Se añadió dimetoxi-fosforil-2-ethyl éster del ácido trifluorometanosulfónico 185 (0,464 g, 1,62 mmol) disuelto en acetonitrilo (5 ml) en gotas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche después de lo cual se concentró a vacío. La mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo después se lavó con NH₄Cl saturado y salmuera, se secó (MgSO₄), después se concentró a vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (5/95-metanol/diclorometano) produciendo el fosfonato de engarce de piperazina protegido por BOC 186 (0,162 g, 31% en dos etapas) en forma de un aceite: ¹H RMN (CDCl₃) δ 3,75 (d, 6H), 3,4 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 2,4 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 1,45 (s, 9H); ³¹P RMN (CDCl₃) δ 33,06; EM: 323 (M+1).

Ejemplo 37

Una solución del fosfonato de engarce de piperazina protegido por BOC 186 (0,162 g, 0,503 mmol) en diclorometano (3,35 ml) se trató con ácido trifluoroacético (0,388 ml, 5,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera inerte durante toda una noche. Se retiraron los compuestos volátiles a vacío con tolueno produciendo el fosfonato de engarce de piperazina libre 187 (0,169 g, 100%) en forma de una sal de TFA: ^1H RMN (CD_3OD) δ 3,8 (d, 6H), 3,45 (m, 4H), 3,2 (m, 4H), 3,15 (m, 2H), 2,3 (m, 2H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 30,92; EM: 223 (M+1).

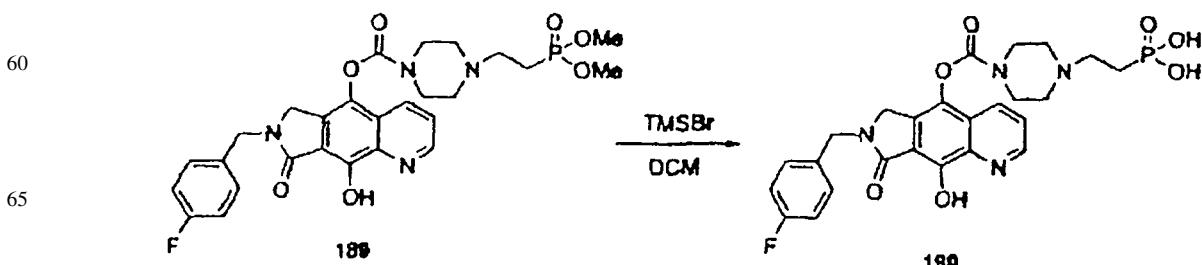
Ejemplo 38

Una solución del intermedio fenol 45 (0,046 mmol) en diclorometano (0,458 ml) se trató con trietilamina (0,026 ml, 0,183 mmol) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C después se añadió trifosgeno (0,027 g, 0,092 mmol) en una solución 1 M de diclorometano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera inerte durante 2 horas, después se añadió gota a gota el fosfonato de engarce de piperazina libre 187 (0,046 g, 0,137 mmol) en una solución 1 M de diclorometano tratado con trietilamina (0,026 ml, 0,183 mmol). La mezcla se agitó durante toda una noche y después se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con NH₄Cl saturado y salmuera, se secó (MgSO₄), y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante 25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100
105
110
115
120
125
130
135
140
145
150
155
160
165
170
175
180
185
190
195
200
205
210
215
220
225
230
235
240
245
250
255
260
265
270
275
280
285
290
295
300
305
310
315
320
325
330
335
340
345
350
355
360
365
370
375
380
385
390
395
400
405
410
415
420
425
430
435
440
445
450
455
460
465
470
475
480
485
490
495
500
505
510
515
520
525
530
535
540
545
550
555
560
565
570
575
580
585
590
595
600
605
610
615
620
625
630
635
640
645
650
655
660
665
670
675
680
685
690
695
700
705
710
715
720
725
730
735
740
745
750
755
760
765
770
775
780
785
790
795
800
805
810
815
820
825
830
835
840
845
850
855
860
865
870
875
880
885
890
895
900
905
910
915
920
925
930
935
940
945
950
955
960
965
970
975
980
985
990
995
1000
1005
1010
1015
1020
1025
1030
1035
1040
1045
1050
1055
1060
1065
1070
1075
1080
1085
1090
1095
1100
1105
1110
1115
1120
1125
1130
1135
1140
1145
1150
1155
1160
1165
1170
1175
1180
1185
1190
1195
1200
1205
1210
1215
1220
1225
1230
1235
1240
1245
1250
1255
1260
1265
1270
1275
1280
1285
1290
1295
1300
1305
1310
1315
1320
1325
1330
1335
1340
1345
1350
1355
1360
1365
1370
1375
1380
1385
1390
1395
1400
1405
1410
1415
1420
1425
1430
1435
1440
1445
1450
1455
1460
1465
1470
1475
1480
1485
1490
1495
1500
1505
1510
1515
1520
1525
1530
1535
1540
1545
1550
1555
1560
1565
1570
1575
1580
1585
1590
1595
1600
1605
1610
1615
1620
1625
1630
1635
1640
1645
1650
1655
1660
1665
1670
1675
1680
1685
1690
1695
1700
1705
1710
1715
1720
1725
1730
1735
1740
1745
1750
1755
1760
1765
1770
1775
1780
1785
1790
1795
1800
1805
1810
1815
1820
1825
1830
1835
1840
1845
1850
1855
1860
1865
1870
1875
1880
1885
1890
1895
1900
1905
1910
1915
1920
1925
1930
1935
1940
1945
1950
1955
1960
1965
1970
1975
1980
1985
1990
1995
2000
2005
2010
2015
2020
2025
2030
2035
2040
2045
2050
2055
2060
2065
2070
2075
2080
2085
2090
2095
2100
2105
2110
2115
2120
2125
2130
2135
2140
2145
2150
2155
2160
2165
2170
2175
2180
2185
2190
2195
2200
2205
2210
2215
2220
2225
2230
2235
2240
2245
2250
2255
2260
2265
2270
2275
2280
2285
2290
2295
2300
2305
2310
2315
2320
2325
2330
2335
2340
2345
2350
2355
2360
2365
2370
2375
2380
2385
2390
2395
2400
2405
2410
2415
2420
2425
2430
2435
2440
2445
2450
2455
2460
2465
2470
2475
2480
2485
2490
2495
2500
2505
2510
2515
2520
2525
2530
2535
2540
2545
2550
2555
2560
2565
2570
2575
2580
2585
2590
2595
2600
2605
2610
2615
2620
2625
2630
2635
2640
2645
2650
2655
2660
2665
2670
2675
2680
2685
2690
2695
2700
2705
2710
2715
2720
2725
2730
2735
2740
2745
2750
2755
2760
2765
2770
2775
2780
2785
2790
2795
2800
2805
2810
2815
2820
2825
2830
2835
2840
2845
2850
2855
2860
2865
2870
2875
2880
2885
2890
2895
2900
2905
2910
2915
2920
2925
2930
2935
2940
2945
2950
2955
2960
2965
2970
2975
2980
2985
2990
2995
3000
3005
3010
3015
3020
3025
3030
3035
3040
3045
3050
3055
3060
3065
3070
3075
3080
3085
3090
3095
3100
3105
3110
3115
3120
3125
3130
3135
3140
3145
3150
3155
3160
3165
3170
3175
3180
3185
3190
3195
3200
3205
3210
3215
3220
3225
3230
3235
3240
3245
3250
3255
3260
3265
3270
3275
3280
3285
3290
3295
3300
3305
3310
3315
3320
3325
3330
3335
3340
3345
3350
3355
3360
3365
3370
3375
3380
3385
3390
3395
3400
3405
3410
3415
3420
3425
3430
3435
3440
3445
3450
3455
3460
3465
3470
3475
3480
3485
3490
3495
3500
3505
3510
3515
3520
3525
3530
3535
3540
3545
3550
3555
3560
3565
3570
3575
3580
3585
3590
3595
3600
3605
3610
3615
3620
3625
3630
3635
3640
3645
3650
3655
3660
3665
3670
3675
3680
3685
3690
3695
3700
3705
3710
3715
3720
3725
3730
3735
3740
3745
3750
3755
3760
3765
3770
3775
3780
3785
3790
3795
3800
3805
3810
3815
3820
3825
3830
3835
3840
3845
3850
3855
3860
3865
3870
3875
3880
3885
3890
3895
3900
3905
3910
3915
3920
3925
3930
3935
3940
3945
3950
3955
3960
3965
3970
3975
3980
3985
3990
3995
4000
4005
4010
4015
4020
4025
4030
4035
4040
4045
4050
4055
4060
4065
4070
4075
4080
4085
4090
4095
4100
4105
4110
4115
4120
4125
4130
4135
4140
4145
4150
4155
4160
4165
4170
4175
4180
4185
4190
4195
4200
4205
4210
4215
4220
4225
4230
4235
4240
4245
4250
4255
4260
4265
4270
4275
4280
4285
4290
4295
4300
4305
4310
4315
4320
4325
4330
4335
4340
4345
4350
4355
4360
4365
4370
4375
4380
4385
4390
4395
4400
4405
4410
4415
4420
4425
4430
4435
4440
4445
4450
4455
4460
4465
4470
4475
4480
4485
4490
4495
4500
4505
4510
4515
4520
4525
4530
4535
4540
4545
4550
4555
4560
4565
4570
4575
4580
4585
4590
4595
4600
4605
4610
4615
4620
4625
4630
4635
4640
4645
4650
4655
4660
4665
4670
4675
4680
4685
4690
4695
4700
4705
4710
4715
4720
4725
4730
4735
4740
4745
4750
4755
4760
4765
4770
4775
4780
4785
4790
4795
4800
4805
4810
4815
4820
4825
4830
4835
4840
4845
4850
4855
4860
4865
4870
4875
4880
4885
4890
4895
4900
4905
4910
4915
4920
4925
4930
4935
4940
4945
4950
4955
4960
4965
4970
4975
4980
4985
4990
4995
5000
5005
5010
5015
5020
5025
5030
5035
5040
5045
5050
5055
5060
5065
5070
5075
5080
5085
5090
5095
5100
5105
5110
5115
5120
5125
5130
5135
5140
5145
5150
5155
5160
5165
5170
5175
5180
5185
5190
5195
5200
5205
5210
5215
5220
5225
5230
5235
5240
5245
5250
5255
5260
5265
5270
5275
5280
5285
5290
5295
5300
5305
5310
5315
5320
5325
5330
5335
5340
5345
5350
5355
5360
5365
5370
5375
5380
5385
5390
5395
5400
5405
5410
5415
5420
5425
5430
5435
5440
5445
5450
5455
5460
5465
5470
5475
5480
5485
5490
5495
5500
5505
5510
5515
5520
5525
5530
5535
5540
5545
5550
5555
5560
5565
5570
5575
5580
5585
5590
5595
5600
5605
5610
5615
5620
5625
5630
5635
5640
5645
5650
5655
5660
5665
5670
5675
5680
5685
5690
5695
5700
5705
5710
5715
5720
5725
5730
5735
5740
5745
5750
5755
5760
5765
5770
5775
5780
5785
5790
5795
5800
5805
5810
5815
5820
5825
5830
5835
5840
5845
5850
5855
5860
5865
5870
5875
5880
5885
5890
5895
5900
5905
5910
5915
5920
5925
5930
5935
5940
5945
5950
5955
5960
5965
5970
5975
5980
5985
5990
5995
6000
6005
6010
6015
6020
6025
6030
6035
6040
6045
6050
6055
6060
6065
6070
6075
6080
6085
6090
6095
6100
6105
6110
6115
6120
6125
6130
6135
6140
6145
6150
6155
6160
6165
6170
6175
6180
6185
6190
6195
6200
6205
6210
6215
6220
6225
6230
6235
6240
6245
6250
6255
6260
6265
6270
6275
6280
6285
6290
6295
6300
6305
6310
6315
6320
6325
6330
6335
6340
6345
6350
6355
6360
6365
6370
6375
6380
6385
6390
6395
6400
6405
6410
6415
6420
6425
6430
6435
6440
6445
6450
6455
6460
6465
6470
6475
6480
6485
6490
6495
6500
6505
6510
6515
6520
6525
6530
6535
6540
6545
6550
6555
6560
6565
6570
6575
6580
6585
6590
6595
6600
6605
6610
6615
6620
6625
6630
6635
6640
6645
6650
6655
6660
6665
6670
6675
6680
6685
6690
6695
6700
6705
6710
6715
6720
6725
6730
6735
6740
6745
6750
6755
6760
6765
6770
6775
6780
6785
6790
6795
6800
6805
6810
6815
6820
6825
6830
6835
6840
6845
6850
6855
6860
6865
6870
6875
6880
6885
6890
6895
6900
6905
6910
6915
6920
6925
6930
6935
6940
6945
6950
6955
6960
6965
6970
6975
6980
6985
6990
6995
7000
7005
7010
7015
7020
7025
7030
7035
7040
7045
7050
7055
7060
7065
7070
7075
7080
7085
7090
7095
7100
7105
7110
7115
7120
7125
7130
7135
7140
7145
7150
7155
7160
7165
7170
7175
7180
7185
7190
7195
7200
7205
7210
7215
7220
7225
7230
7235
7240
7245
7250
7255
7260
7265
7270
7275
7280
7285
7290
7295
7300
7305
7310
7315
7320
7325
7330
7335
7340
7345
7350
7355
7360
7365
7370
7375
7380
7385
7390
7395
7400
7405
7410
7415
7420
7425
7430
7435
7440
7445
7450
7455
7460
7465
7470
7475
7480
7485
7490
7495
7500
7505
7510
7515
7520
7525
7530
7535
7540
7545
7550
7555
7560
7565
7570
7575
7580
7585
7590
7595
7600
7605
7610
7615
7620
7625
7630
7635
7640
7645
7650
7655
7660
7665
7670
7675
7680
7685
7690
7695
7700
7705
7710
7715
7720
7725
7730
7735
7740
7745
7750
7755
7760
7765
7770
7775
7780
7785
7790
7795
7800
7805
7810
7815
7820
7825
7830
7835
7840
7845
7850
7855
7860
7865
7870
7875
7880
7885
7890
7895
7900
7905
7910
7915
7920
7925
7930
7935
7940
7945
7950
7955
7960
7965
7970
7975
7980
7985
7990
7995
8000
8005
8010
8015
8020
8025
8030
8035
8040
8045
8050
8055
8060
8065
8070
8075
8080
8085
8090
8095
8100
8105
8110
8115
8120
8125
8130
8135
8140
8145
8150
8155
8160
8165
8170
8175
8180
8185
8190
8195
8200
8205
8210
8215
8220
8225
8230
8235
8240
8245
8250
8255
8260
8265
8270
8275
8280
8285
8290
8295
8300
8305
8310
8315
8320
8325
8330
8335
8340
8345
8350
8355
8360
8365
8370
8375
8380
8385
8390
8395
8400
8405
8410
8415
8420
8425
8430
8435
8440
8445
8450
8455
8460
8465
8470
8475
8480
8485
8490
8495
8500
8505
8510
8515
8520
8525
8530
8535
8540
8545
8550
8555
8560
8565
8570
8575
8580
8585
8590
8595
8600
8605
8610
8615
8620
8625
8630
8635
8640
8645
8650
8655
8660
8665
8670
8675
8680
8685
8690
8695
8700
8705
8710
8715
8720
8725
8730
8735
8740
8745
8750
8755
8760
8765
8770
8775
8780
8785
8790
8795
8800
8805
8810
8815
8820
8825
8830
8835
8840
8845
8850
8855
8860
8865
8870
8875
8880
8885
8890
8895
8900
8905
8910
8915
8920
8925
8930
8935
8940
8945
8950
8955
8960
8965
8970
8975
8980
8985
8990
8995
9000
9005
9010
9015
9020
9025
9030
9035
9040
9045
9050
9055
9060
9065
9070
9075
9080
9085
9090
9095
9100
9105
9110
9115
9120
9125
9130
9135
9140
9145
9150
9155
9160
9165
9170
9175
9180
9185
9190
9195
9200
9205
9210
9215
9220
9225
9230
9235
9240
9245
9250
9255
9260
9265
9270
9275
9280
9285
9290
9295
9300
9305
9310
9315
9320
9325
9330
9335
9340
9345
9350
9355
9360
9365
9370
9375
9380
9385
9390
9395
9400
9405
9410
9415
9420
9425
9430
9435
9440
9445
9450
9455
9460
9465
9470
9475
9480
9485
9490
9495
9500
9505
9510
9515
9520
9525
9530
9535
9540
9545
9550
9555
9560
9565
9570
9575
9580
9585
9590
9595
9600
9605
9610
9615
9620
9625
9630
9635
9640
9645
9650
9655
9660
9665
9670
9675
9680
9685
9690
9695
9700
9705
9710
9715
9720
9725
9730
9735
9740
9745
9750
9755
9760
9765
9770
9775
9780
9785
9790
9795
9800
9805
9810
9815
9820
9825
9830
9835
9840
9845
9850
9855
9860
9865
9870
9875
9880
9885
9890
9895
9900
9905
9910
9915
9920
9925
9930
9935
9940
9945
9950
9955
9960
9965
9970
9975
9980
9985
9990
9995
10000
10005
10010
10015
10020
10025
10030
10035
10040
10045
10050
10055
10060
10065
10070
10075
10080
10085
10090
10095
10100
10105
10110
10115
10120
10125
10130
10135
10140
10145
10150
10155
10160
10165
10170
10175
10180
10185
10190
10195
10200



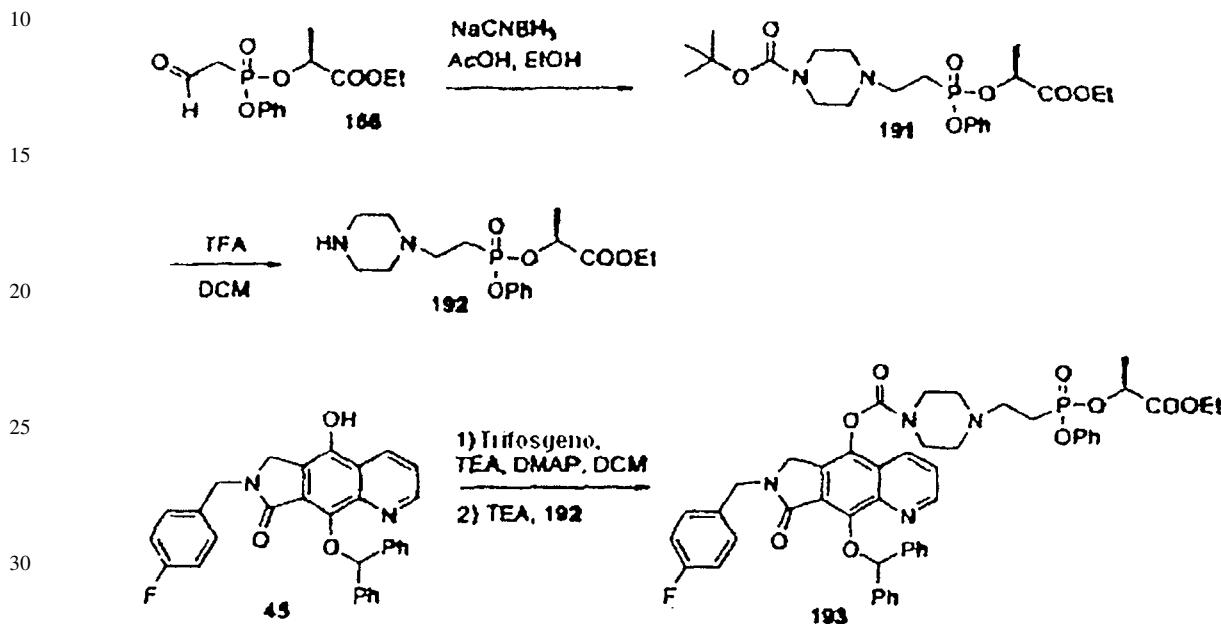
Ejemplo 39

Una solución del fosfonato 188 (0,019 g, 0,026 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se trató con ácido trifluoroacético (0,1 ml) y trietilsilano (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera inerte durante 20 minutos. Se retiraron los compuestos volátiles a vacío con tolueno. El sólido se trituró en dietil éter/hexano produciendo el producto 189 (0,013 g, 74%) en forma de una sal de TFA: ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,9 (dd, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,05 (t, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,2 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,8 (d, 6H), 3,4 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 2,4 (m, 2H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 27,31; EM: 573 (M+1).



Ejemplo 40

Una solución del fosfonato 189 (0,006 g, 0,009 mmol) en diclorometano (0,088 ml) se trató con bromuro de trimetilsilano (0,007 ml, 0,053 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche en una atmósfera inerte. Se retiraron los compuestos volátiles a vacío con metanol. El sólido se lavó con diclorometano produciendo el diácido 190 (0,006 g, 100%): ^1H RMN (CD_3OD) δ 9,3 (dd, 1H), 9,2 (dd, 1H), 8,2 (dd, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,1 (t, 2H), 4,8 (s, 2H), 4,6 (s, 2H), 3,6-3,2 (m, 10H), 2,35 (m, 2H); ^{31}P RMN (CD_3OD) δ 21,43; EM: 545 (M+1), 543 (M-1).



Ejemplo 41

A una solución de éster etílico del ácido 2-[(2-oxo-etil)-fenoxi-fosfinoiloxi]-propiónico, aldehído 166, en forma de una 1:1 mezcla de DMSO (0,050 g, 0,167 mmol) y 1-BOC-piperazina (0,034 g, 0,183 mmol) disueltos en etanol (1,67 ml) se añadió ácido acético (0,038 ml, 0,667 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas después se añadió cianoborohidruro de sodio (0,021 g, 0,333 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. Se añadió NaHCO_3 saturado a la mezcla de reacción y se agitó durante cinco minutos más. La mezcla se concentró a vacío para retirar la mayoría del etanol. Se añadió salmuera y después el producto bruto se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró. El residuo se purificó mediante chromatografía en gel de sílice (5/95-metanol/diclorometano) produciendo el producto 191 (0,050 g, 64%), un aceite en forma de una mezcla de diastereómeros: ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,4-7,1 (m, 5H), 5,0 (m, 1 H), 4,2 (m, 2H), 3,4 (m, 4H), 2,8 (m, 2H), 2,4 (m, 4H), 2,2 (m, 2H), 1,6 y 1,35 (d, 3H), 1,4 (s, 9H), 1,2 (t, 3H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 28,83, 27,18; EM: 471 (M+1).

Como alternativa, una solución del éster etílico del ácido 2-[(2-oxo-etil)-fenoxi-fosfinoiloxi]-propiónico 166, en forma de una mezcla de 1:1 con DMSO (0,500 g, 1,67 mmol), y éster terc-butílico del ácido piperazina-1-carboxílico (1-BOC-piperazina, 0,340 g, 1,83 mmol) disuelto en etanol (1,67 ml) se añadieron tamices moleculares 4 A (0,300 g) y ácido acético (0,400 ml, 6,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas después se añadió cianoborohidruro de sodio (0,212 g, 3,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró a vacío después se volvió a disolver en cloroformo. La mezcla se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera, se secó (NaSO_4), se filtró y se concentró. El residuo se trató con dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado, y el filtrado se concentró produciendo el éster terc-butílico del ácido 4-{2-[(1-E toxicarbonil-etoxy)-fenoxi-fosforil]-etil}-piperazina-1-carboxílico 191 (0,600 g, 77%) en forma de un aceite (mezcla de dos diastereómeros).

Ejemplo 42

Una solución del éster terc-butílico del ácido 4-{2-[(1-etoxicarbonil-etoxy)-fenoxi-fosforil]-etil}-piperazina-1-carboxílico 191 (0,050 g, 0,106 mmol) en diclorometano (0,709 ml) se trató con ácido trifluoroacético (0,082 ml, 1,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera inerte durante 4 horas. Se retiraron los compuestos volátiles a vacío con tolueno produciendo el fosfonato de engarce de piperazina libre 192 (0,051 g, 100%) en forma de una sal de TFA (mezcla de dos diastereómeros): ^1H RMN (CDCl_3) δ 10,8 (s a, 1H), 7,5-7,1 (m, 5H), 5,0 (m, 1H), 4,2 (m, 4H), 3,7 (m, 8H), 2,65 (m, 2H), 1,6 y 1,4 (d, 3H), 1,25 (t, 3H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 25,58, 20,86; EM: 371 (M+1).

ES 2 315 922 T3

Como alternativa una solución del éster terc-butílico del ácido 4-{2-[1-etoxicarbonil-ethoxy]-phenoxy}-fósforil]-etil}-piperazina-1-carboxílico 191 (0,100 g, 0,212 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) se trató con ácido trifluoroacético (0,340 ml, 4,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera inerte durante 6 horas. Se retiraron los compuestos volátiles a vacío con acetato de etilo produciendo la sal trifluoroacetato del éster etílico del ácido 2-(phenoxy)-(2-piperazin-1-il)-fósfoiloxy]-propiónico 192 (0,103 g, 100%) (mezcla de dos diastereómeros).

5

Ejemplo 43

10 Una solución del intermedio fenol 45 (0,039 mmol) en diclorometano (0,386 ml) se trató con trietilamina (0,022 ml, 0,155 mmol) y cat. 4-dimetilaminopiridina. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C después trifosgeno (0,023 g, 0,077 mmol) en una solución 1 M de diclorometano se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera inerte durante 2 horas, después se añadió el fosfonato de engrafe de piperazina libre 192 (0,056 g, 0,115 mmol) en una solución 1M de diclorometano tratado con trietilamina (0,022 ml, 0,155 mmol), y la mezcla se agitó durante toda una noche. La mezcla se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con NH₄Cl saturado y salmuera, se secó (MgSO₄), y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (5/95-metanol/diclorometano) produciendo el producto 193 (0,013 g, 50%) en forma de una mezcla de diastereómeros: ¹H RMN (CDCl₃) δ 9,05 (dd, 1H), 8,1 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,75 (d, 4H), 7,5 (dd, 1H), 7,4-7,1 (m, 11H), 7,05 (t, 2H), 5,1 (m, 1H), 4,8 (s, 2H), 4,2 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,8-3,4 (m, 4H), 3,0-2,2 (m, 8H), 1,6 y 1,4 (d, 3H), 1,2 (t, 3H); ³¹P RMN (CDCl₃) δ 28,30, 26,59; EM: 887 (M+1).

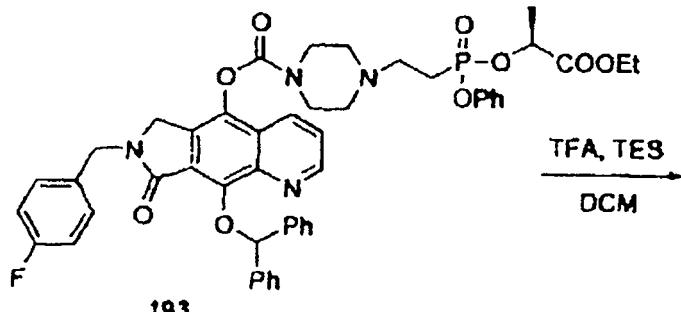
15

20

25

30

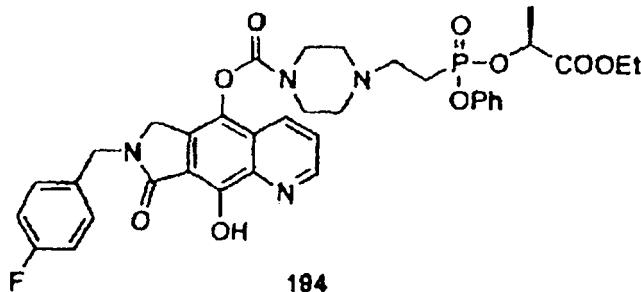
35



40

45

50



Ejemplo 44

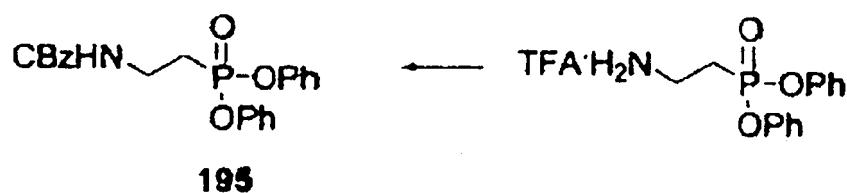
Una solución del fosfonato 193 (0,013 g, 0,015 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se trató con ácido trifluoroacético (0,1 ml) y trietilsilano (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera inerte durante 20 minutos. Se retiraron los compuestos volátiles a vacío con tolueno. El sólido se trituró en dietil éter/hexano produciendo el producto 194 (0,010 g, 80%) en forma de una sal de TFA: ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,95 (dd, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,3-7,1 (m, 5H), 7,05 (t, 2H), 5,0 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,2 (m, 2H), 3,8-3,6 (m, 4H), 3,4-3,0 (m, 6H), 2,5-2,7 (m, 2H), 1,6 y 1,4 (d, 3H), 1,25 (t, 3H); ³¹P RMN (CDCl₃) δ 23,39, 21,67; EM: 721 (M+1).

65

5



10



20

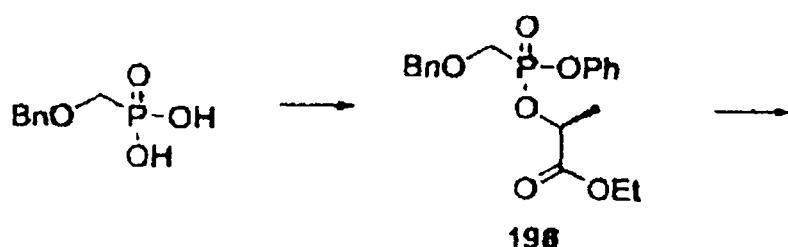
Ejemplo 45

25 A una solución de ácido 2-aminoethylfosfónico (1,26 g, 10,1 mmol) en NaOH 2 N (10,1 ml, 20,2 mmol) se añadió cloroformiato de bencilo (1,7 ml, 12,1 mmol). Después la mezcla de reacción se agitó durante 2 d a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre Et₂O y agua. La fase acuosa se acidificó con HCl 6 N hasta pH = 2. El sólido incoloro resultante se disolvió en MeOH (75 ml) y se trató con Dowex 50WX8-200 (7 g). Después la mezcla se agitó durante 30 minutos, se filtró y se evaporó a presión reducida proporcionando ácido carbobenzoxiaminoetil fosfónico (2,37 g, 91%) en forma de un sólido incoloro.

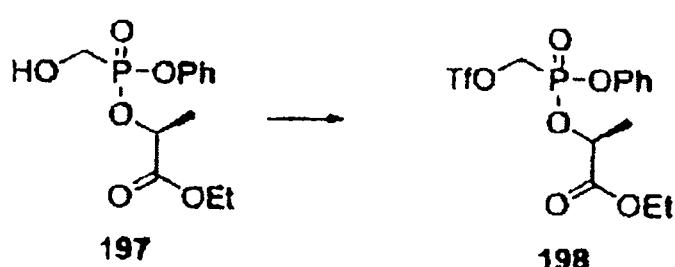
30 A una solución de ácido carbobenzoxiaminoetil fosfónico (2,35 g, 9,1 mmol) en piridina (40 ml) se añadió fenol (8,53 g, 90,6 mmol) y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (7,47 g, 36,2 mmol). Después la mezcla de reacción se calentó hasta 70°C y se agitó durante 5 h, la mezcla se diluyó con CH₃CN y se filtró. El filtrado se concentró a persión reducida y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NH₄Cl sat., NaHCO₃ sat., y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄, se filtro, y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se cromatógrafió sobre gel de sílice dos veces (eluyendo con 40-60% de EtOAc/hexano) proporcionando ácido difenil 2-aminoethyl fosfónico (2,13 g, 57%) en forma de un sólido incoloro.

40 A una solución de ácido difenil 2-aminoethyl fosfónico (262 mg, 0,637 mmol) en iPrOH (5 ml) se añadió TFA (0,05 ml, 0,637 mmol) y 10% Pd/C (26 mg). Después la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H₂ (globo) durante 1 h, la mezcla se filtró a través de Celita. El filtrado se evaporó a presión reducida proporcionando difenil carbobenzoxiaminoetil fosfonato 195 (249 mg, 100%) en forma de un aceite incoloro.

45



55



65

ES 2 315 922 T3

Ejemplo 46

A una solución de ácido benciloximetil fosfónico (520 mg, 2,57 mmol) en CH₃CN (5 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,75 ml, 10,3 mmol) y se calentó hasta 70°C en un baño de aceite. Después la mezcla de reacción se agitó

- 5 durante 2 h a 70°C, la mezcla se concentró y se destiló azeotrópicamente con tolueno. A una solución del clorhidrato bruto en tolueno (5 ml) se añadió tetrazol (18 mg, 0,26 mmol) a 0°C. A esta mezcla se añadió 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 hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h, se añadieron 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, momento en que la mezcla se repartió entre EtOAc y NH₄Cl sat. La fase orgánica se lavó con NH₄Cl sat., NaHCO₃ 1 M, y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄, se filtro, y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se cromatógrafió sobre gel de sílice (eluyendo con 20-40% de EtOAc/hexano) proporcionando dos diastereómeros (isómero A y isómero B) de éster etílico del ácido 2-(benciloximetil-fenoxi-fosfinoiloxi)-propiónico 196 (66 mg, 109 mg, 18% total) en forma de aceites incoloros.

15

Ejemplo 47a

A una solución de fosfonato de bencilo 196 isómero A (66 mg, 0,174 mmol) en EtOH (2 ml) se añadió 10% de Pd/C (13 mg). Después la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H₂ (globo) durante 6 h, la mezcla se filtró a través de Celita. El filtrado se evaporó a presión reducida proporcionando alcohol 197a isómero A (49 mg, 98%) en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo 47b

- 25 A una solución de fosfonato de bencilo 196 isómero B (110 mg, 0,291 mmol) en EtOH (3 ml) se añadió 10% de Pd/C (22 mg). Después la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H₂ (globo) durante 6 h, se filtró a través de Celita. El filtrado se evaporó a presión reducida proporcionando el alcohol 197b isómero B (80 mg, 95%) en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo 48a

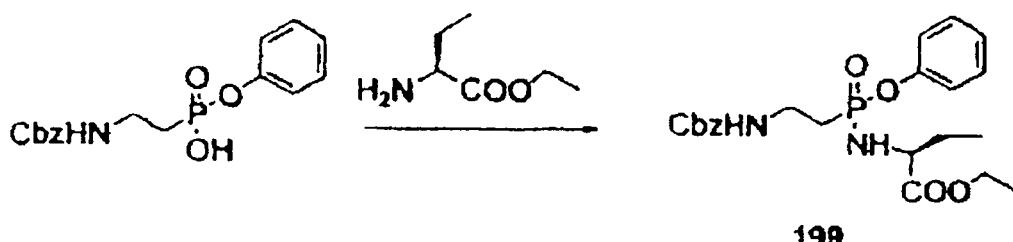
A una solución de alcohol 197a isómero A (48 mg, 0,167 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió 2,6-lutidina (0,03 ml, 0,250 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,04 ml, 0,217 mmol) a -40°C (baño de hielo seco -CH₃CN). Después la mezcla de reacción se agitó durante 15 min a -40°C, la mezcla se calentó hasta 0°C y se repartió entre Et₂O y H₃PO₄ 1 M. La fase orgánica se lavó con H₃PO₄ 1 M (3 veces), se secó sobre Na₂SO₄, se filtro, y se evaporó y a presión reducida proporcionando triflato 198a isómero A (70 mg, 100%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Ejemplo 48b

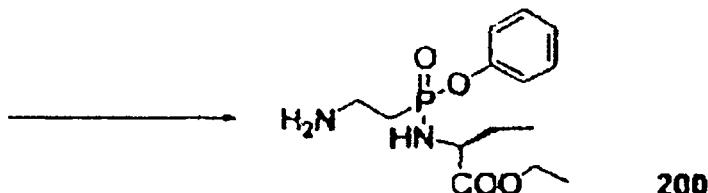
40

A una solución de alcohol 197b isómero B (80 mg, 0,278 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió 2,6-lutidina (0,05 ml, 0,417 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,06 ml, 0,361 mmol) a -40°C (baño de hielo seco -CH₃CN). Después la mezcla de reacción se agitó durante 15 min a -40°C, la mezcla se calentó hasta 0°C y se repartió entre Et₂O y H₃PO₄ 1 M. La fase orgánica se lavó con H₃PO₄ 1 M (3 veces), se secó sobre Na₂SO₄, se filtro, y se evaporó y a presión reducida proporcionando triflato 198b isómero B (115 mg, 98%) en forma de un aceite amarillo de color pálido.

55



60



ES 2 315 922 T3

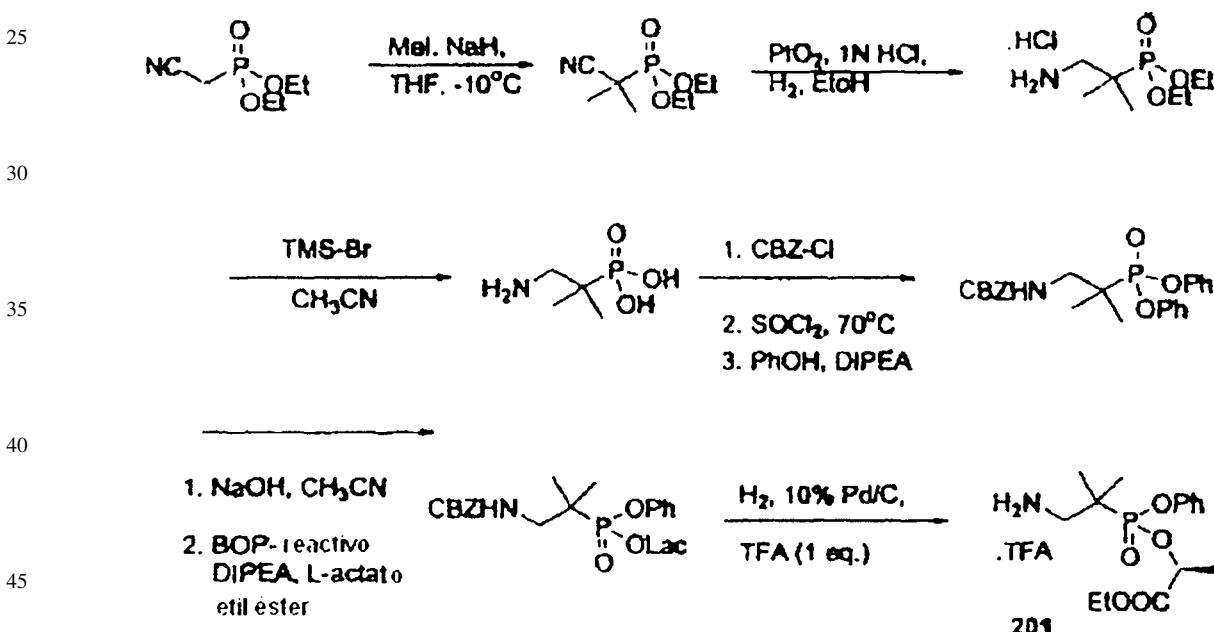
Ejemplo 49

A una solución agitada de fenil 2-carbobenzoxiaminoetil fosfonato (1 g, 3 mmol) en 30 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente en N₂ se añadió cloruro de tionilo (0,67 ml, 9 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60–70°C durante 0,5 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se retiró el disolvente a presión reducida, y al residuo se añadieron 30 ml de DCM, seguido de DIEA (1,7 ml, 10 mmol), éster étilico del ácido L-alanina butírico clorhidrato (1,7 g, 10 mmol) y TEA (1,7 ml, 12 mmol). Después de 4 h a temperatura ambiente, se retiró el disolvente a presión reducida, y el residuo se diluyó con DCM y se lavó con salmuera y agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró.

10 El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc 1:1) proporcionando 199 (670 mg, 50%) en forma de un aceite de color amarillo. ^1H RMN (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); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 30,2 y 29,9; MS (ESI) 471 (M+Na).

15 Ejemplo 50

Una solución de compuesto 199 (450 mg) se disolvió en 9 ml de EtOH, después 0,15 ml de ácido acético y 10% de Pd/C (90 mg) se añadió. La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de H₂ (globo) durante 4 h. Después de filtración a través de Celita, el filtrado se evaporó a presión reducida produciendo el compuesto 200 (300 mg, 95%) en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (CDCl₃) 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); ³¹P RMN (CDCl₃) δ 29,1 y 28,5; MS (ESI) 315 (M+1).



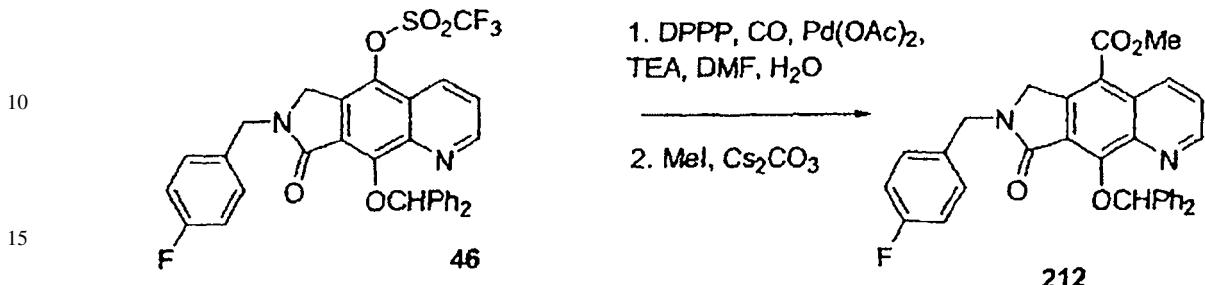
50 Ejemplo 51

Una solución de THF (30 ml) de NaH (3,4 g de dispersión en aceite al 60%, 85 mmol) se enfrió hasta -10°C, seguido de la adición de (cianometil)fosfonato de dietilo (5 g, 28,2 mmol) y yodometano (17 g, 112 mmol). La solución resultante se agitó a -10°C durante 2 hr, después 0°C durante 1 hr, se trató, y se purificó proporcionando dietil (ciano(dimetil)metil) fosfonato (5 g, 86%).

Dietil (ciano(dimetil)metil) fosfonato se redujo al derivado de amina mediante el procedimiento descrito (J. Med. Chem. 1999, 42, 5010-5019) por lo cual una solución de etanol (150 ml) y solución acuosa de HCl 1 N (22 ml) de dietil (ciano(dimetil)metil) fosfonato (2,2 g, 10,7 mmol) se hidrogenó a 1 atmósfera en la presencia de PtO₂ (1,25 g) a temperatura ambiente durante toda una noche. El catalizador se filtró a través de un lecho de Celita. El filtrado se concentró hasta sequedad, proporcionando dietil 2-amino-1,1-dimetil-etil fosfonato bruto (2,5 g, en forma de sal HCl).

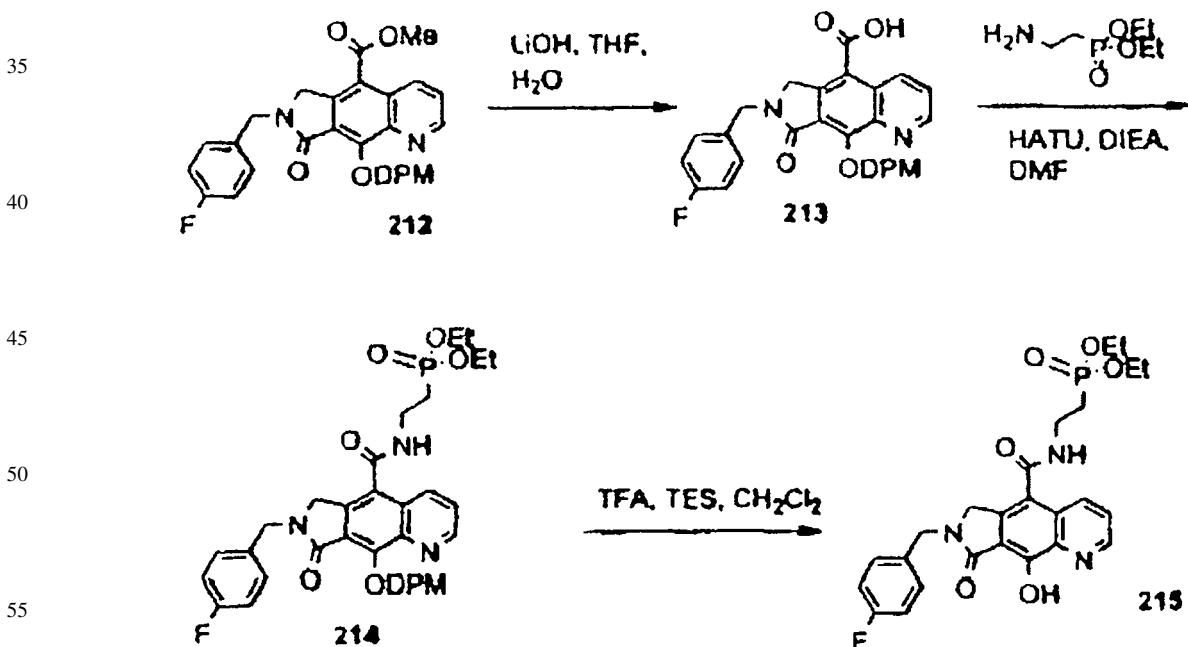
Dietil 2-amino-1,1-dimetil-etil fosfonato bruto (2,5 g) en 30 ml de CH₃CN se enfrió hasta 0°C, y se trató con TMSBr (8 g, 52 mmol) durante 5 hr. La mezcla de reacción se agitó con metanol durante 1,5 hr a temperatura ambiente, se concentró, se recargó con metanol, se concentró hasta sequedad proporcionando ácido 2-Amino-1,1-dimetil-etil fosfónico bruto que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

El ácido 2-Amino-1,1-dimetil-etil fosfónico se protegió con CBZ, seguido de la reacción con cloruro de tionilo a 70°C. El diclorhidrato protegido con CBZ se hizo reaccionar con fenol en la presencia de DIPEA. La retirada de un fenol, seguido del acoplamiento con L-lactato de etilo proporcionó derivado de N-CBZ-2-amino-1,1-dimetiletil fosfonato. La Hidrogenación del derivado de N-CBZ a 1 atmósfera en presencia de 10% de Pd/C y 1 eq. de TFA proporcionó lactato fenil (2-amino-1,1-dimetil-etil)fosfonato 201 en forma de la sal TFA.



Ejemplo 52

Al 9-benzohidroxiloxi-7-(4-fluoro-bencil)-8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirrolo[3,4-g] quinolin-5-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico 46 (1,48 g, 2,39 mmol) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (DPPP) (295 mg, 0,7 mmol) en DMF (20 ml) y agua (1 ml) en un matraz de fondo redondo de dos bocas se añadieron Pd(OAc)₂ (107 mg, 0,48 mmol). La solución se desgasificó a alto vacío y se purgó con monóxido de carbono de un globo. La purga se repitió cinco veces. Se introdujo TEA (0,733 ml, 3,26 mmol). La mezcla se calentó en una atmósfera de CO durante 2,5 horas y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadieron MeI (0,74 ml, 12 mmol) y Cs₂CO₃ y se continuó la agitación en una atmósfera de nitrógeno durante 45 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc (300 mL), se lavó con agua, HCl 1 N acuoso y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con 15% a 35% de EtOAc en hexano produciendo éster metílico del ácido 9-benzohidroxiloxi-7-(4-fluoro-bencil)-8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirrolo[3,4-g]quinolina-5-carboxílico 212, (0,9 g, 1,69 mmol, 70%) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 9,25 (d, 1H), 9,05 (m, 1H), 7,80 (d, 4H), 7,56 (dd, 1H), 7,0-7,4 (m, 11H), 4,85 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,95 (s, 3H); EM: 555 (M+Na).



Ejemplo 53

Una solución de éster metílico del ácido 9-benzohidroxiloxi-7-(4-fluoro-bencil)-8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirrolo[3,4-g]quinolina-5-carboxílico 212 (54 mg, 0,10 mmol) en 1,0 ml de una mezcla 1:1:1 de THF: MeOH: H₂O se agitó con LiOH (9,7 mg, 0,41 mmol) durante toda una noche cuando los materiales de partida se consumieron completamente como se juzga mediante TLC (DPM = benzohidrilo, Ph₂CH-). La mezcla de reacción se secó a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc. La fase orgánica se agitó con NH₄Cl acuoso saturado durante 30 minutos. La fase acuosa se comprobó mediante TLC para asegurar la completa transferencia de los productos a la fase orgánica. La fase orgánica se secó a vacío produciendo 45,5 mg (87%) de ácido 9-benzohidroxiloxi-7-(4-fluoro-bencil)-8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirrolo[3,4-g]quinolina-5-carboxílico 213 en forma de un sólido de color blanco. El producto se llevó sin purificación. EM (m/z) 519,2 [M+H]⁺, 541,2 [M+Na]⁺.

ES 2 315 922 T3

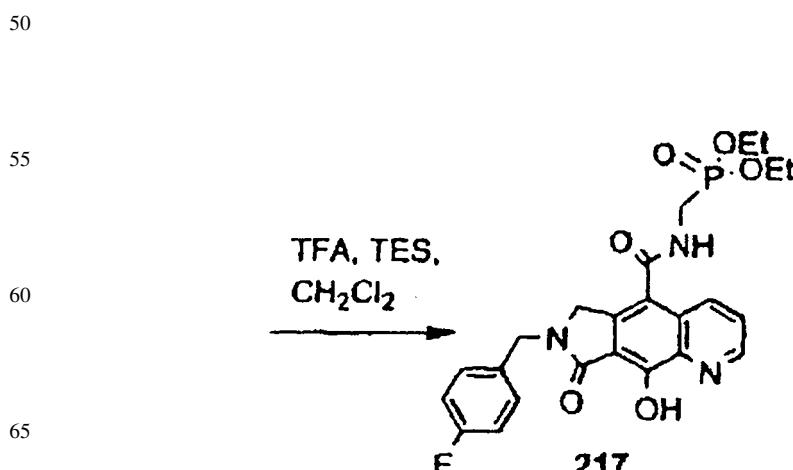
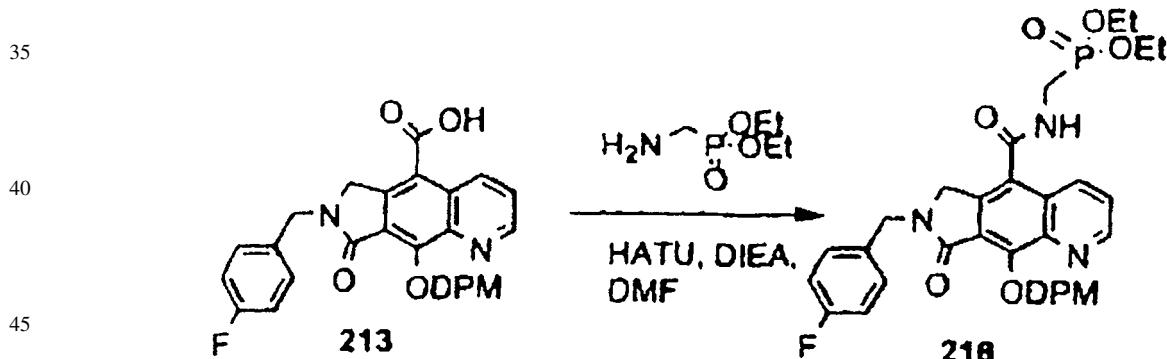
Como alternativa, metil éster 212 (0,071 g, 0,1334 mmol) se disolvió en 2,4 ml de tetrahidrofurano y 0,6 ml de DI H₂O. A esto se añadió LiOH (0,013 g, 0,5338 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 horas, se consumió el material de partida. Se diluyó con diclorometano, se lavó con solución de HCl 1 M, se secó (Na₂SO₄), se concentró proporcionando 213 (0,068 g, 0,1313 mmol, 98%). ¹H RMN ¹H RMN (CD₃SOCD₃) δ 9,25 (d, 1H), 9,12 (dd, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,75 (d, 5H), 7,37 (dd, 2H), 7,24 (m, 6H), 4,82 (s, 2H), 4,59 (s, 2H). EM: 517 (M-1).

Ejemplo 54

Una solución de la sal oxalato (HO₂CCO₂) de dietil (aminoethyl)fosfonato (12 mg, 0,042 mmol) en 0,21 ml de DMF se mezcló con DIEA (15 μL, 0,084 mmol) hasta que la reacción se volvió transparente. A esta solución se añadió 213 (11 mg, 0,021 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (16 mg, 0,042 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas cuando se calentó hasta 60°C con una pistola de calor durante 1 minute. El análisis de LCMS demostró el consumo completo de los materiales de partida. La mezcla de reacción se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice y el producto se eluyó rápidamente con un gradiente de EtOAc-10% MeOH/EtOAc proporcionando 12,7 mg (88%) del producto 214. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ 1,29 (t, 6, J = 7 Hz), 2,18 (dt, 2H, J = 7, 18 Hz), 3,53-3,65 (m, 2H), 4,08 (septeto, 4H, J = 7 Hz), 4,46 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 7,06-7,25 (m, 8H), 7,40 (dd, 2H, J = 5, 9 Hz), 7,61-7,68 (m, 6H), 8,04 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, J = 7 Hz), 9,04-9,09 (m, 1H); ³¹P (CD₃OD, 121,4 MHz) δ 29,5; MS (m/z) 682,1 [M+H]⁺, 704,2 [M+Na]⁺.

Ejemplo 55

Una solución de 214 (12,7 mg, 0,019 mmol) en 0,19 ml de CH₂Cl₂ se agitó con TFA (144 μL, 1,9 mmol) y TES (304 μL, 1,9 mmol) durante 45 minutos en una atmósfera de N₂. El análisis por TLC y LCMS indicó la reacción completa en ese momento. La reacción se reprocesó mediante la eliminación del disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cristalización en EtOAc-Hex produciendo 8,6 mg (71%) de éster dietílico del ácido (2-{{[7-(4-fluoro-bencil)-9-hidroxi-8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirrolo[3,4-g]quinolina-5-carbonil]-amino}-etil)-fosfónico 215 en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) δ 1,33 (t, 6H, J = 7 Hz), 2,24 (dt, 2H, J = 19, 7 Hz), 3,70 (septeto, 2H, J = 8 Hz), 4,09-4,17 (m, 4H), 4,61 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 7,10 (t, 2H, J = 9 Hz), 7,41 (dd, 2H, J = 6, 8 Hz), 7,76 (d a, 1H, J = 5 Hz), 8,71 (d, 1H, J = 9 Hz), 8,95 (s a, 1H); ³¹P (CD₃OD, 121,4 MHz) δ 29,5; MS (m/z) 516,3 [M+H]⁺, 1030,9 [2M]⁺, 1053,0 [2M+Na]⁺.

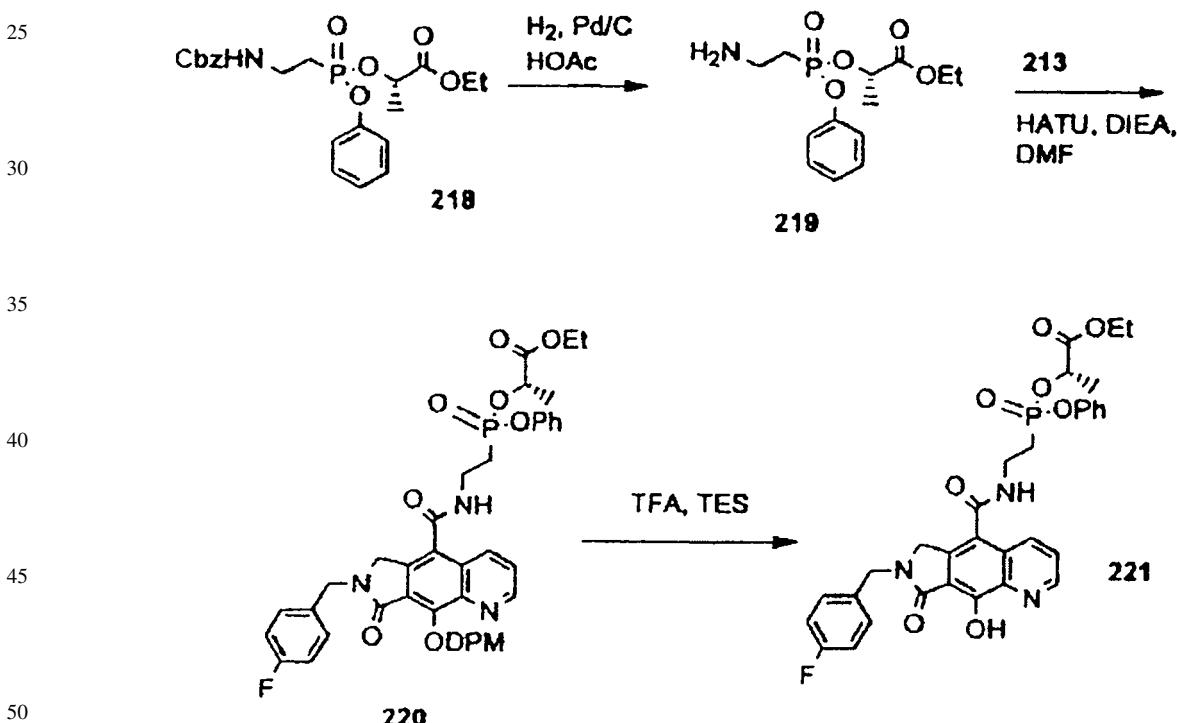


Ejemplo 56

Una solución de la sal oxalato de dietil (aminometil)fosfonato (8 mg, 0,031 mmol) en 0,31 ml de DMF y DIEA (22 μ l, 0,124 mmol) se añadió a 213 (16 mg, 0,031 mmol) y HATU (24 mg, 0,062 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas cuando se añadieron otro lote de la amina y reactivo de acoplamiento equivalente a las cantidades anteriores. La reacción se calentó con una pistola de calor hasta 60°C durante 1 minuto y la reacción se analizó mediante LCMS. La mezcla de reacción se cargó en una columna ultrarrápida y éster dietílico del ácido ({[9-benzohidroxiloxy-7-(4-fluoro-bencil)-8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirrolo[3,4-g]quinolina-5-carbonil]-amino}-metil)-fosfónico 216 se eluyó totalmente EtOAc-10% de MeOH proporcionando 20 mg (97%) de un aceite transparente. EM (m/z) 668,1 [M+H]⁺, 690,3 [M+Na]⁺.

Ejemplo 57

Una solución de 216 (20 mg, 0,030 mmol) en 0,30 ml de CH₂Cl₂ se agitó con TFA (231 μ l, 3,00 mmol) y TES (479 μ l, 3,00 mmol) durante 30 minutos cuando los materiales de partida se consumieron completamente como se juzga mediante TLC y LCMS. La reacción se trató mediante la retirada del disolvente a vacío y cristalización del producto en EtOAc-Hex proporcionando 10 mg (66%) de éster dietílico del ácido {[7-(4-Fluoro-bencil)-9-hidroxi-8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirrolo[3,4-g]quinolina-5-carbonil]-amino}-metil-fosfónico 217 en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ 1,32 (t, 6H, J= 7 Hz), 3,96 (d, 2H, J= 12 Hz), 4,16 (septeto, 4H, J= 7 Hz), 4,56 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 7,10 (t, 2H, J = 9 Hz), 7,39 (dd, 2H, J = 9 Hz), 7,76 (s a, 1H), 8,66 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,95 (s a, 1H); ³¹P (CD₃OD, 121,4 MHz) δ 23,2; ¹⁹F RMN (282,6 MHz, CD₃OD) δ -76,2, 59,9; MS (m/z) 502,5 [M+H]⁺, 1003,0 [2M]⁺, 1025,1 [2M+Na]⁺.



Ejemplo 58

S-lactato éster 218 se prepara a partir de fenil 2-carbobenzoxiaminoethyl fosfonato mediante los procedimientos de acoplamiento e hidrógenoación descritos en el Ejemplo 201.

Ejemplo 59

Una solución de éster etílico del ácido 2-[(2-benziloxicarbonylamino-ethyl)-fenoxi-fosfinoiloxi]-propiónico 218 (240 mg, 0,551 mmol) con aproximadamente 50% de pureza y una relación de 2:1 de diastereómeros se disolvió en 5,5 ml de etanol con ácido acético (63 μ l, 1,10 mmol). A esta solución se añadió 36 mg de 10% de Pd/C y la solución se desgasificó en una atmósfera de hidrógeno tres veces. La solución se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 3 horas cuando TLC mostró el consumo completo de los materiales de partida. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celita y se secó proporcionando 174 mg (87%) del éster etílico del ácido 2-[(2-amino-ethyl)-fenoxi-fosfinoiloxi]-propiónico; compuesto con ácido acético 219 en forma de un aceite transparente.

ES 2 315 922 T3

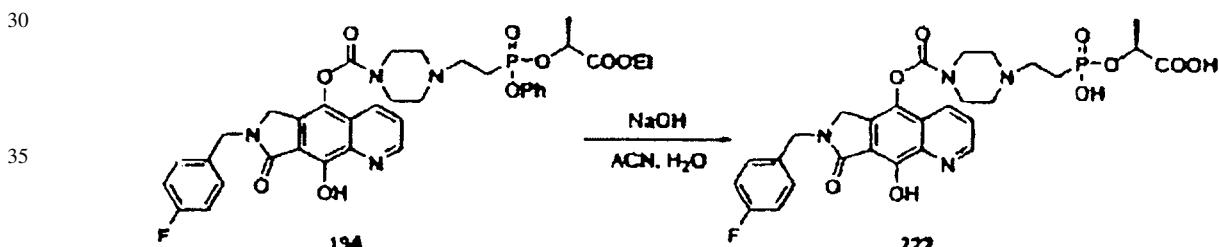
Ejemplo 60

Una solución de 13,5 mg de 213 en 0,13 ml de DMF se agitó con HATU (20 mg, 0,052 mmol) a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esta solución se añadió una solución premezclada de 219 (28 mg, 0,078 mmol) de 5 aproximadamente 50% de pureza en 0,130 ml de DMF y DIEA (13,4 mg, 0,104 mmol). La mezcla de reacción se calentó de manera suave con una pistola de calor durante 30 segundos y después la reacción se dejó que procediera a temperatura ambiente durante 2 horas cuando LCMS demostró el consumo completo del ácido carboxílico. La mezcla de reacción se cargó en una columna de gel de sílice y se purificó con EtOAc-10% de MeOH proporcionando 9,5 mg de 10 éster etílico del ácido 3-[{2-{[9-Benzohidroxiloxy-7-(4-fluoro-bencil)-8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirrolo[3,4-g]quinolina-5-carbonil]-amino}-etil]-fenoxi-fosfinoil]-2-metil-propiónico 220 que se llevó a la siguiente etapa.

Ejemplo 61

15 Una solución de 220 (9,5 mg, 11,8 μ mol) se agitó con 0,12 ml de diclorometano seco con ácido trifluoroacético (93 μ l, 1,18 mmol) y triethylsilano (189 μ l, 1,18 mmol) durante 1 hora a temperatura ambiente cuando TLC mostró el consumo completo de los materiales de partida. La mezcla de reacción se secó a vacío y se destiló azeotrópicamente en diclorometano tres veces. El producto sólido se trituró con EtOAc-Hex consiguiendo 6 mg de éster etílico del ácido 20 2-[{2-{[7-(4-Fluoro-bencil)-9-hidroxi-8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirrolo[3,4-g]quinolina-5-carbonil]-amino}-etil]-fenoxi-fosfinoiloxi]-propiónico 221 en forma de un sólido de color amarillo pálido. La RMN de los dos diastereómeros en CDCl_3 es amplia e indica la presencia de rotámeros.

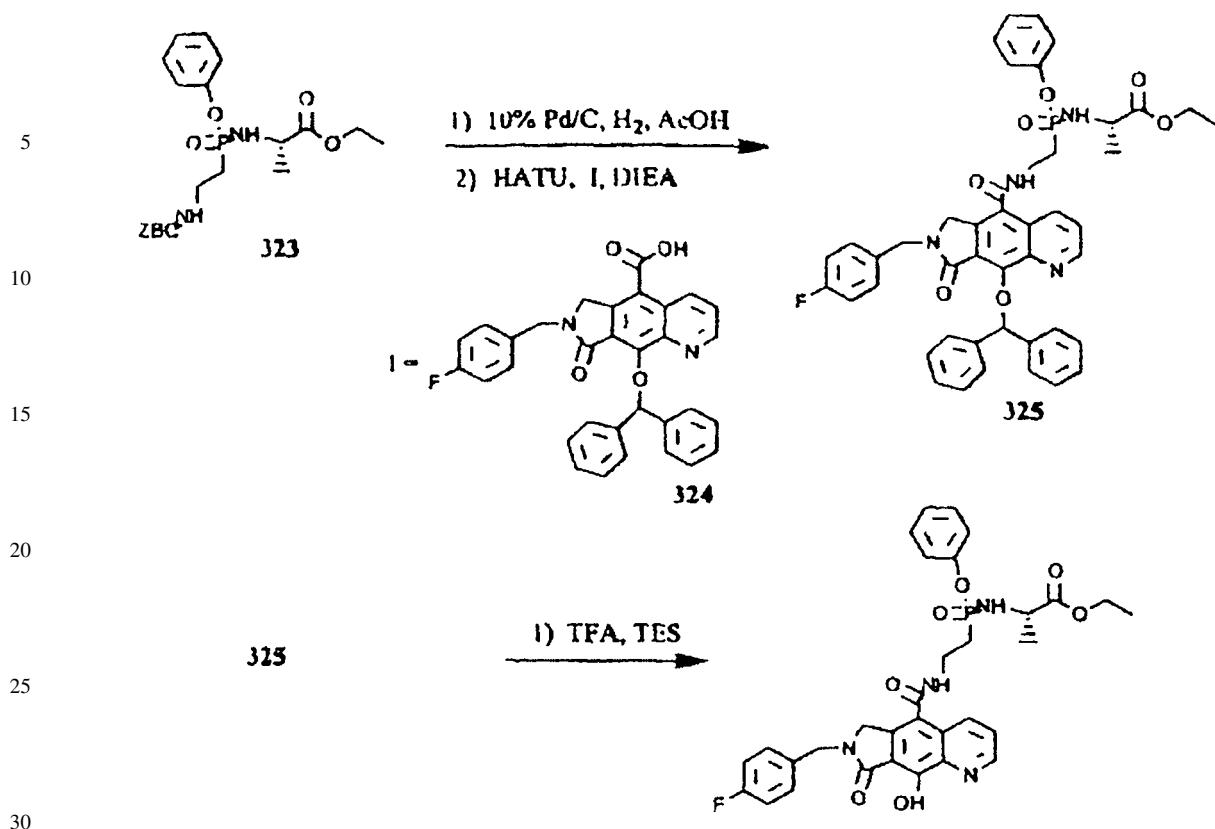
VT RMN en DMSO a 85°C dio como resultado un afinamiento notable de los picos. ^1H RMN ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz, 85°C) δ 1,15-1,26 (m, 3H), 1,35 y 1,47 (d, 3H, J = 7 Hz), 2,23-2,45 (m, 2H), 3,58-3,57 (m, 2H), 4,08-4,19 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,93-5,04 (m, 1H), 7,14 (t, 2H, J = 9 Hz), 7,18-7,23 (m, 3H), 7,35-7,42 (m, 4H), 7,65 (dd, 1H, J = 4, 8 Hz), 8,42 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H, J = 9 Hz), 8,92 (d, 1H, J = 4H); ^{31}P (121,4 MHz), DMSO- d_6 , 85°C) δ 26,1, 28,3; MS (m/z) 636,5 [M+H] $^+$.



Ejemplo 62

Una solución de la sal trifluorato del 7-(4-fluoro-bencil)-9-hidroxi-8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirrolo[3,4-g]quinolin-5-il éster del ácido 4-{2-[{(1-eticocarbonil-etoxy)-fenoxi-fosforil]-etil}-piperazina-1-carboxílico 194 (0,045 g, 0,054 mmol) en acetonitrilo (ACN, 0,68 ml) y agua (0,68 ml) se trató con una solución acuosa de NaOH (0,162 ml, 1 M). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta 0°C, después se acidificó con una solución acuosa de HCl 2 N hasta pH = 1. Acetonitrilo se retiró a vacío después se purificó mediante HPLC de fase inversa produciendo la sal trifluoroacetato de 7-(4-fluoro-bencil)-9-hidroxi-8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirrolo[3,4-g]quinolin-5-il éster del ácido 4-{2-[{(1-carboxi-etoxy)-hidroxi-fosforil]-etil}-piperazina-1-carboxílico, compuesto con ácido trifluoroacético 222 (0,032 g, 80%): ^1H RMN (CD_3OD) δ 9,0 (d, 1H), 8,5 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,4 (dd, 2H), 7,1 (t, 2H), 4,8 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,3-3,7 (m, 4H), 3,7-3,35 (m, 6H), 2,2 (m, 2H), 1,55 (d, 3H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 19,8; EM: 617 (M+1).

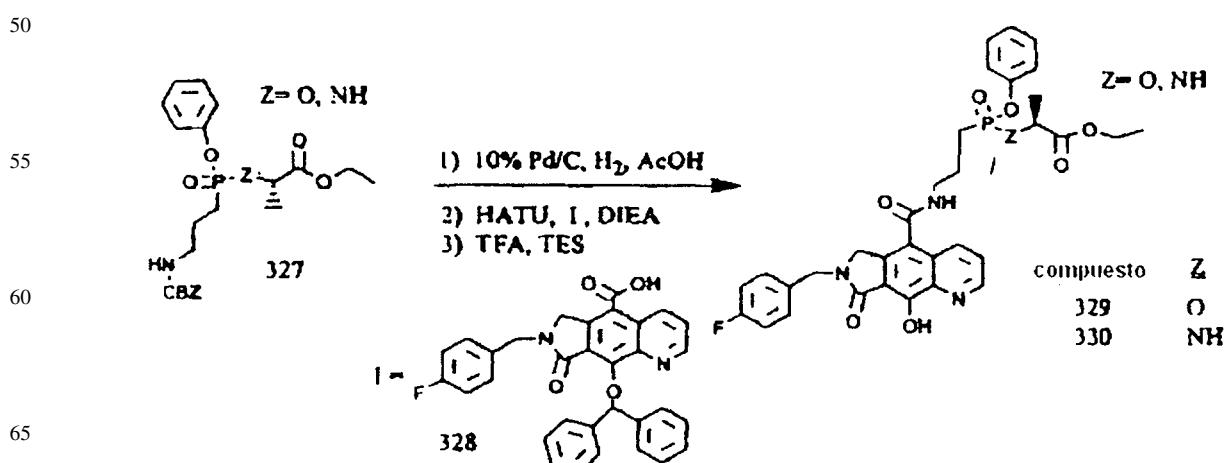
ES 2 315 922 T3



Ejemplo 63

35 400 mg (0,9 mmol) de 323 disuelto en 3 ml de etanol y 216 ul de ácido acético se dejó que reaccionara con 100 mg de 10% de paladio sobre carbono y H₂ (1 atm. (101,33 kPa)) durante 30 minutos. La reacción después se filtró a través de celita y se concentró a vacío. El residuo después se disolvió en DCM, se lavó una vez con Na₂CO₃, y se concentró a vacío. El residuo se añadió después al (155 mg, 0,3 mmol) que se había hecho reaccionar con HATU (220 mg, 0,6 mmol) en DMF durante 10 minutos. Esta mezcla después se trató con DIEA (155,1 mg, 1,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ saturado (dos veces), agua (dos veces) y salmuera (dos veces), se secó (Na₂SO₄), y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2% de metanol en acetato de etilo) produciendo 2 (213 mg, 80% de rendimiento).

325 (0,1 g, 0,12 mmol) en cloruro de metileno (0,9 ml) se trató con ácido trifluoroacético (0,045 ml) y trietilsilano (0,075 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera inerte durante 40 minutos. Se retiraron los compuestos volátiles a vacío con tolueno. El producto se trituró (1/3-dietil éter/hexano con sonicación produciendo 326 (75 mg, 83% de rendimiento) en forma de la sal monon trifluoroacetato. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,89 (s a, 1H), 8,70 (s a, 0,5 H), 8,65 (d, 1,0), 7,67 (s a, 1 H), 7,35 (m, 4H), 7,22 (t, 3H), 7,10 (t, 3H), 4,74 (s a, 2H), 4,59 (s a, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,84 (s a, 2H), 2,39 (m, 2H). ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 30,10, 29,16. MS = 635,1 (M + 1).

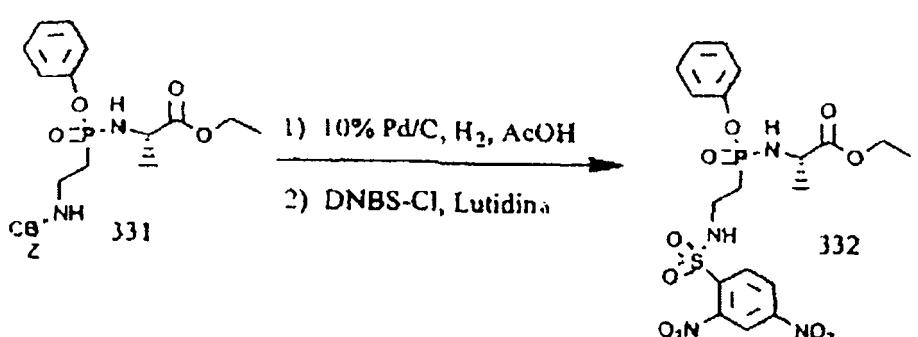


ES 2 315 922 T3

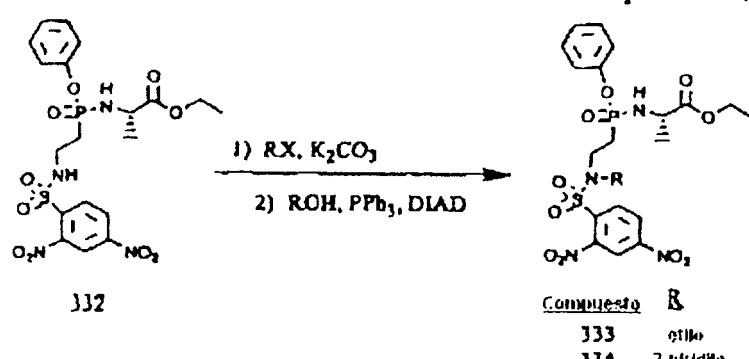
Ejemplo 64

La síntesis de 329 y 330 a partir de los materiales de partida de 327 se llevaron a cabo de una manera similar a la establecida anteriormente. 329 ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,90 (s a, 1H), 8,57 (b, 1H), 7,70 (b, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,24 (t, 3H), 7,10 (t, 3H), 4,73 (b, 2H), 4,57 (b, 2H), 4,15 (c, 2H), 3,59 (b, 2H), 2,13 (m, 4H), 1,53 (d, 2H), 1,39 (d, 2H), 1,22 (c, 3H). ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 30,75, 29,47. EM: 651 (M+1). 330 ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,90 (s a, 1H), 8,75 (s a, 0,5 H), 8,60 (s a, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,24 (t, 3H), 7,10 (t, 3H), 4,80 (s a, 2H), 4,60 (s a, 2H), 4,10 (c, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,58 (s a, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,28 (d, 2H), 1,20 (m, 4H). ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 34,18, 33,40. EM: 649 (M+1).

10

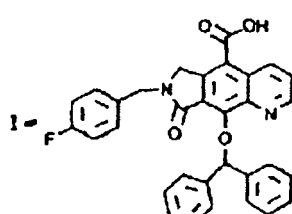
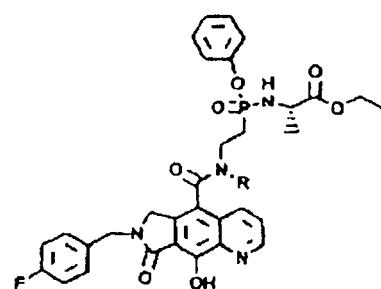
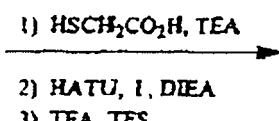


25



40

Compuesto R
333 etilo
334 2-pivalidino



Ejemplo 65

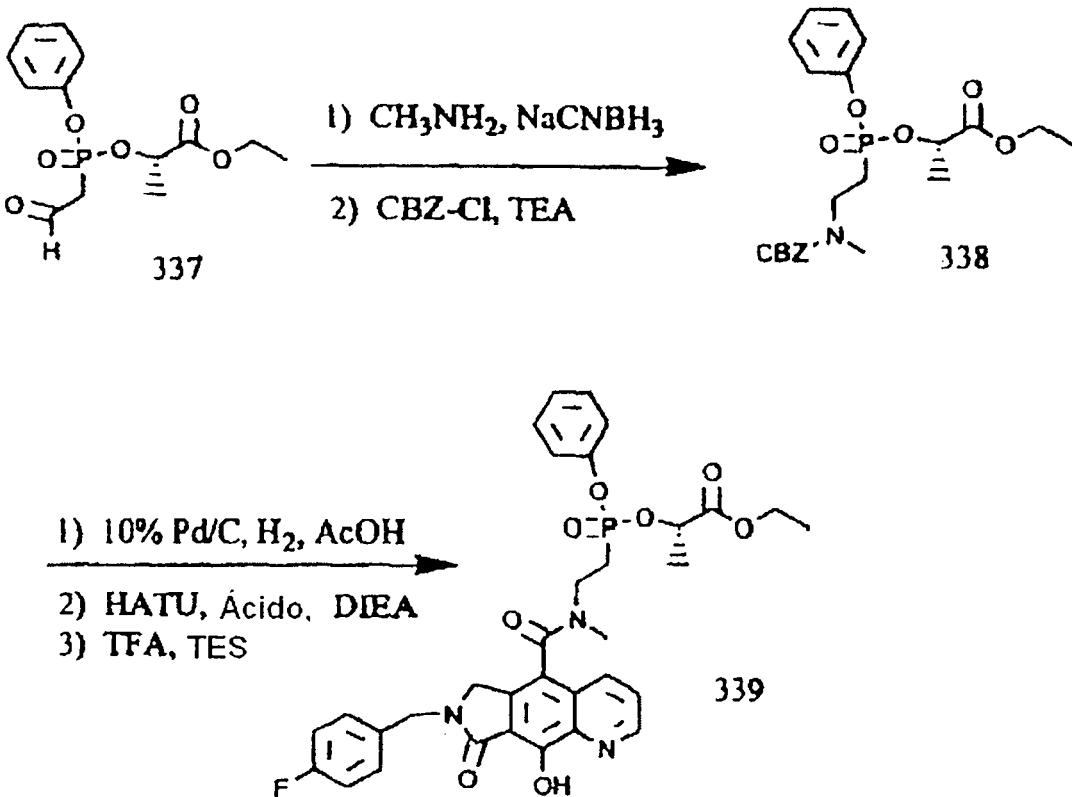
60 990 mg (2,3 mmol) de 331 disuelto en 10 ml de etanol y 0,3 ml de ácido acético se trató con 300 mg de 10% de paladio sobre carbono y se colocó en un globo de hidrógeno. Después de 1 hora, la reacción se filtró a través de celita y se concentró a vacío. El residuo se repartió después entre DCM y Na_2CO_3 saturado. Después se recogió la fase orgánica y se concentró a vacío. El residuo después se disolvió en DCM y lutidina (0,801 ml, 6,9 mmol). A esta mezcla de reacción se añadió 1,8 g (6,9 mmol) de cloruro de Dinitrobenzenesulfonilo. Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con 1,2 ml de ácido acético y se concentró a vacío. El residuo se diluyó después con acetato de etilo, se lavó una vez con NH_4Cl saturado, una vez con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a vacío. El residuo se purificó después mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo puro) proporcionando 795 mg (52% de rendimiento) de 332.

ES 2 315 922 T3

332 se alquiló después o bien mediante tratamiento con un haluro de alquilo en la presencia de K_2CO_3 o mediante tratamiento con un alcohol alquílico en la presencia de PPH_3 y DIAD. Para la alquilación mediante tratamiento con un haluro de alquilo, se siguió el siguiente procedimiento: 2 (80 mg, 0,19 mmol) disuelto en DMF se dejó que reaccionara con yodoetano y K_2CO_3 durante 1 hora. La reacción se diluyó después con acetato de etilo y se lavó una vez con cloruro amónico saturado, una vez con 2,5% de LiCl acuoso, una vez con agua, una vez con salmuera, se secó sobre Mg_2SO_4 , y se concentró a vacío. El residuo se purificó después mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo puro) produciendo 60 mg (52% de rendimiento) de 333.

Para la alquilación mediante tratamiento con un alcohol etílico, se siguió el siguiente procedimiento: 2 (100 mg, 0,19 mmol) disuelto en DCM se dejó que reaccionara con 2-piridil-carbinol (62,2 mg, 0,57 mmol), PPH_3 (150 mg, 0,57 mmol), y DIAD (115,2 mg, 0,57 mmol) durante una hora a temperatura ambiente. La reacción después se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo puro) produciendo 94 mg (80% de rendimiento) de 334.

Los compuestos 333 y 334 se convirtieron después en los compuestos 336 y 335 respectivamente usando el siguiente procedimiento representativo: 334 (47 mg, 0,08 mmol) disuelto en DCM se dejó que reaccionara con ácido mercapto acético (14,7 mg, 0,16 mmol) y TEA (16,2 mg, 0,16 mmol) durante 30 minutos. La reacción después se diluyó con DCM, se lavó dos veces con Na_2CO_3 saturado, y se concentró a vacío. La formación de enlace amida entre el residuo bruto y I se realizó después de una manera similar a la establecida anteriormente proporcionando 335. 335
¹H RMN (CD_3OD) δ 8,91 (m, 1H), 8,52 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,39 (m, 4H), 7,24 (m, 311), 7,12 (m, 3H), 6,88 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,52 (m, 4H), 4,01 (m, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,32 (m, 6H); ³¹P RMN ($CDCl_3$) δ 31,363, 31,132, 30,483, 30,237, 29,112, 29,091, 28,598, 28,428, EM: 726 (M+1), 336 ¹H RMN (CD_3OD) δ 8,96 (s a, 1H), 8,30 (m, 1H), 7,74 (a, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,24 (m, 3H), 7,10 (m, 3H), 6,83 (m, 1H), 4,69 (t, 1H), 4,43 (b, 1H), 4,07 (m, 4H), 3,65 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,17 (m, 10H); ³¹P RMN ($CDCl_3$) δ 31,06, 30,10, 28,95, 28,14, EM: 663 (M+1).

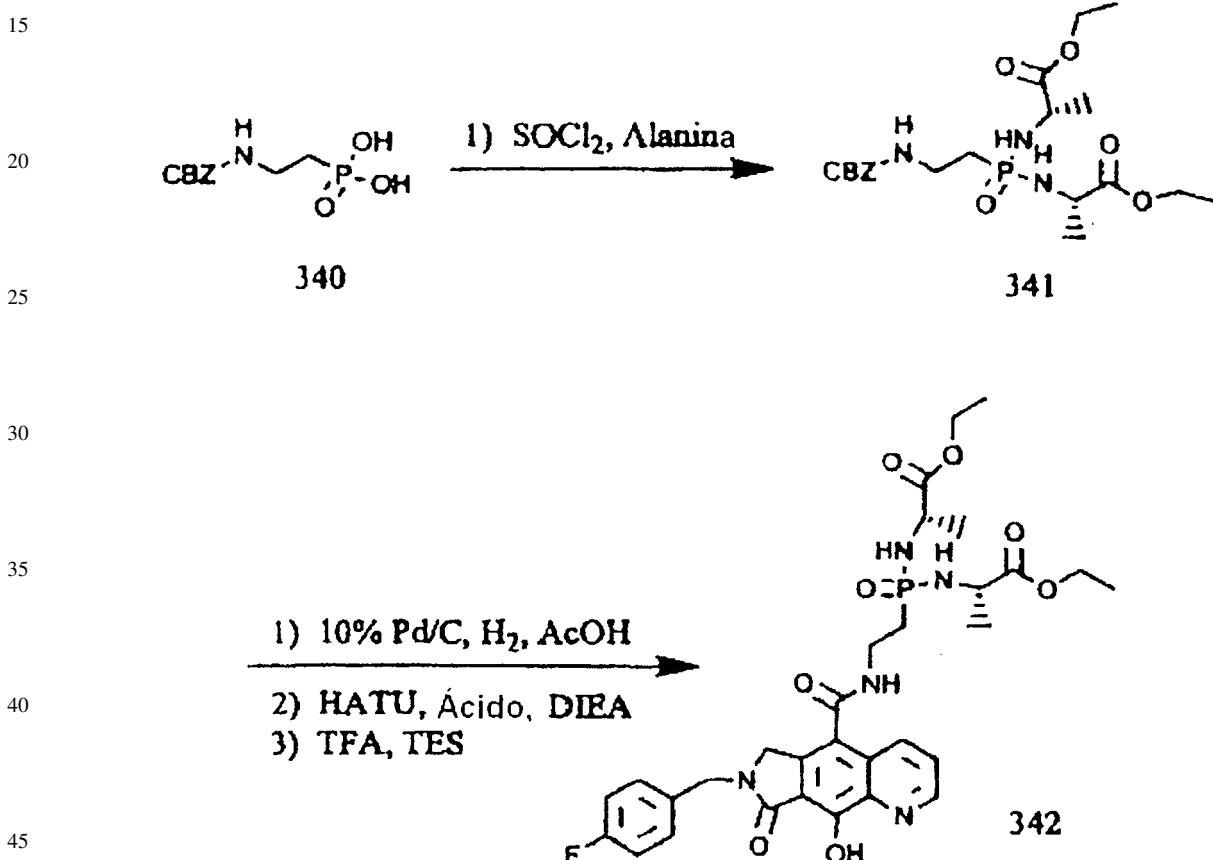


337 (200 mg, 0,67 mmol) disuelto en DMF se dejó que reaccionara con ácido acético (0,264 ml, 4,5 mmol) y se añadieron después 2,0 M CH_3NH_2 en THF (2,0 ml, 4,0 mmol) a temperatura ambiente durante 2 horas. TFA (0,31 ml, 4,5 mmol) y $NaCNBH_3$ (140 mg, 2,2 mmol) y la reacción se agitó durante otra hora. La reacción se diluyó después con acetato de etilo, se lavó dos veces con carbonato sódico acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a vacío.

ES 2 315 922 T3

Después se diluyó el residuo bruto con DCM y se dejó que reaccionara con TEA (0,6 ml, 4,3 mmol) y CBZ-CL (0,366 ml, 2,6 mmol) durante 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró después a vacío, se diluyó con acetato de etilo, se lavó una vez con 5% de ácido cítrico (acuoso), una vez con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a vacío. El residuo se purificó después mediante chromatografía en gel de sílice (acetato de etilo puro) produciendo 7 (168,8 mg, 56% de rendimiento).

338 se convirtió después en 339 de una manera similar a la establecida previamente. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,91 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,36 (m, 4H), 7,23 (m, 3H), 7,07 (m, 3H), 6,81 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,63 (m, 3H), 4,41 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,17 (s, 1,5 H), 2,84 (s, 1,5 H), 2,59 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,2 (m, 4H), 1,03 (d, 1H), ^{31}P RMN (CD_3OD) δ 27,70, 27,65, 25,90, 25,75, EM: 650 (M+1).

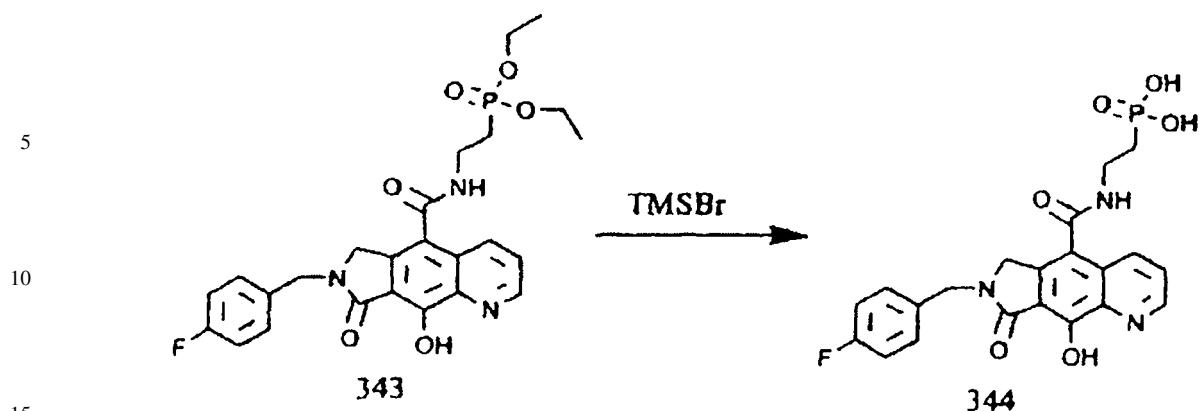


340 (200 mg, 0,73 mmol) disuelto en tolueno se dejó que reaccionara con cloruro de tionilo (348 mg, 2,93 mmol) durante una hora a 65 C. La mezcla se concentró después a vacío y se destiló azeotrópicamente tres veces con tolueno. Despues el residuo se disolvió en DCM, se enfrió hasta 0°C, y se dejó que reaccionara con L-Alanina etil éster (432 mg, 3,66 mmol) durante una hora. La reacción se inactivó después mediante la adición de ácido acético (0,6 ml) se concentró a vacío. El residuo se diluyó después con acetato de etilo, se lavó una vez con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a vacío. El residuo se purificó después mediante chromatografía en gel de sílice (5% de metanol en acetato de etilo) produciendo 341 (103 mg, 30% de rendimiento). 341 se convirtió después en 342 de una manera similar a la establecida previamente. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,88 (d, 1H), 8,61 (t, 1H) 8,55 (d, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,05 (t, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,26 (c, 1H), 4,12 (c, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,47 (s a, 2H), 1,84 b (m, 2H), 1,49 (d, 1H), 1,33 (t, 7H), 1,21 (m, 7H), ^{31}P RMN (CD_3OD) δ 31,6, EM: 672 (M+1).

60

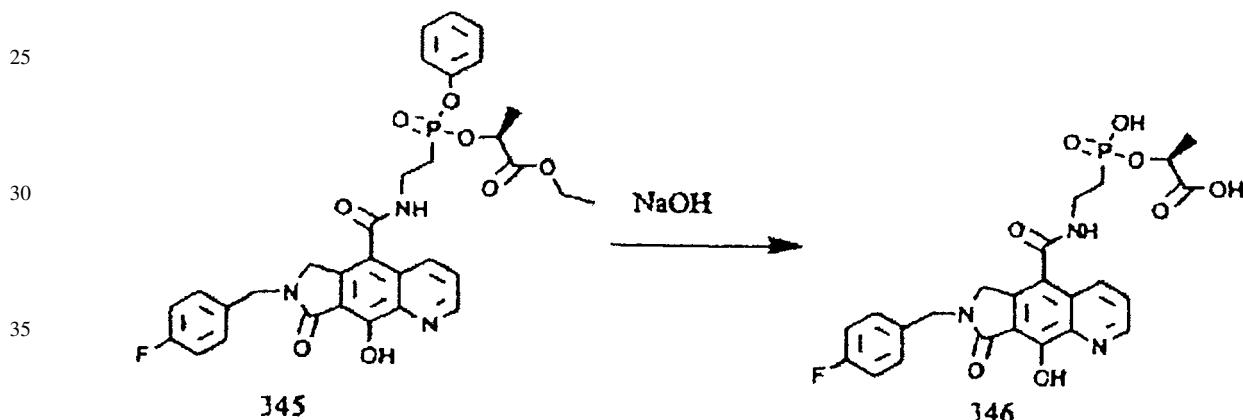
65

ES 2 315 922 T3



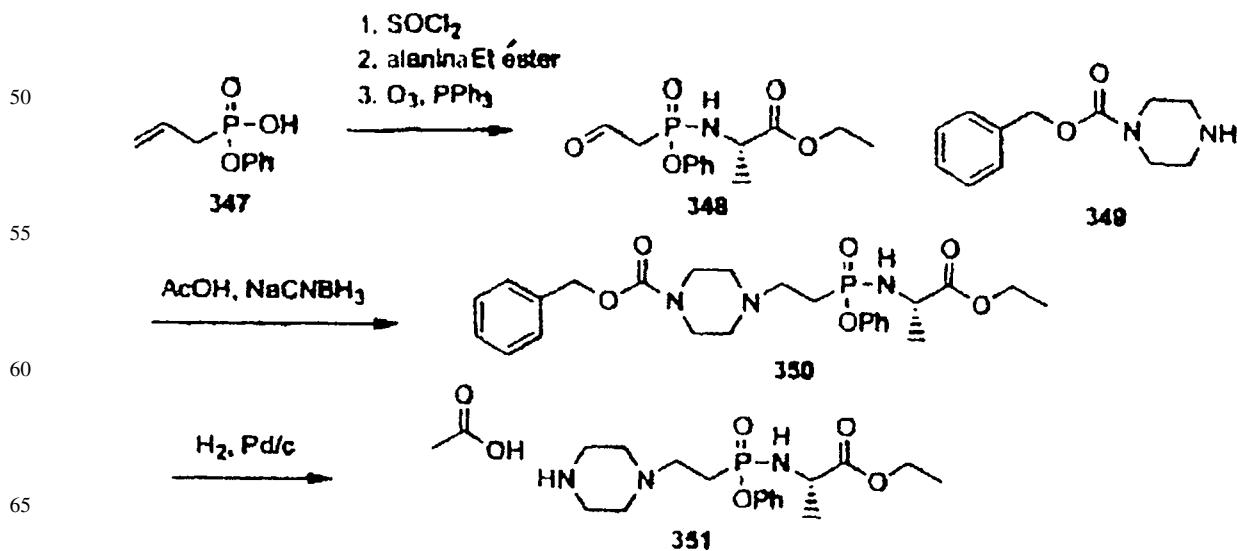
Ejemplo 67

Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 17, el compuesto 343 se convirtió en el compuesto 344. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,96 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,42 (c, 2H), 7,11 (t, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,71 (dt, 2H), 2,13 (dt, 2H), ^{31}P RMN (CD_3OD) δ 25,834, EM: 460 (M+1).



Ejemplo 68

Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 62, compuesto 345 se convirtió en el compuesto 346. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,96 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,42 (c, 2H), 7,10 (t, 2H), 4,79 (d, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,77 (m, 2H), 2,23 (dt, 2H), 1,49 (d, 3H), ^{31}P RMN (CD_3OD) δ 27,588, EM: 532 (M+1).



ES 2 315 922 T3

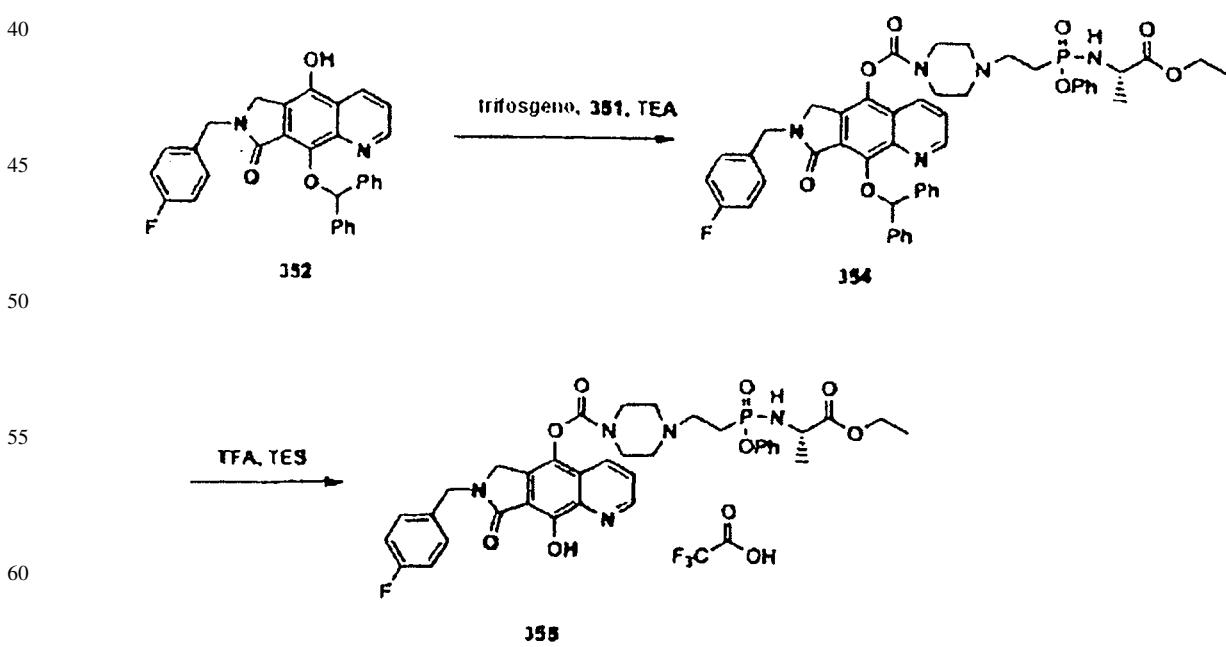
Ejemplo 69

348: Una solución de 347 (1,17 g, 5,9 mmol) en tolueno (7,4 ml) se trató con cloruro de tionilo (1,29 ml, 17,7 mmol) y N,N-Dimetilformamida (DMF) (0,040 ml).

La mezcla de reacción se calentó hasta 65°C en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 2 horas momento en el que la reacción se completó como se muestra mediante ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 35,8. La mezcla de reacción se concentró como tal produciendo el intermedio mono-cloridato en forma de un aceite que se disolvió inmediatamente en cloruro de metileno (19,7 ml) y se enfrió hasta -20°C. L-Alanina etil éster clorhidrato se repartió entre cloruro de metileno y Na_2CO_3 saturado. La fase orgánica se secó (NaSO_4), se filtró después se concentró a vacío produciendo la base libre de L-Alanina etil éster (2,0 g, 17,7 mmol) que se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -20°C en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora y después se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (2/1-acetato de etilo/hexano) produciendo el intermedio alil fosfonato mono-amidato deseado (0,92 g, 52%) en forma de un aceite. A una solución del alil fosfonato mono-amidato (0,92 g, 3,1 mmol) disuelto en cloruro de metileno 10,2 ml) se enfrió hasta -78°C se burbujeó con ozono. Después que la reacción se saturó y la solución se volvió de color azul, se burbujeó oxígeno para retirar el exceso de ozono, se añadió trifenil fosfina (1,21 g, 4,61 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío sin purificación adicional produciendo una mezcla del producto aldehído 348 y óxido de trifénil fosfina (2,5 g, 100%).

350: A una solución del aldehído bruto 348 (0,91 g, 3,1 mmol) y Bencil 1-piperazina-1-carboxilato 349 (0,740 g, 3,36 mmol) disuelto en etanol (30,6 ml) se añadió tamices moleculares de 4 ángstrom (0,300 g) y ácido acético (0,699 ml, 12,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 horas después se añadió cianoborohidruro de sodio (0,387 g, 6,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró a vacío después se volvió a disolver en acetato de etilo. La mezcla se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó (NaSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (2/98-metanol/acetato de etilo) produciendo el producto deseado 350 (0,759 g, 49%) en forma de un aceite.

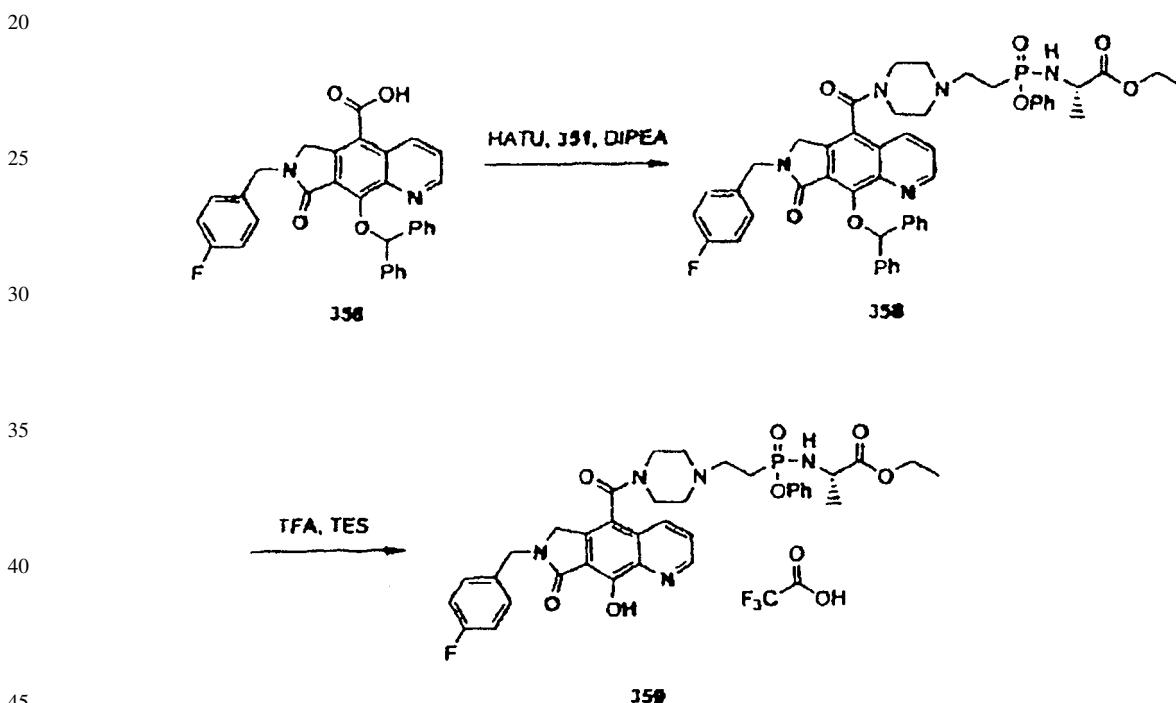
351: A una solución del fosfonato 350 (0,759 g, 1,5 mmol) disuelto en etanol (15,0 ml) se añadió paladio (sobre carbono). La reacción se purgó a vacío después se sometió a gas de hidrógeno (mediante globo unido al recipiente de reacción). Después de varias purgas entre gas y vacío la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró con celita y se concentró a vacío produciendo la amina 351 (0,700 g, 100%) en forma de la sal acetato con una mezcla 1:1.3 de diastereómeros sin purificación adicional: ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,4-7,1 (m, 10H), 4,2-4,0 (m, 3H), 3,3-3,1 (m, 4H), 2,9-2,6 (m, 6H), 2,3-2,0 (m, 2H), 1,4 y 1,3 (d, 3H), 1,25 (t, 3H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 30,82-30,33; EM: 370 (M $^+$).



Ejemplo 70

354: Una solución del intermedio fenol 352 (0,115 mmol) en cloruro de metileno (1.2 ml) se trató con trietilamina (0,065 ml, 0,461 mmol) y cat. 4-dimetilaminopiridina. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C después se añadió trifosgeno (0,068 g, 0,23 mmol) en una solución 1 M de cloruro de metileno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora, después amina 351 (0,150 g, 0,346 mmol) en una solución 1 M de cloruro de metileno se trató con trietilamina (0,065 ml, 0,461 mmol) se añadió a la reacción, y la mezcla se agitó durante toda una noche. La mezcla se repartió entre cloruro de metileno y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera (dos veces), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2/98-metanol/acetato de etilo) produciendo el producto 354 (0,030 g, 30%).

355: Una solución del fosfonato 354 (0,020 g, 0,025 mmol) en cloruro de metileno (0.5 ml) se trató con ácido trifluoro acético (0,1 ml) y trietilsilano (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera inerte durante 20 minutos. Se retiraron los compuestos volátiles a vacío con tolueno. El sólido se trituró en dietil éter/hexano después se purificó mediante HPLC de fase inversa produciendo el producto deseado 355 (0,014 g, 80%) en forma de una sal de TFA con una mezcla 1:1,6 mezcla de diastereómeros: ^1H RMN (CDCl_3) δ 9,0 (dd, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,6 (dd, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,4-7,1 (m, 5H), 7,1 (t, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,3-3,2 (m, 15H), 2,7-2,4 (m, 2H), 1,4-1,2 (m, 6H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 26,01,25,38; EM: 720 (M+1).

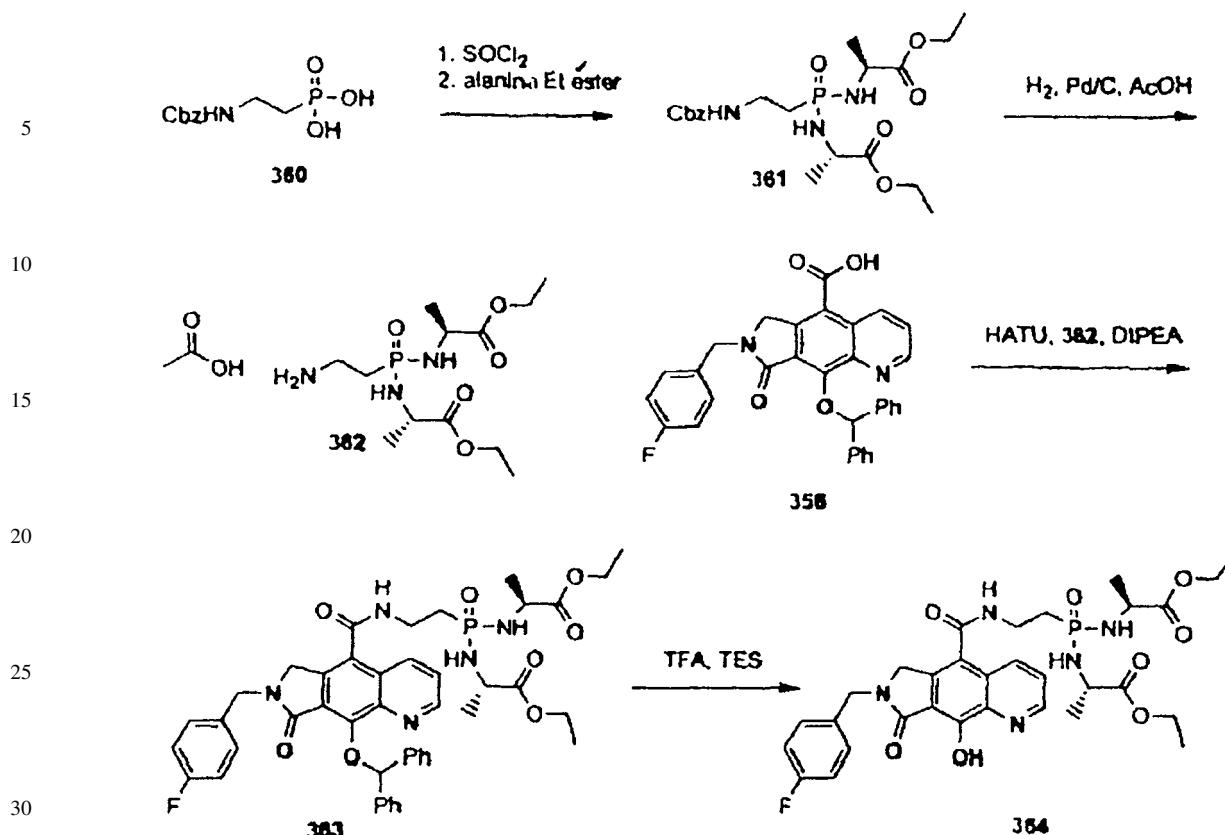


Ejemplo 71

50 358: La sal acetato 351 se repartió entre cloruro de metileno y Na_2CO_3 saturado. La fase orgánica se secó (NaSO_4), se filtró después se concentró a vacío produciendo la base amina libre (0,260 g, 0,703 mmol) que se disolvió en DMF (1 ml) y se trató con diisopropiletilamina (0,20 ml, 1,12 mmol). Esta mezcla se añadió a una solución de ácido carboxílico 356 (0,145 g, 0,281 mmol) en DMF (1.15 ml) que se había agitado con HATU (0,214 g, 0,562 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda una noche después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NH_4Cl saturado, salmuera (dos veces), y LiCl acuoso (dos veces), se secó (NaSO_4) se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (5/95-metanol/acetato de etilo) produciendo el producto deseado 358 (0,160 g, 65%) en forma de un sólido.

60 359: Este compuesto se sintetizó de una manera similar al compuesto 355 sin necesidad de purificación mediante HPLC de fase inversa produciendo el producto deseado 359 (100%) en forma de una sal de TFA con una mezcla 1:1,5 de diastereómeros: ^1H RMN (CDCl_3) δ 9,0 (dd, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,4-7,1 (m, 5H), 7,05 (t, 2H), 4,9 (m, 1H), 4,5 (s, 2H), 4,3-3,2 (m, 12H), 3,0 (m, 2H), 2,6-2,3 (m, 2H), 1,4-1,2 (m, 6H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 26,21, 25,56; EM: 704 (M+1).

ES 2 315 922 T3



Ejemplo 72

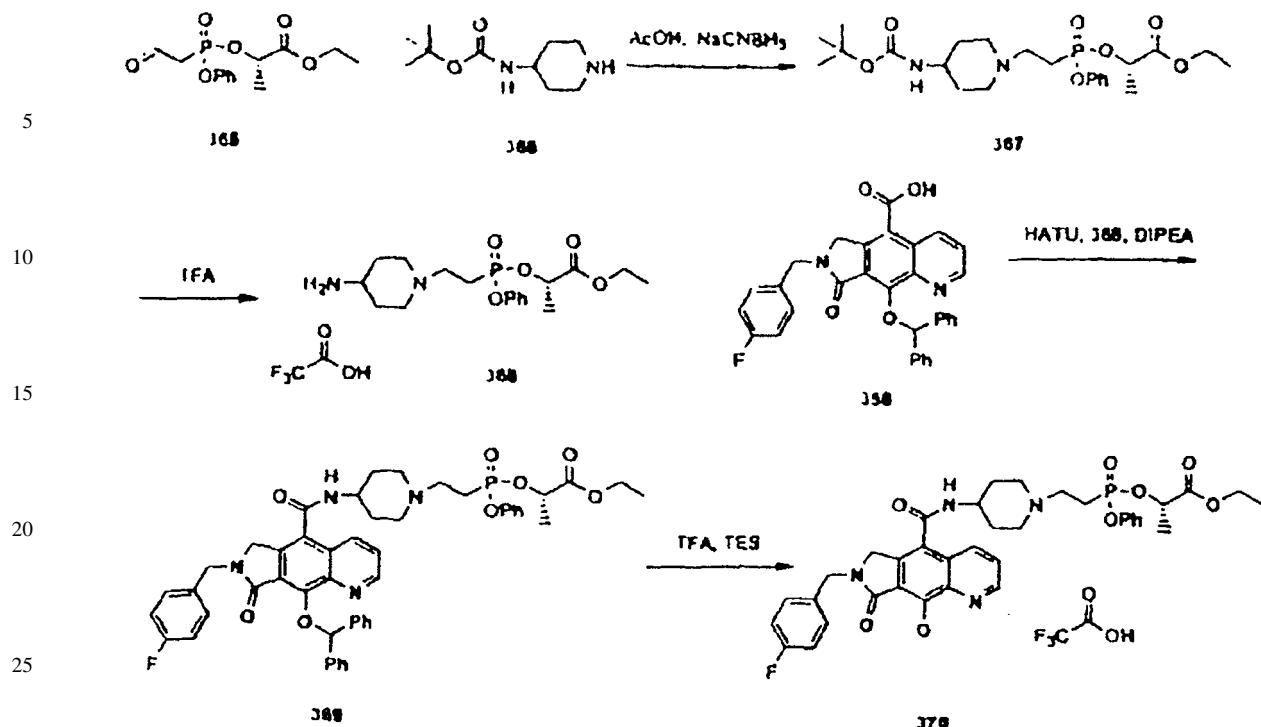
361: Una solución de 360 (1,05 g, 4,05 mmol) en tolueno (20,3 ml) se trató con cloruro de tionilo (1,18 ml, 16,2 mmol) y DMF (0,040 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 65°C en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 3 horas momento en el que la reacción se completó como se muestra mediante ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 46,5. La mezcla de reacción se concentró como tal produciendo el intermedio mono-clorhidrato en forma de un aceite que se disolvió inmediatamente en cloruro de metileno (13,5 ml) y se enfrió hasta -20°C. L-Alanina etil éster clorhidrato se repartió entre cloruro de metileno y Na_2CO_3 saturado. La fase orgánica se secó (NaSO_4), se filtró después se concentró a vacío produciendo el la base libre de L-Alanina etil éster (2,37 g, 20,3 mmol) que se añadió a la mezcla de reacción mixture. La mezcla se agitó a -20°C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora y después se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (3/97-metanol/acetato de etilo) produciendo el intermedio bis-amidato deseado (1,03 g, 56%) en forma de un aceite.

362: El compuesto se sintetizó de una manera similar a la amina 351 produciendo la amina deseada 362 (100%) en forma de una sal acetato sin purificación adicional ^1H RMN (CDCl_3) δ 4,2-4,0 (m, 3H), 4,0 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 2,4-1,9 (m, 2H), 1,4 (m, 6H), 1,3 (t, 6H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 27,30; EM: 324 (M+1).

363: El compuesto se preparó de una manera similar al compuesto 358 produciendo el fosfonato 363.

364: Una solución del fosfonato 363 (0,135 g, 0,164 mmol) en cloruro de metileno (0,550 ml) se trató con ácido trifluoro acético (0,063 ml, 0,82 mmol) y trietilsilano (0,052 ml, 0,328 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera inerte durante 20 minutos. Se retiraron los compuestos volátiles a vacío con tolueno. El sólido se trituró en dietil éter/hexano después se purificó mediante HPLC de fase inversa en condiciones neutras produciendo el producto deseado 364 (0,014 g, 50%): ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,8 (dd, 1 H), 8,6 (dd, 1H), 7,9 (dd, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,0 (t, 2H), 4,6 (s, 2H), 4,5 (s, 2H), 4,2-3,8 (m, 8H), 2,15 (m, 2H), 1,4 (m, 6H), 1,25 (m, 6H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 28,33; EM: 658 (M+1).

ES 2 315 922 T3



30 Ejemplo 73

367: A una solución de aldehído 365 en forma de una mezcla 1:1 de DMSO (0,250 g, 0,667 mmol) y 4-BOC aminopiperidina 366 (0,147 g, 0,733 mmol) disuelta en etanol (6,67 ml) se añadió tamices moleculares de 4 ángstrom (0,300 g) y ácido acético (0,699 ml, 12,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1,5 horas después se añadió cianoborohidruro de sodio (0,387 g, 6,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche después se concentró a vacío. El residuo se volvió a disolver en acetato de etilo después se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó (NaSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (2/98-metanol/acetato de etilo) produciendo el producto deseado 367 (0,173 g, 54%) en forma de un aceite.

368: Una solución del fosfonato 367 (0,173 g, 0,357 mmol) en cloruro de metileno (2,4 ml) se trató con ácido trifluoro acético (0,275 ml, 3,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera inerte durante toda una noche. Se retiraron los compuestos volátiles a vacío con tolueno produciendo el fosfonato libre de engarce de piperazina 368 (0,190 g, 100%) en forma de una sal de TFA.

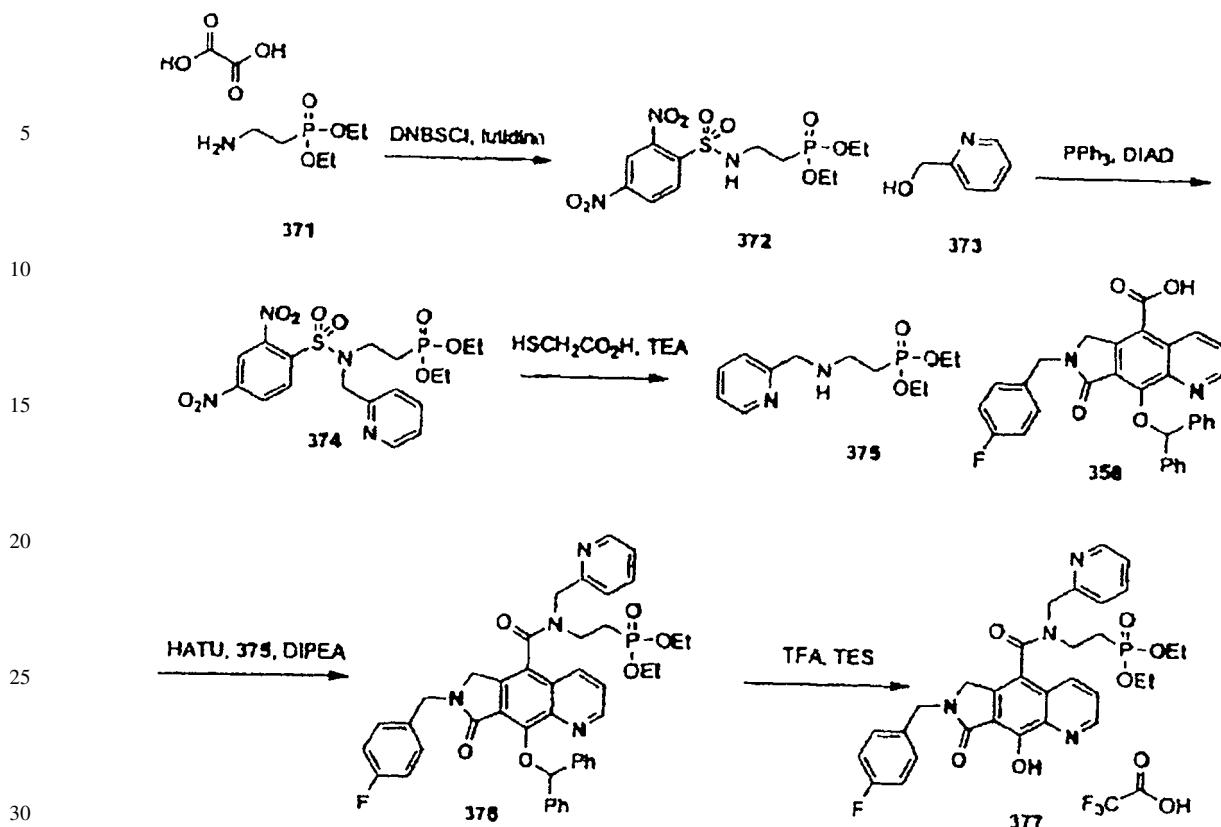
369: Una solución de la amina 368 (0,105 g, 0,213 mmol) en DMF (0,5 ml) se trató con diisopropilamina (0,075 ml, 0,426 mmol). Esta mezcla se añadió a una solución de ácido carboxílico 356 (0,0275 g, 0,053 mmol) en DMF (0,53 ml) que se había agitado con HATU (0,040 g, 0,106 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda una noche después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NH₄Cl saturado, salmuera (dos veces), y LiCl acuoso (dos veces), se secó (NaSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (5/95-metanol/cloruro de metileno) produciendo el producto deseado 369 (0,044 g) aproximadamente 75% de pureza.

370: Este compuesto se sintetiza de una manera similar al compuesto 355 produciendo el producto deseado (70%) en forma de una sal de TFA con una mezcla 1.2:1 de diastereómeros: ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,9 (dd, 1H), 8,55 (dd, 1H), 7,7 (dd, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,5-7,0 (m, 9H), 5,0 (m, 1H), 4,8-4,4 (m, 2H), 4,3-4,1 (m, 2H), 3,9-3,5 (m, 4H), 2,9-2,6 (m, 2H), 2,5-2,2 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,5 y 1,4 (m, 3H), 1,3 (t, 3H); ³¹P RMN (CD₃OD) δ 23,9, 25,37; EM: 719 (M+1).

60

65

ES 2 315 922 T3



Ejemplo 74

35 372: Dietil(aminoetil)fosfonato oxalato 371 comercialmente disponible se repartió entre cloruro de metileno y Na₂CO₃ saturado. La fase orgánica se secó (MgSO₄) después se concentró a vacío produciendo la amina libre (0,115 g, 0,635 mmol) que se disolvió en cloruro de metileno (1,3 ml). La solución se trató con 2,6-Lutidina (0,148 ml, 1,27 mmol) y cloruro de 2,4-Dintrobenceno sulfonilo (0,254 g, 0,953 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó con ácido acético (0,3 ml), se diluyó con acetato de etilo después se lavó con NH₄Cl saturado y salmuera (dos veces), se secó (NaSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (4/1-acetato de etilo/hexano) produciendo el producto deseado 372 (0,200 g, 77%) en forma de un sólido.

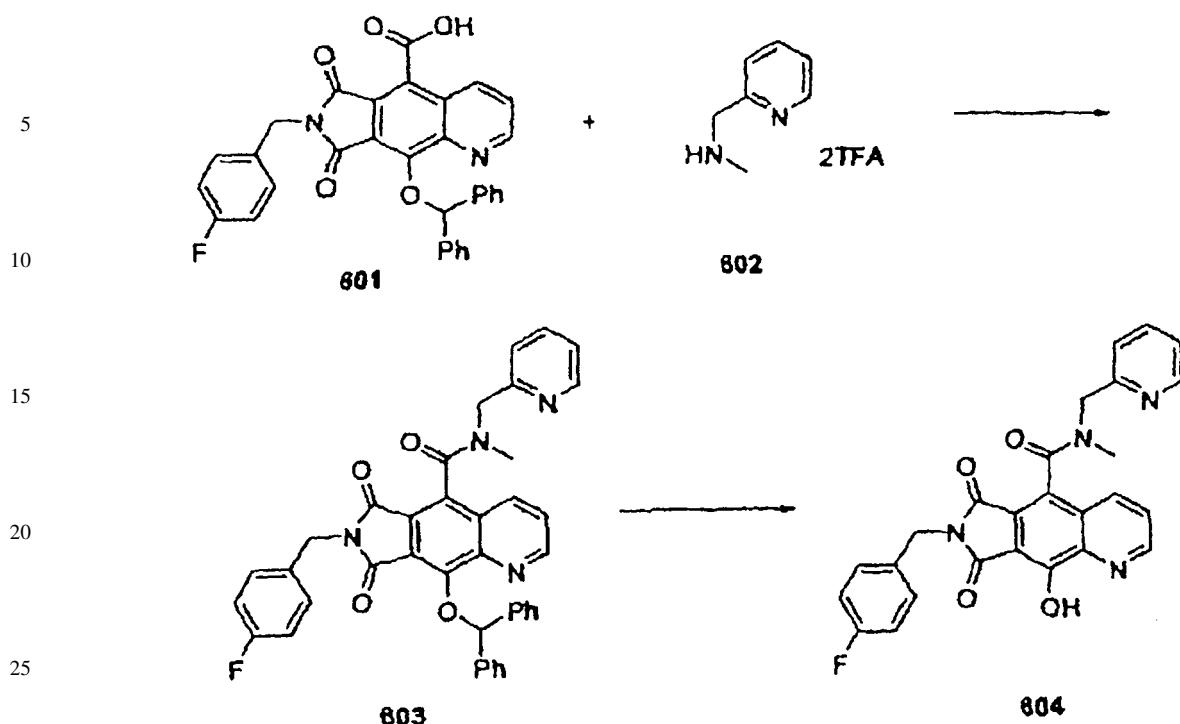
45 374: A una solución de la amina protegida 372 (0,99 g, 0,24 mmol) disuelta en cloruro de metileno (0,600 ml) se añadió trifenil fosfina (0,190 g, 0,73 mmol) y 2-piridil carbinol 373 (0,079 g, 0,73 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C en una atmósfera de nitrógeno después se añadió éster diisopropílico del ácido azodi carboxílico (DIAD) (0,155 ml, 0,73 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NH₄Cl saturado (dos veces) y salmuera (dos veces), se secó (NaSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (100%-acetato de etilo) produciendo el producto deseado 374 (0,096 g, 60%) en forma de un sólido.

50

375: A una solución de compuesto 374 (0,095 g, 0,19 mmol) en cloruro de metileno (0473 ml) se añadió trietilamina (0,053 ml, 0,38 mmol) y ácido mercapto acético (0,026 ml, 0,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 saturado (dos veces), se secó (NaSO_4), se filtró y se concentró a vacío sin purificación adicional produciendo el producto 375 (0,057 g, 100%).

376: Este compuesto se sintetiza de una manera similar al compuesto 369 produciendo el producto deseado 376 (69%).

377: Este compuesto se sintetiza de una manera similar al compuesto 364 sin necesidad de purificación mediante HPLC de fase inversa produciendo el producto deseado 377 (90%); ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,95 (dd, 1H), 8,6-8,4 (m, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,05 (m, 3H), 6,75 (d, 1H), 5,1-4,3 (m, 6H), 4,15 (c, 4H), 3,6-3,4 (m, 2H), -2,5-1,6 (m, 2H), 1,35 (m, 6H); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 28,68, 26,39; EM: 607 (M+1).



Ejemplo 75

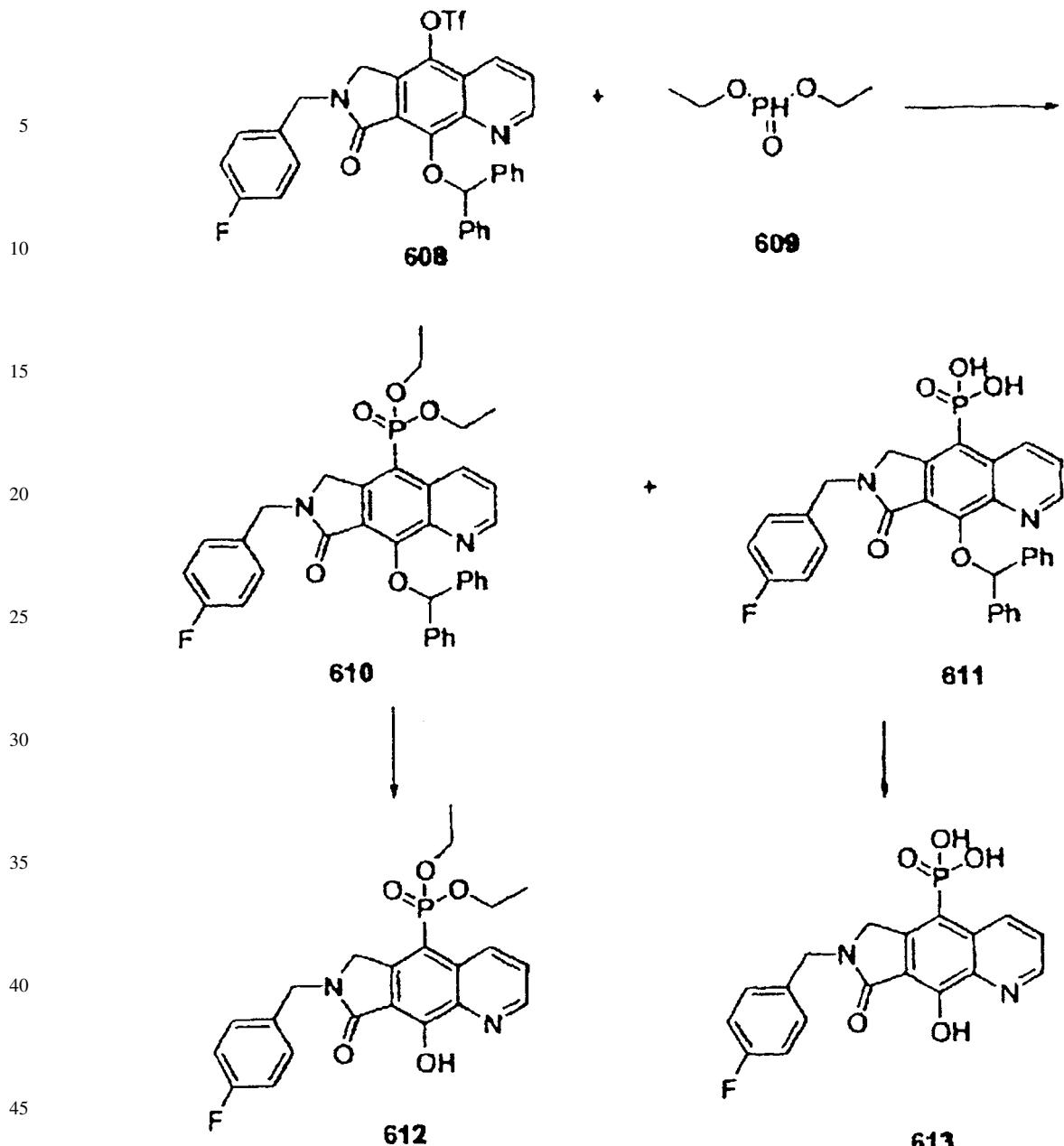
Etapa 1: A una solución de del ácido 9-benzohidriloxy-7-(4-fluoro-benyl)-6,8-dioxo-7,8-dihidro-6H-pirrolo[3,4-g]quinolina-5 carboxílico 601 (839 mg, 0,188 mmol) disuelto en DMF (4 ml) se añadió N, N-diisopropiletilamina (0,4 ml, 1,5 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N, N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (150 mg, 0,376 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después se añadió amina 602 (0,2 g, 0,564 mmol) y se agitó durante toda una noche en nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1 N (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 X 30ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC proporcionando la mezcla de 603 y 604, 55 mg.

Etapa 2: Esta mezcla se disolvió en diclorometano (2 ml), y se añadieron ácido trifluoracético (200 μ l) y trietilsilano (400 μ l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1/2 horas en una atmósfera inerte después se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC produciendo metil-piridin-2-ilmetil-amida del ácido 7-(4-Fluorobenyl)-9-hidroxi-6,8-dioxo-7,8-dihidro-6H-pirrolo[3,4-g]quinolina-5-carboxílico 604, sal TFA, (25,6 mg, 0,037 mmol, 20%) en forma de un sólido de color amarillo: ¹H RMN (CDCl₃) δ 9,0 (d, 1H), 8,8 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,3 (d, 1H), 3,2 (t, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,4 (dd, 2H), 7,0 (dd, 2H), 5,6 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 4,8 (s, s, 2H), 2,9 (s, 3H); EM: 471 (M+1). Condiciones de HPLC: fase móvil A era 0,1% de TFA en agua, fase móvil b era 0,1% de TFA en CH₃CN; gradiente de 5% a 60% B en 20 min; el caudal fue 20 ml/min; la columna fue Phenomenex, luna 5 μ , C18(2), 150 mm x 21,1 mm.

55

60

65



Ejemplo 76

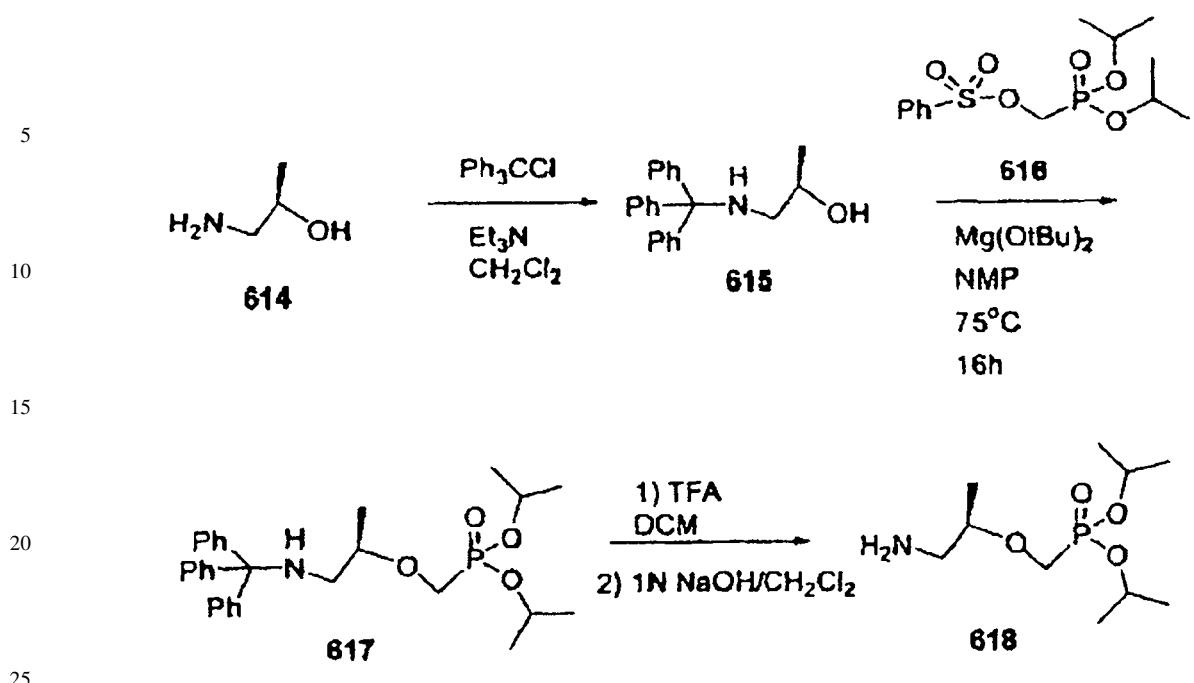
Etapa 1: A una solución de triflato 608 (50 mg, 0,08 mmol) disuelto en CH₃CN anhídrico (ml) se añadió N-metilmorfolina (11 μ L, 0,104 mmol), dietilfosfito 609 (14 μ L, 0,104). La mezcla se purgó con argón tres veces. Después se añadió Tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio (0) (3 mg, 0,024 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 75°C en argón durante 24 horas. No se encontró ningún producto mediante CL/EM. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron TEA (0,5 ml) y dietilfosfina (200 μ L). La mezcla se desgasificó de nuevo y se calentó hasta 75°C en argón durante 24 horas. Se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con HCl 1 H, NaHCO₃ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄). El producto bruto se purificó mediante HPLC produciendo los intermedios 610 (2 mg) y 611 (4 mg).

60 Etapa 2: El experimental se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 388. Después de la purificación por HPLC, se generó el producto 612, sal TFA, (0,4 mg), y producto 613, sal TFA, (0,8 mg) de manera separada.

¹H RMN (CDCl_3) para 612, δ 9,8 (d, 1H), 8,9 (d, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,1 (t, 2H), 4,6 (s, 2H), 4,5 (s, 2H), 4,2 (m, 4H), 1,3 (m, 6H); EM: 445 (M+1).

⁶⁵ ¹H RMN (CDCl₃) para 613, δ 9,0 (d, 1H), 8,6 (d, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,1 (t, 2H), 4,8 (s, 2H), 4,6 (s, 2H), 3,8 (s, 2H); EM: 411 (M+23).

ES 2 315 922 T3



Ejemplo 77

Etapa 1: A una solución de amino alcohol 614 (4 g, 0,053 mol) disuelto en diclorometano (60 ml) se añadió TEA (15 ml) seguido de y tritl-Cl (14,84 g, 0,053 mol). La mezcla de reacción se calentó debido a que la reacción genera calor. La reacción se realizó en 2 h a temperatura ambiente. Se retiró por filtración la precipitación a través de una pila de Celita, El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con EtOAc/hexano (1/9 a 3/7). Produjo 16,8 g del compuesto 615, 99,4%.

35 Etapa 2: A una solución de 615 (16,8 g, 5,29 mmol) disuelto en NMP (80 ml) se añadió Mg(OtBu)₂ (18,1 g, 10,6 mmol), seguido de 616 (21,4 g, 6,36 mmol). La mezcla se calentó hasta 75°C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua (aproximadamente 150 ml). Se recogió el precipitado mediante filtración (muy lento). El sólido viscoso se disolvió en MeOH/CH₂Cl₂ (1/1) después se concentró. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con EtOAc/hexano (1/9 to 1/1). Produjo 24 g del compuesto 617, 91%.

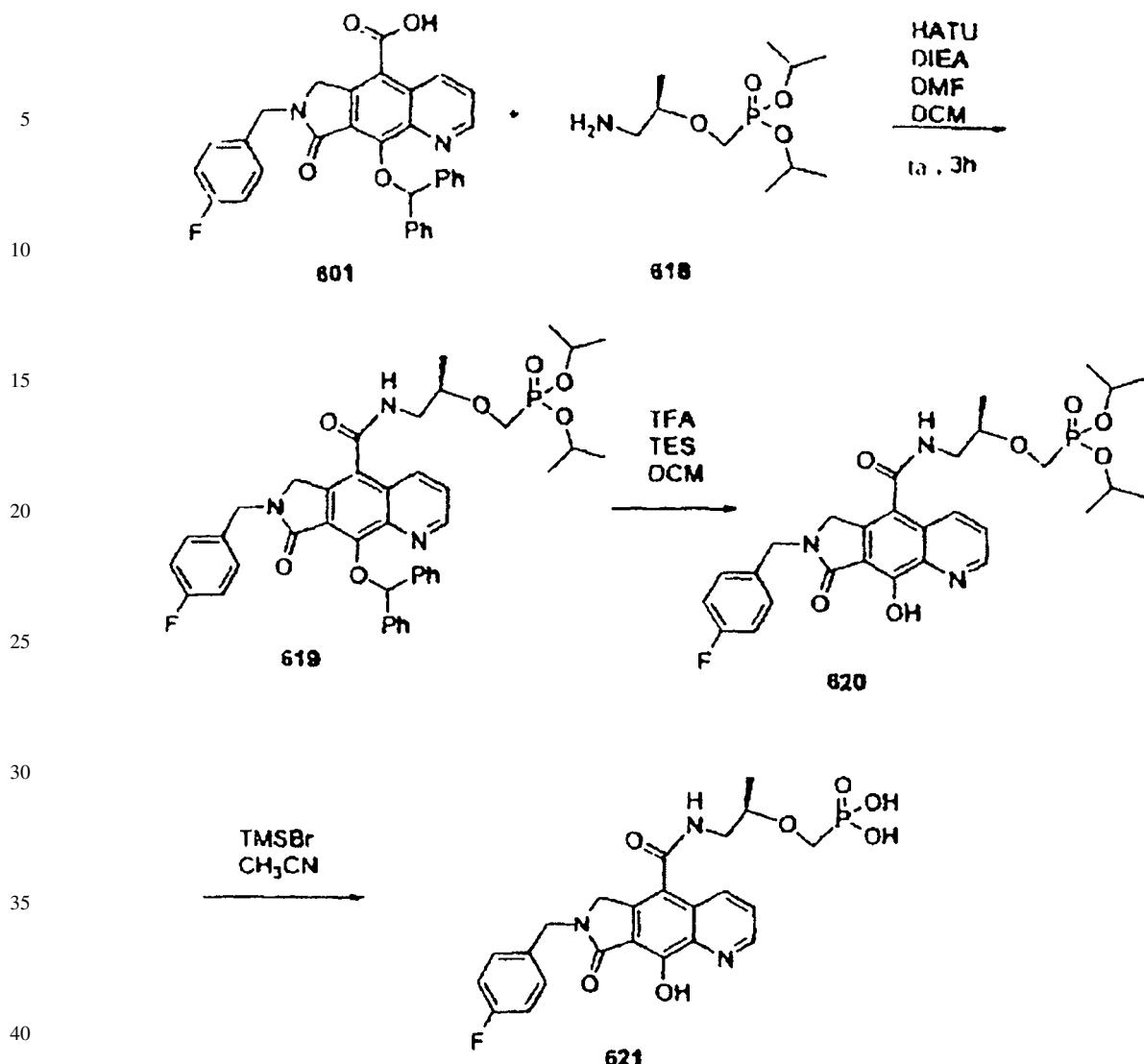
Etapa 3: El Compuesto 617 (7,7 g, 15,5 mmol) se disolvió en 300 ml de 10% TFA/CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. La reacción se realizó en 30 min. Se concentró a vacío y se co-evaporó con CH₂Cl₂ dos veces que proporcionó la sal TFA def 618. Esta sal se disolvió en 100 ml de CH₂Cl₂, después se añadieron 62 ml de NaOH 1 N. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1/2 hora. La fase se separó. La fase orgánica se concentró proporcionando la amina libre 618.

50 (Esquema pasa a página siguiente)

55

4

ES 2 315 922 T3



Ejemplo 78

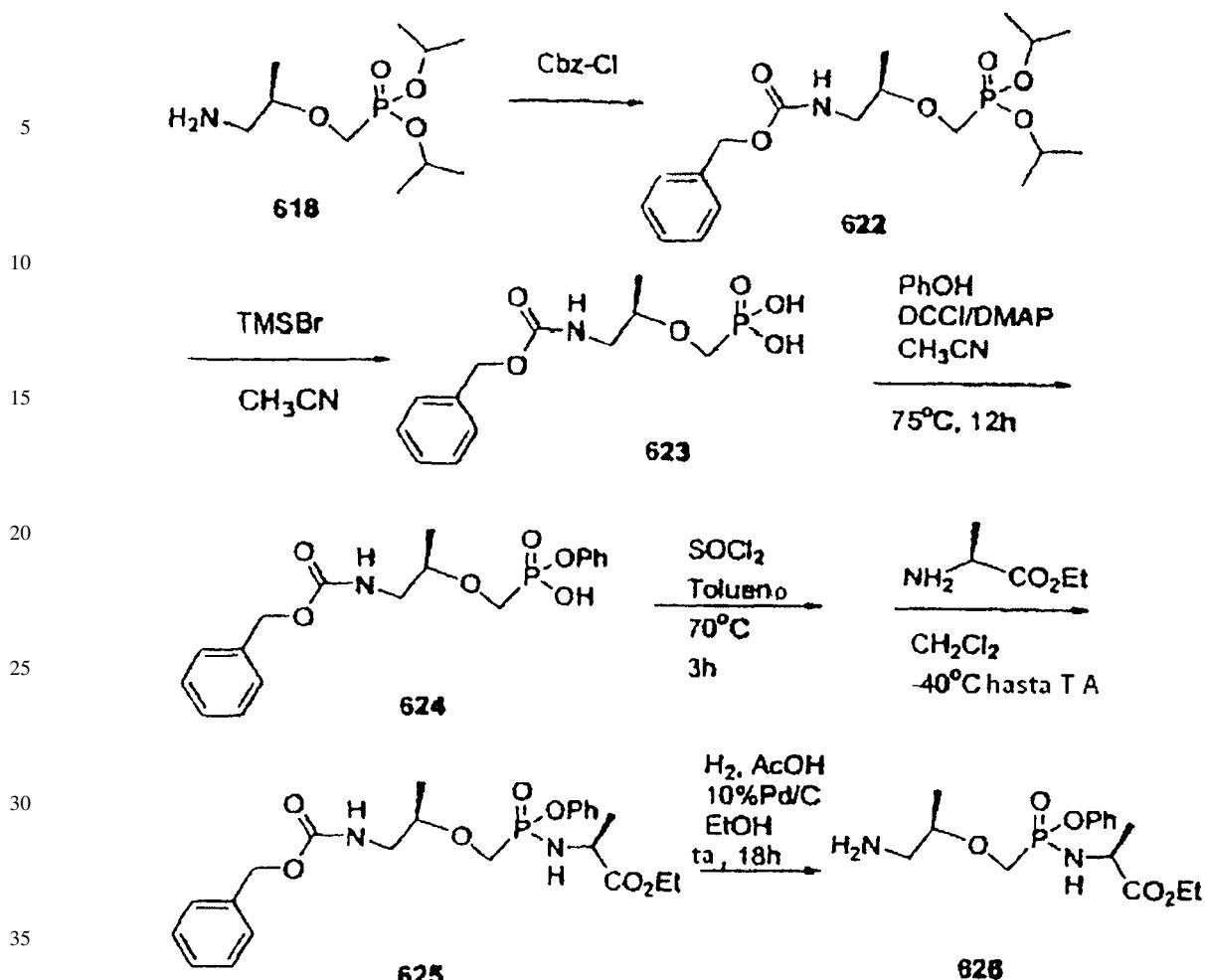
El compuesto 620 se preparó a partir del acoplamiento del ácido 601 con la amina 618 de la misma manera que en el Ejemplo 388. ¹H RMN (CD_3OD) δ 9,0 (d, 1H), 8,8 (d, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,0 (t, 2H), 4,8 (dd, 2H), 4,7 (m, 2H), 4,6 (dd, 2H), 3,9 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 1,3-1,2 (m, 15H); ³¹P RMN: 20,7 ppm, s; EM: 588 (M+1).

Ejemplo 79

El compuesto 620 (35 mg, 0,05 mmol) se disolvió en CH₃CN (1 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente TMSBr (1 ml). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente, y se terminó en 18 h. Se concentró proporcionando un resto bruto, que se purificó mediante HPLC (condición como en el Ejemplo 388). Rendimiento: 29 mg del compuesto 621, 94%. ¹H RMN (CD_3OD) δ 9,0 (d, 1H), 8,8 (d, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,1 (t, 2H), 4,8 (s, 2H), 4,6 (s, 2H), 3,9-3,6 (m, 4H), 3,4 (m, 1H), 1,2 (s, s, 3H); ³¹P RMN: 19,9 ppm, s; EM: 504 (M+1).

60

65



Ejemplo 80

Etapa 1: A una solución de la amina libre 618 en la mezcla de CH_2Cl_2 y NaOH 1 N (del Ejemplo 391) se añadió Cbz-Cl (4,0 g, 23,25 mmol, 1,5 eq). La reacción se realizó en 18 h a temperatura ambiente. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 dos veces. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con $\text{EAOAc}/\text{hexano}$ (3/7) produciendo 622 puro, 2,6 g.

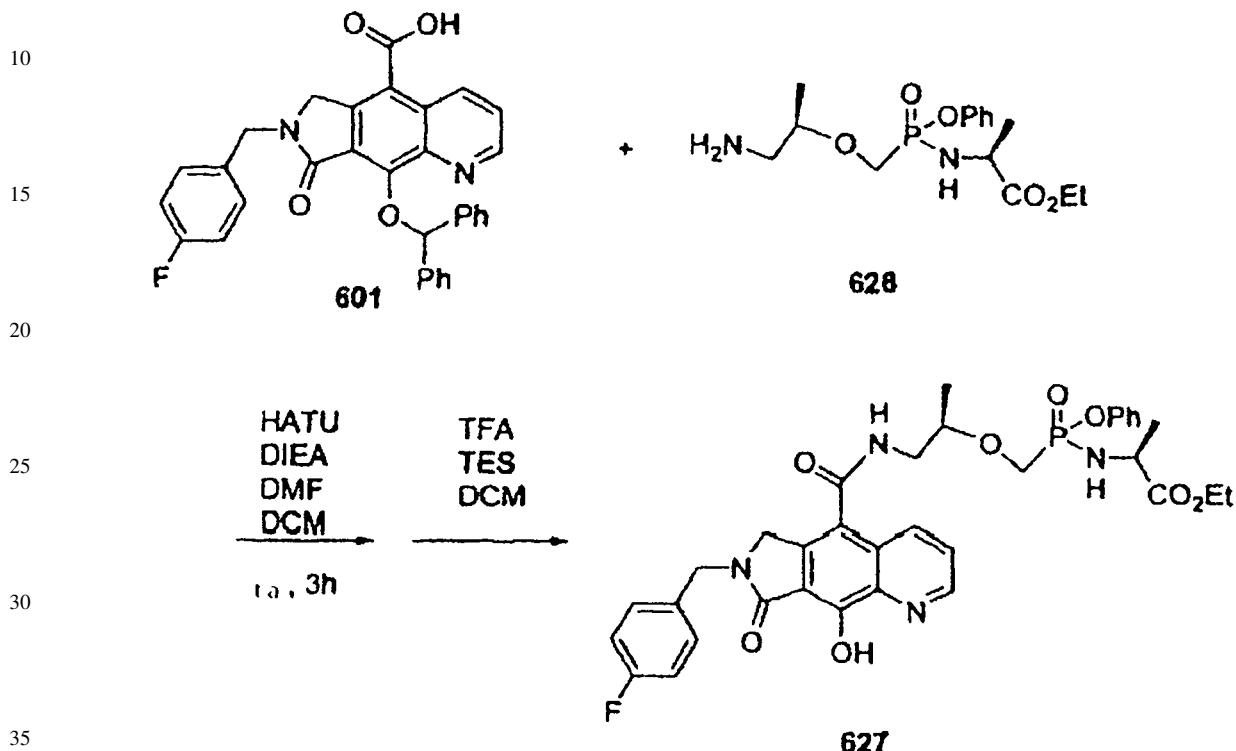
Etapa 2: A una solución de 622 (2,6 g, 6,7 mmol) disuelto en CH_3CN (30 ml) se añadió TMSBr (7 ml, 53,7 mmol) lentamente a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C hasta temperatura ambiente durante 3 horas en una atmósfera inerte después se concentró a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (100 ml) y NaOH 1 N (150 ml). Después de agitar durante 10 min, se separaron las fases. A la fase acuosa se añadió se añadió HCl 1 N (175 ml), hasta pH = 1. Se extrajo con EtOAc tres veces. Se combinaron las fases orgánicas y se secaron (MgSO_4) y se concentraron proporcionando el ácido fosfónico 623, 2,1 g.

Etapa 3: A una solución de ácido fosfónico 623 (1,8 g, 5,94 mmol) disuelto en CH_3CN (50 ml) se añadió PhOH (1,0 g, 10,7 mmol), DMAP (367 mg, 3 mmol) y DCC (1,5 g, 7,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 110°C durante 12 horas en una atmósfera inerte después se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml)/ NaOH 1 N (20 ml), y se agitó durante 10 min. Se separaron las fases. La fase acuosa que tenía sal sódica de 624 se combinaron las fases orgánicas y se secaron (MgSO_4) y se concentraron. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10%, con 0,2% de AcOH) produciendo monofenil éster del ácido fosfónico puro 624, 1,0 g, 44%.

Etapa 4: A una solución de monofenil éster del ácido fosfónico 624 (1,0 g, 2,6 mmol) disuelto en tolueno (20 ml) se añadió cloruro de tionilo (20 ml), DMF (4 gotas). La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante 3 horas en una atmósfera inerte después se concentró a vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno dos veces proporcionando el mono-clorhidrato. Esto se volvió a disolver en diclorometano (20 ml) y se enfrió hasta -40°C. La base libre de alanina-etyl éster gota a gota. La mezcla se mantuvo a temperatura baja durante 2 h, después a temperatura ambiente durante toda una noche. Después se concentró, se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con $\text{EtOAc}/\text{hexano}$ (1/1, con 0,2% de TEA) produciendo 625 puro 654 mg, 52%.

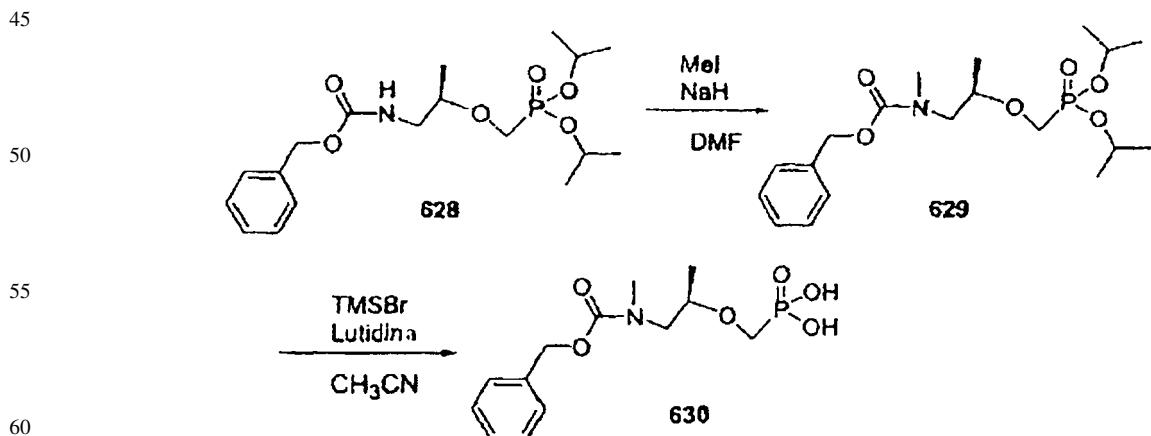
ES 2 315 922 T3

Etapa 5: A una solución de 625 (654 mg, 1,37 mmol) disuelto en EtOH (10 ml) se añadió AcOH (155 μ l, 2,74 mmol) y 10% de Pd/C (650 mg). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H₂ durante 18 h a temperatura ambiente. El sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (50 ml)/Na₂CO₃ saturado (50 ml), y se agitó durante 10 min. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ una vez más. Se combinaron las fases orgánicas y se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. Produjo la amina pura 626, 362 mg, 77%.



Ejemplo 81

El compuesto 627 se sintetizó mediante un procedimiento similar al Ejemplo 96. condiciones de HPLC: fase móvil A era agua, fase móvil b era CH₃CN; gradiente entre 5% y 60% B en 20 min; caudal era 20 ml/min; columna era Phenomenex, luna 5P, C18 (2), 150 m x 21, m. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,8 (d, 1H), 8,6 (d, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,3-7,0 (m, 7H), 5,6 (d, 1H), 4,8 (d, 2H), 4,6 (d, 2H), 4,1-3,4 (m, 8H), 1,3-1,1 (m, 9H); EM: 679 (M+1).

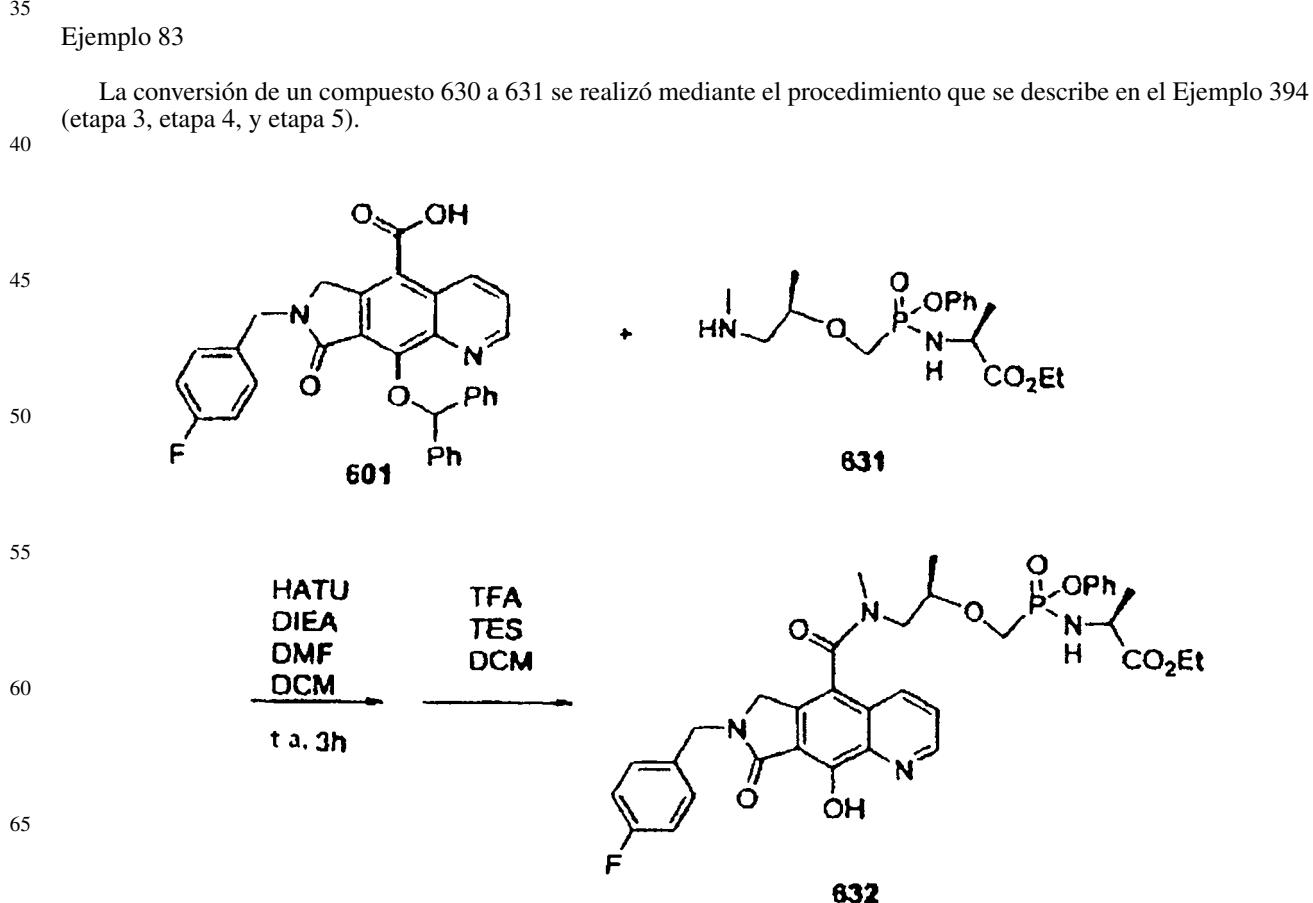
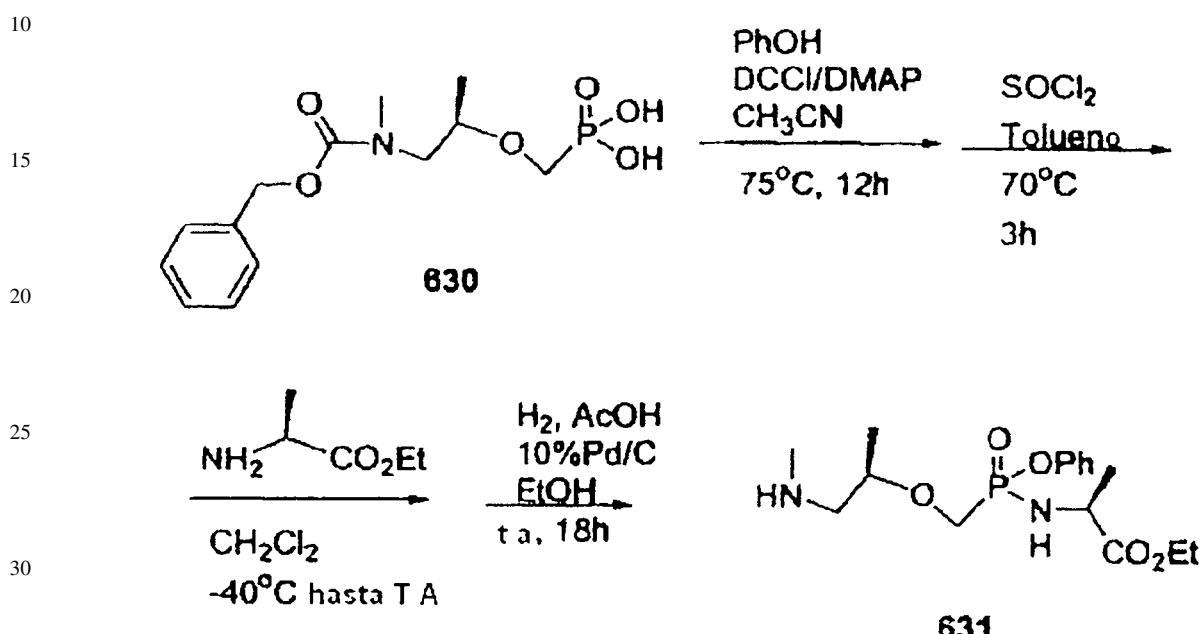


Ejemplo 82

Etapa 1: A una solución de 628 (290 mg, 0,75 mmol) disuelto en DMF (1 ml) se añadió NaH (60%) (66 mg, 1,64 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min. MeI (102 PI, 1,64 mmol) después se añadió y se mantuvo a 0°C en arpón durante 1,5 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con HCl 1 N frío y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), y se concentró a vacío. Proporcionó un compuesto transparente 629, 330 mg, >100%.

ES 2 315 922 T3

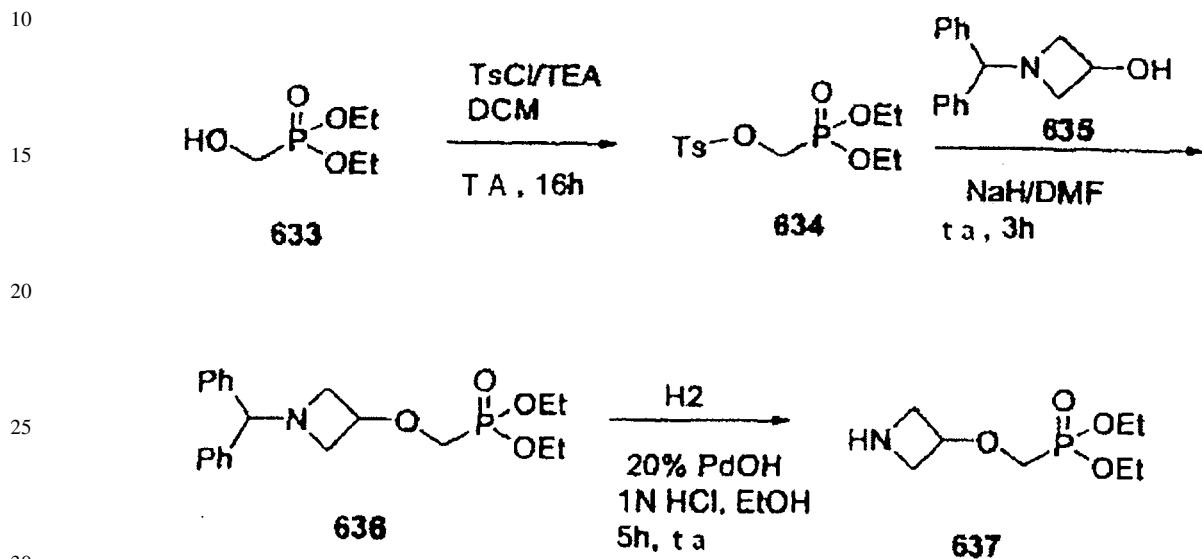
Etapa 2: A una solución de 629 (0,75 mmol) disuelto en CH_3CN (30 ml) se añadió 2,6-lutidina (366 μl , 3,15 mmol) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente TMSBr (396 μl , 3,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C 2 h después a temperatura ambiente 20 horas en una atmósfera inerte. Después de la finalización de la reacción, se enfrió hasta 0°C de nuevo, después se añadió lentamente NaOH 1 N (10 ml). Después de agitar durante 5 min, se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se extrajo con HCl 1 N hasta pH = 1. Se extrajo con EtOAc/MeOH (9/1) tres veces. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron (MgSO_4) y se concentraron proporcionando ácido fosfónico puro 630, 214 mg, 89%



ES 2 315 922 T3

Ejemplo 84

El compuesto 632 se sintetizó mediante el procedimiento similar al Ejemplo 75. Condiciones HPLC: fase móvil A era agua, fase móvil b era CH₃CN; gradiente entre 5% y 60% B en 20 min; el caudal era 20 ml/min; la columna era Phenomenex, luna 5P, C18 (2), 150 mm x 21,1 mm. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,8 (d, 1H), 8,6 (d, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,3-7,0 (m, 7H), 5,6 (d, 1H), 4,8 (d, 2H), 4,6 (d, 2H), 4,1-3,4 (m, 8H), 2,8 (3H), 1,3-1,1 (m, 9H); EM: 693 (M+1).



Ejemplo 85

35 Etapa 1: A una solución de éster dietílico del ácido hidroximetil-fosfónico 633 (5 g, 29,7 mmol) disuelto en diclorometano (20 ml) se añadió cloruro de p-toluenosulfónico (5,66 g, 29,7 mmol), seguido de una adición lenta de TEA (5,8 ml, 41,58 mmol) en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se inactivó con la adición de agua. Se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con HCl 1 H, NaHCO₃ saturado y se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con Acetona/CH₂Cl₂ (5%) produciendo éster dietoxi-fosforilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico 634, 7,5 g, 78%.

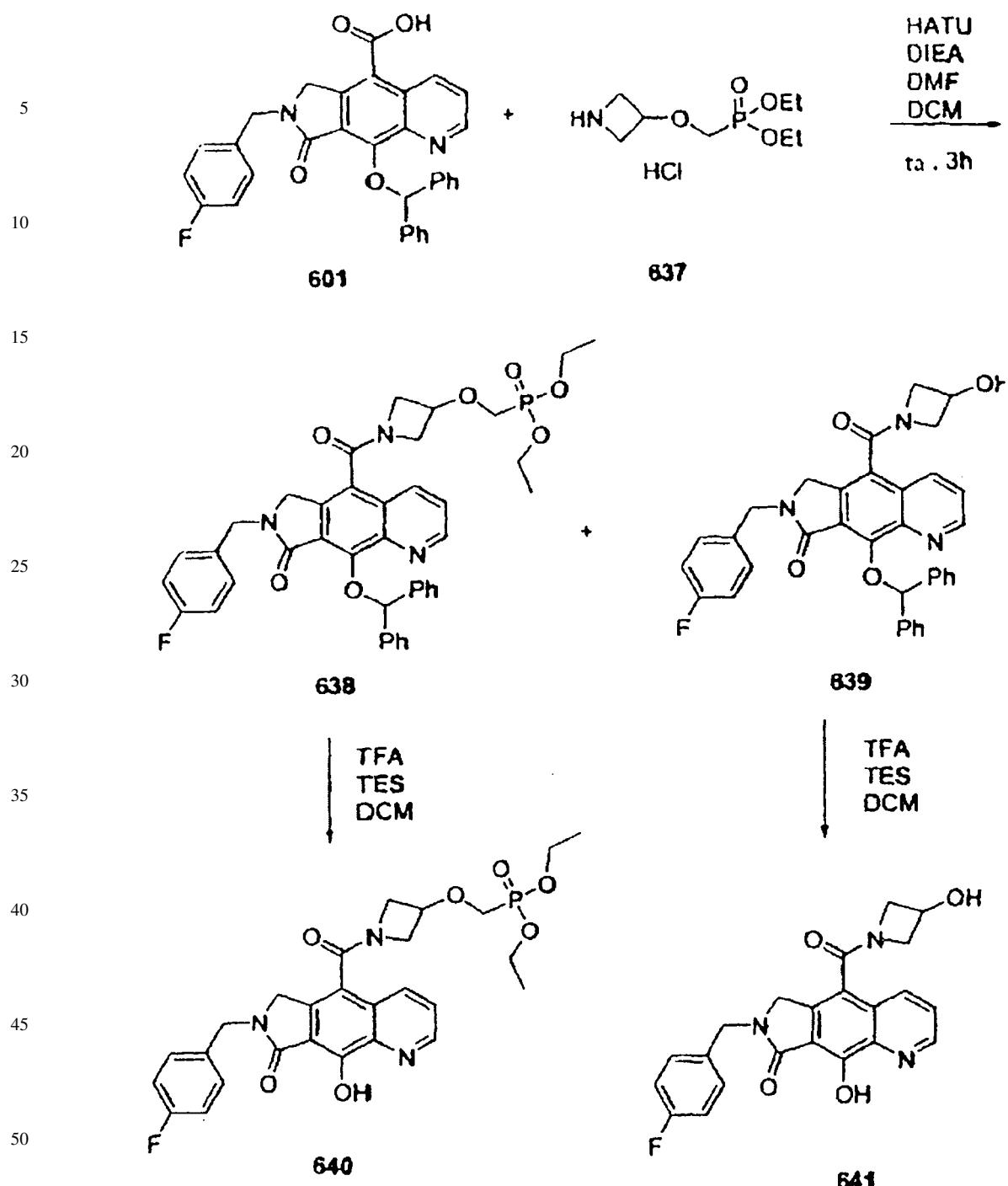
40 Etapa 2: A una solución de 1-bencidril-azetidin-3-ol 635 (1 g, 4,18 mmol) disuelto en DMF anhidra (20 ml) se añadió hidrato de sodio (552 mg, 13,8 mmol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente en nitrógeno. El 45 Tosilato 634 (2,02 g, 6,27 mmol) se introdujo después mediante jeringa. La reacción se realizó en 3 horas. Se inactivó con HCl 0,5 N frío, se extrajo con EtOAc proporcionando la fase orgánica 1. La acuosa se trató con NaHCO₃ sólido hasta pH 7-8, y se extrajo con EtOAc proporcionando la fase orgánica 2. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con MeOH/CH₂Cl₂ (5%) produciendo 636 puro 1,4 g, 85%.

50 Etapa 5: A una solución de 636 (941 mg, 2,4 mmol) disuelto en EtOH (20 ml) y HCl 1 N (1 ml) se añadió 20% de PdOH/C (1 g). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H₂ durante 6 h a temperatura ambiente. Se retiró el sólido por filtración. El filtrado se concentró a vacío y se liofilizó produciendo la amina pura (sal HCl), 672 mg, 100%.

55

60

65



Ejemplo 86

El compuesto 640 (13 mg) se sintetizó mediante un procedimiento similar al Ejemplo 75.

El compuesto 641 (4 mg) era el subproducto de esta reacción.

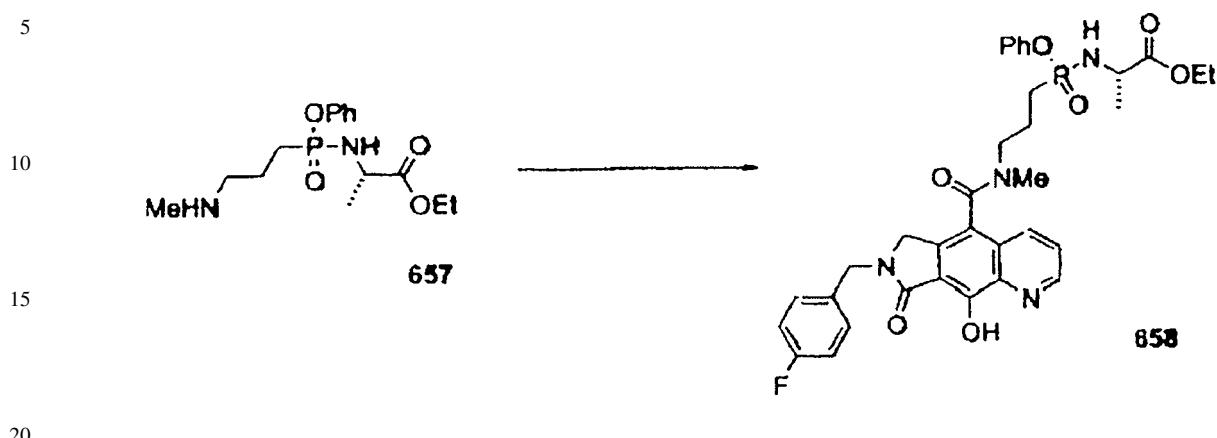
La relación de 638 a 639 era 24 mg a 12 mg de 601.

¹H RMN del compuesto 640 (CD₃OD) δ 9,0 (d, 1H), 8,5 (d, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,1 (t, 2H), 4,8 (d, 2H), 4,5 (m, 2H), 4,4 (d, 2H), 4,1 (m, 4H), 4,0-3,6 (m, 4H), 3,3 (d, 2H), 1,3 (t, 6H); ³¹P RMN: 21,4 ppm; EM: 558 (M+1).

¹H RMN del compuesto 641 (CD₃OD) δ 9,0 (d, 1H), 8,5 (d, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,1 (t, 2H), 4,8 (d, 2H), 4,7-4,4 (m, 4H), 4,0 (m, 2H), 3,6 (m, 1H); EM: 408 (M+ 1).

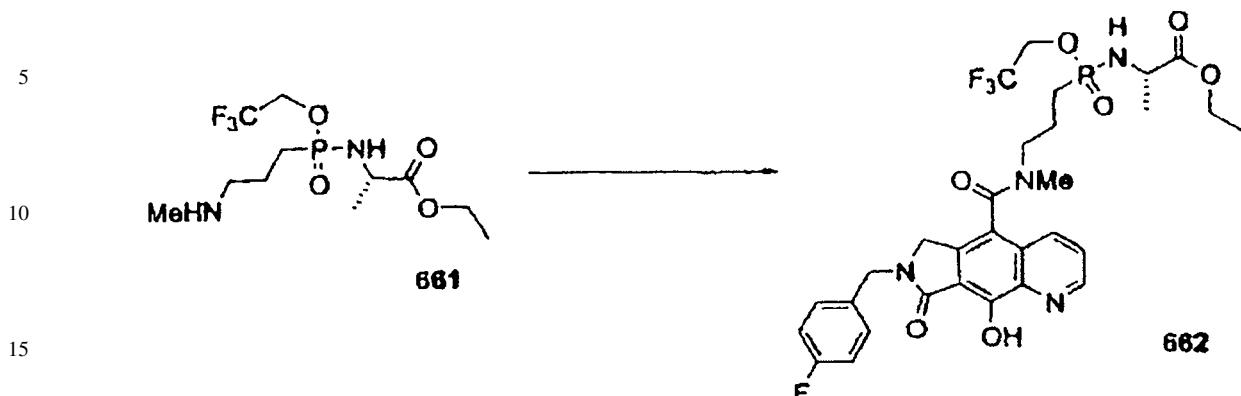
ES 2 315 922 T3

Ejemplo 87



ES 2 315 922 T3

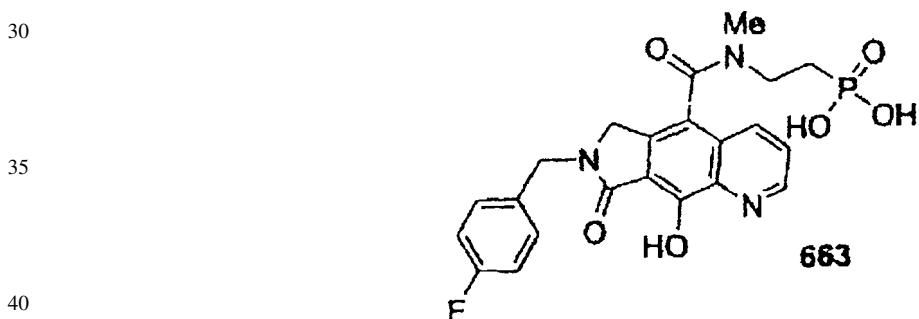
Ejemplo 89



La amina 661 se obtuvo a partir de los procedimientos similares a los descritos en el presente documento. Después de su formación, se acopló entonces a una estructura de ácido carboxílico antes que el fenol se expusiera obteniendo 662, que se aisló en forma de una mezcla de diastereómeros y rotámeros.

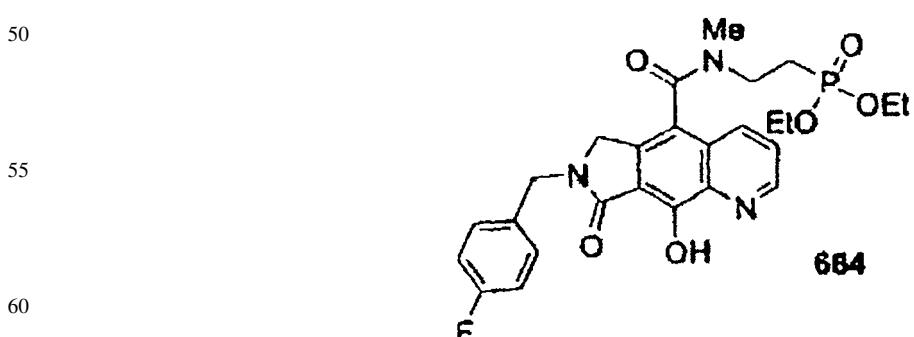
¹H RMN (300 MHz) CDCl₃ δ: 8,97 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,27 (m, 2 H), 7,06 (m, 2H), 3,19 (s, 3H, rotámero N-Me), 2,78 (s, 3H, rotámero N-Me), ¹⁹F RMN (300 MHz) CDCl₃ δ: -77,43, -114,66 ³¹P RMN (300 MHz) CDCl₃ δ: 35,91, 35,85, 35,11, 34,73, 34,18. EM: 669,27 (M+H).

Ejemplo 90



¹H RMN (300 MHz) CD₃OD δ: 8,99 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,05 (m, 2H), 4,67 (d, 1H), 4,88 (d, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,20 (s, N-Me rotámero, 3H), 2,86 (s, N-Me rotámero, 3H), 2,24 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), ³¹P RMN (300 MHz) CDCl₃ δ: 25,62, 23,88 EM: 474,27 (M+H).

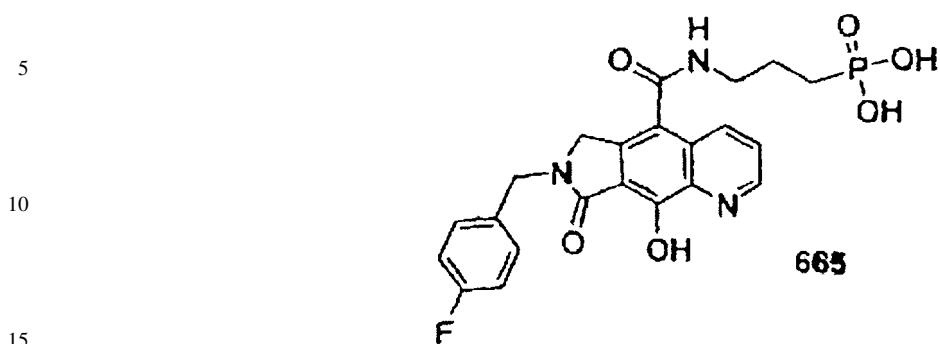
Ejemplo 91



¹H RMN (300 MHz) CD₃OD δ: 9,02 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,08 (m, 2H), 4,88 (d, 2H), 4,70 (d, 2H), 4,56 (d, 2H), 4,19 (m, 4H), 3,92 (m, 2H), 3,19 (s, N-Me rotámero, 3H), 2,83 (s, N-Me rotámero, 3H), 2,32 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,38 (m, 6H), ¹⁹F RMN (300 MHz) CDCl₃ δ: -76,44, -114,56 ³¹P RMN (300 MHz) CDCl₃ δ: 28,372, 26,24 EM: 530,28 (M+H).

ES 2 315 922 T3

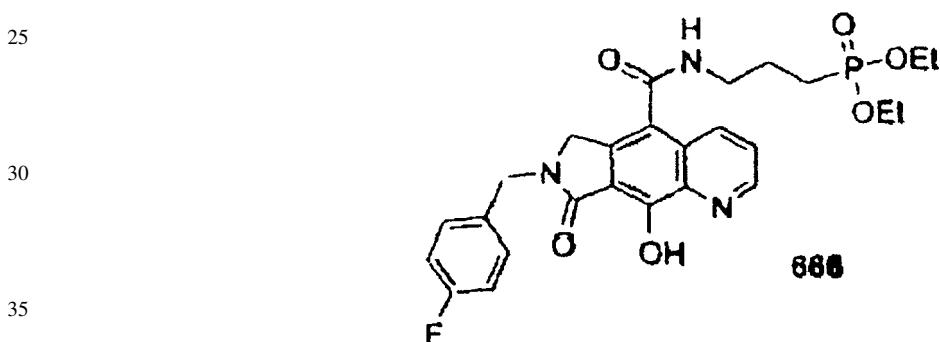
Ejemplo 92



¹H RMN (300 MHz) CD₃OD δ: 9,01 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,08 (m, 2H), 4,80 (d, 2H), 4,61 (d, 2H), 3,55 (t, 2H), 2,88 (s, 1H), 1,85 (m, 4H), ³¹P RMN (300 MHz) CD₃OD δ: 29,05, EM: 474,27 (M+H).

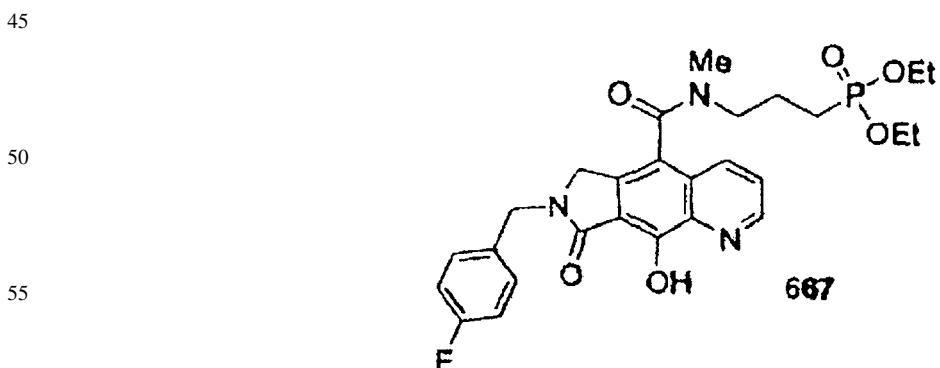
20

Ejemplo 93



40 ¹H RMN (300 MHz) CDCl₃ δ: 8,86 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 4,47 (s, 2 H), 4,42 (s, 2H), 4,15 (m, 4H), 3,69 (m, 2H), 2,01 (m, 4H), 1,29 (r, 6H), ¹⁹F RMN (300 MHz) CDCl₃ δ: -76,35, -114,51, EM: 530,31 (M+H).

Ejemplo 94

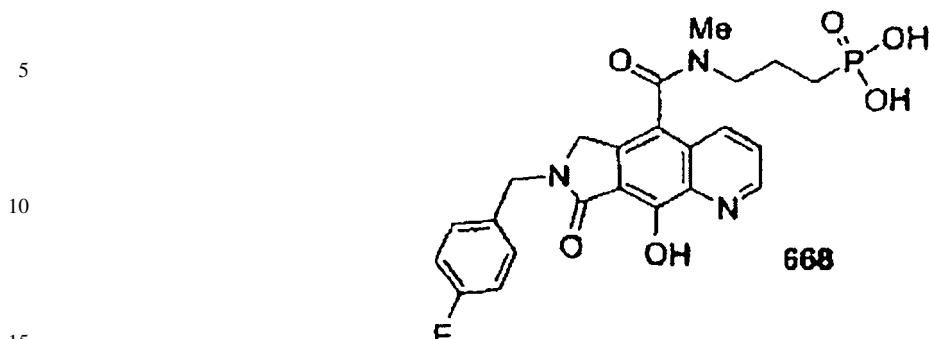


60 ¹H RMN (300 MHz) CDCl₃ δ: 8,98 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,09 (m, 2H), 4,88 (m, 2H), 4,70 (m, 2H), 4,23 (m, 4H), 3,92 (m, 1H), 3,73 (m, 1H) (m, 2H), 3,19 (s, N-Me rotámero, 3H), 2,78 (s, N-Me rotámero, 3H), 2,05 (m, 6H), 1,38 (m, 6H), ¹⁹F RMN (300 MHz) CDCl₃ δ: -114,60, ³¹P RMN (300 MHz) CDCl₃ δ: 30,95, 29,93, EM: 544,32 (M+H).

65

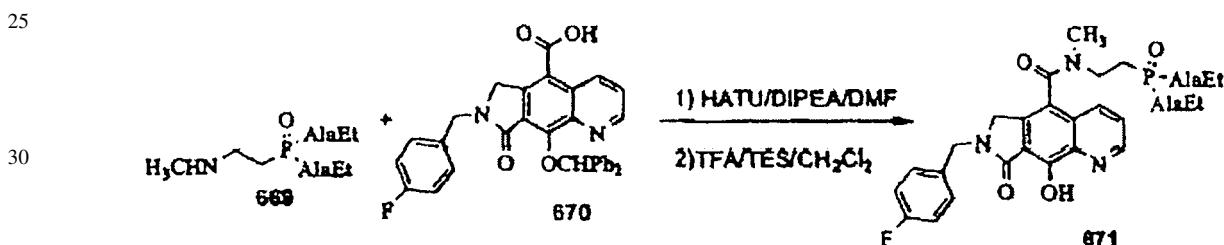
ES 2 315 922 T3

Ejemplo 95



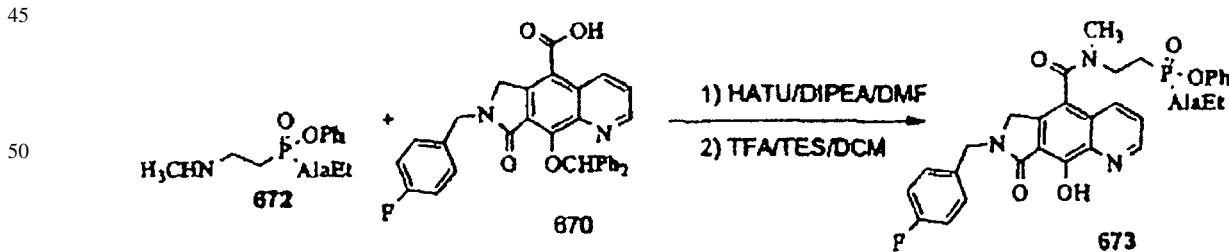
¹H RMN (300 MHz) CD₃OD δ: 9,00 (d, 1H), 8,38 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 4,85 (m, 2H), 4,69 (m, 2H), 4,44 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,31 (s, N-Me rotámero, 3H), 2,66 (s, N-Me rotámero, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), ¹⁹F RMN (300 MHz) CD₃OD δ: -117,28, -78,13, ³¹P RMN (300 MHz) CD₃OD δ: 28,79, 28,19, EM: 488,20 (M+H).

Ejemplo 96



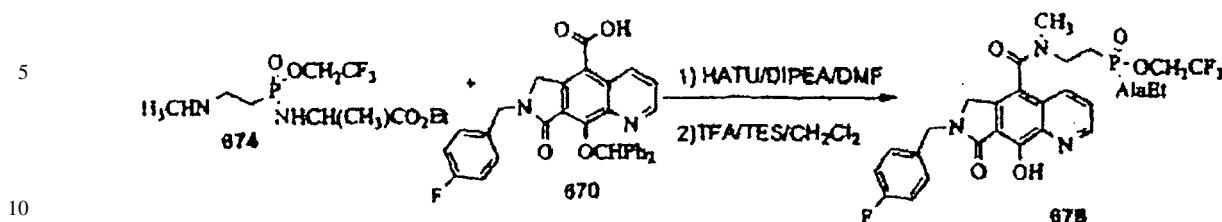
La amina 669 se preparó a partir de los procedimientos similares a los reseñados en el presente documento. Después de su formación, se acopló entonces a una estructura de ácido carboxílico usando la reacción de formación de enlace amida promovida por HATU. El grupo protector de difenilmetil éter se retiró después obteniendo el producto 671, que se aisló en forma de una mezcla de mezcla de diastereómeros de fósforo. ¹H RMN (300 MHz) CD₃OD Máximos de diagnóstico observados a δ: 8,92 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 2,95 (s, N-Me rotámeros, 3H), 1,75 (d, 3H), ³¹P RMN (121 MHz) CD₃OD δ: 36,2, rotameros secundarios observados a 28,0, 26,2 ppm, EM: 672,1 (M+H).

Ejemplo 97



La amina 672 se preparó a partir de los procedimientos similares a los reseñados en el presente documento. Después de su formación, esta amina se acopló entonces a una estructura de ácido carboxílico usando una formación de amida promovida por HATU. El grupo protector de difenilmetil éter se retiró después obteniendo 673, que se aisló en forma de una mezcla de diastereómeros de fósforo. ¹H RMN (300 MHz) CD₃OD máximos de diagnóstico a δ: 8,95 (m, 1H), 8,35 (m, 1H), 2,85-3,1 (s, N-Me rotámero, 3H), 1,42 (d, 3H), ³¹P RMN (121 MHz) CD₃OD δ 31,2, 30,0, MS: 649,4 (M+H).

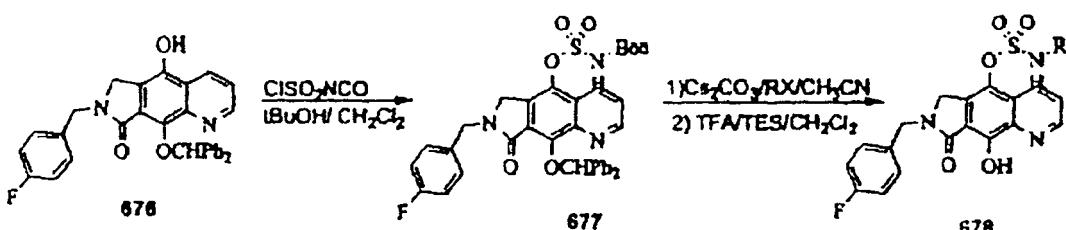
Ejemplo 98



La amina 674 se preparó a partir de los procedimientos similares a los reseñados en el presente documento. Después de su formación, está amina entonces se acopló a una estructura de ácido carboxílico usando una formación de amida promovida por HATU. El grupo protector de difenilmetil éter se retiró después obteniendo 675, que se aisló en forma de una mezcla de diastereómeros de fósforo. ^1H RMN (300 MHz) CD_3OD máximos de diagnóstico a δ : 8,98 (d, 1H), 8,30-8,40 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 2,82 (s, N-Me rotámeros), ^{31}P RMN (121 MHz) CD_3OD δ 36,2, 35,0, rotámero secundario observado a 34,5, MS: 655,2 ($\text{M}+\text{H}$).

Ejemplo 99

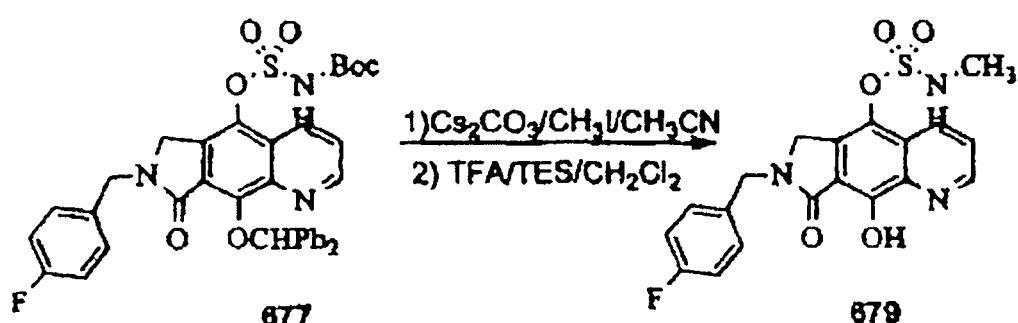
Procedimiento general para la síntesis de sulfamatos monosustituidos usando la alquilación promovida por Cs_2CO_3



A 300 mg de isocianato de clorosulfonilo, en 10 ml de CH_2Cl_2 a 0 grados C, se añaden 0,3 ml de t-butanol. Despues la reacción de dejó calentar hasta temperatura ambiente. A un matraz separado que contenía 1,2 g de fenol 676 en cloruro de metileno se añade DIPEA (3 equiv), seguido de 0,9 ml del N-Boc cloruro de sulfamilo preparado anteriormente. El N-Boc sulfamato resultante 677 se usa en la posterior alquilación sin purificación adicional.

Al sulfamato 677 en acetonitrilo se añade Cs_2CO_3 , seguido del agente de alquilación. La reacción se calienta después hasta 80 grados C para efectuar la alquilación. El N-Boc N-alquil sulfamato se somete a tratamiento con TFA/TES para retirar el difenilmetil éter y el t-butil carbamato produciendo los productos finales N-alquil sulfamato.

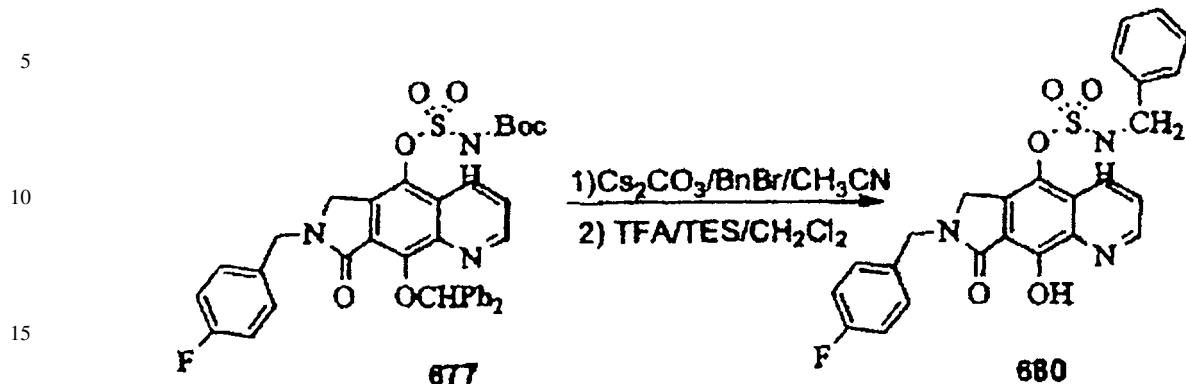
Ejemplo 100



El sulfamato 674 se formó mediante el uso de yoduro de metilo como un agente de alquilación en el procedimiento general descrito anteriormente proporcionando el producto N-metil sulfamato.

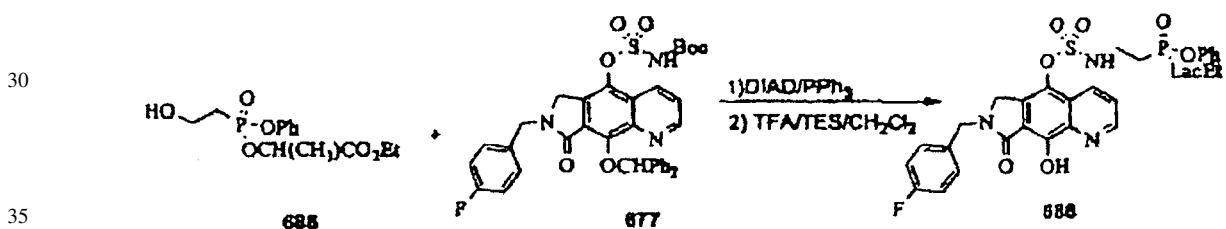
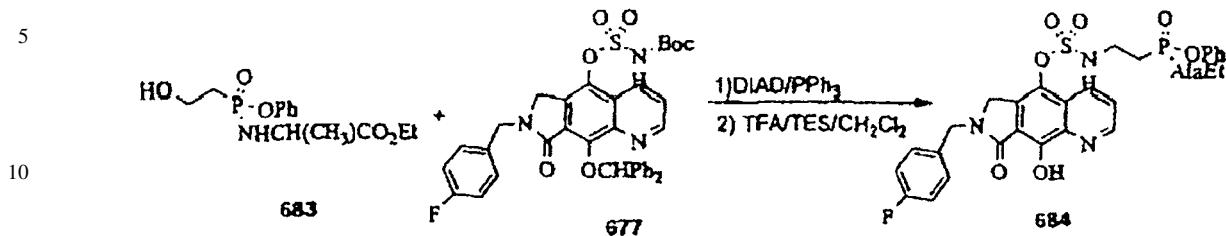
^1H RMN (300 MHz) CDCl_3 δ : 8,94 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,25-7,42 (m, 2H), 7,02-7,16 (m, 2H), 5,54 (s a, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,08 (d, 3H), EM: 418,0 ($\text{M}+\text{H}$).

Ejemplo 101



ES 2 315 922 T3

Ejemplo 104



50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto inhibidor de la integrasa de VIH seleccionado entre:

5

10

15

20

25

30

35

40

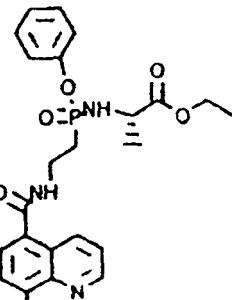
45

50

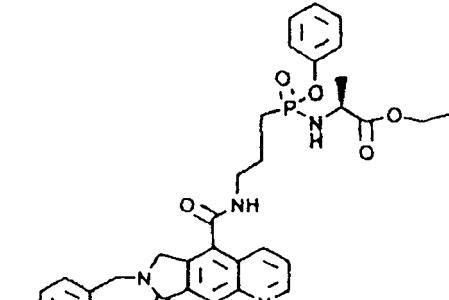
55

60

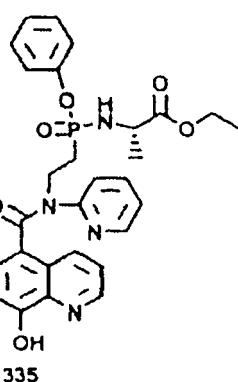
65



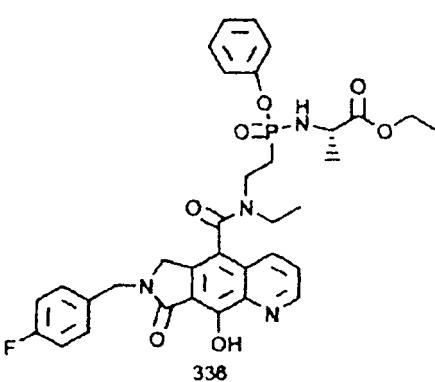
326



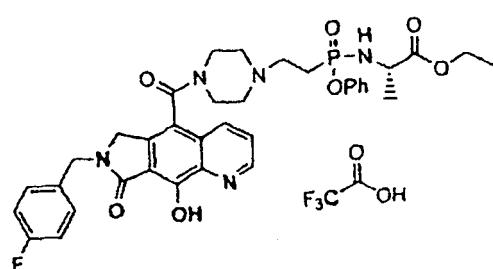
330



335



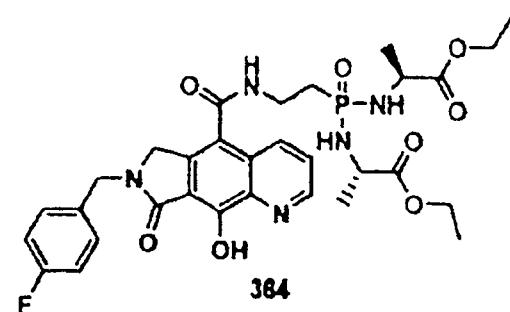
338



358

ES 2 315 922 T3

5

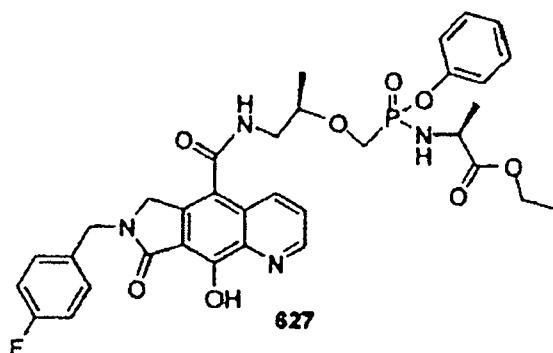


10

364

15

20

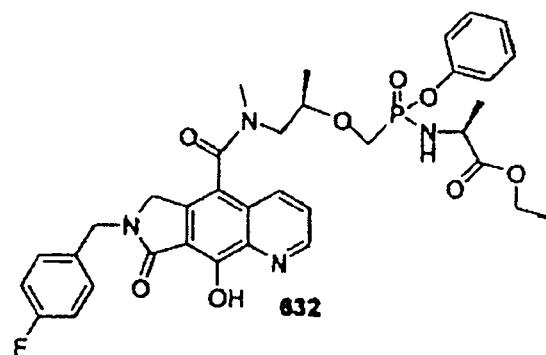


25

627

30

35

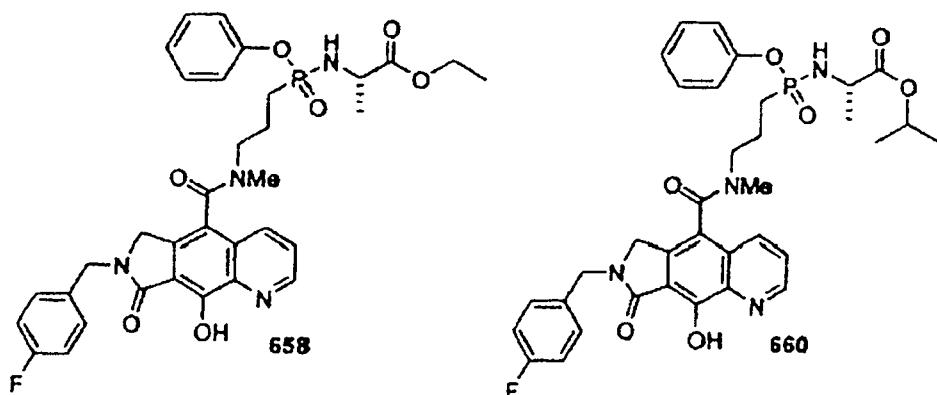


40

632

45

50

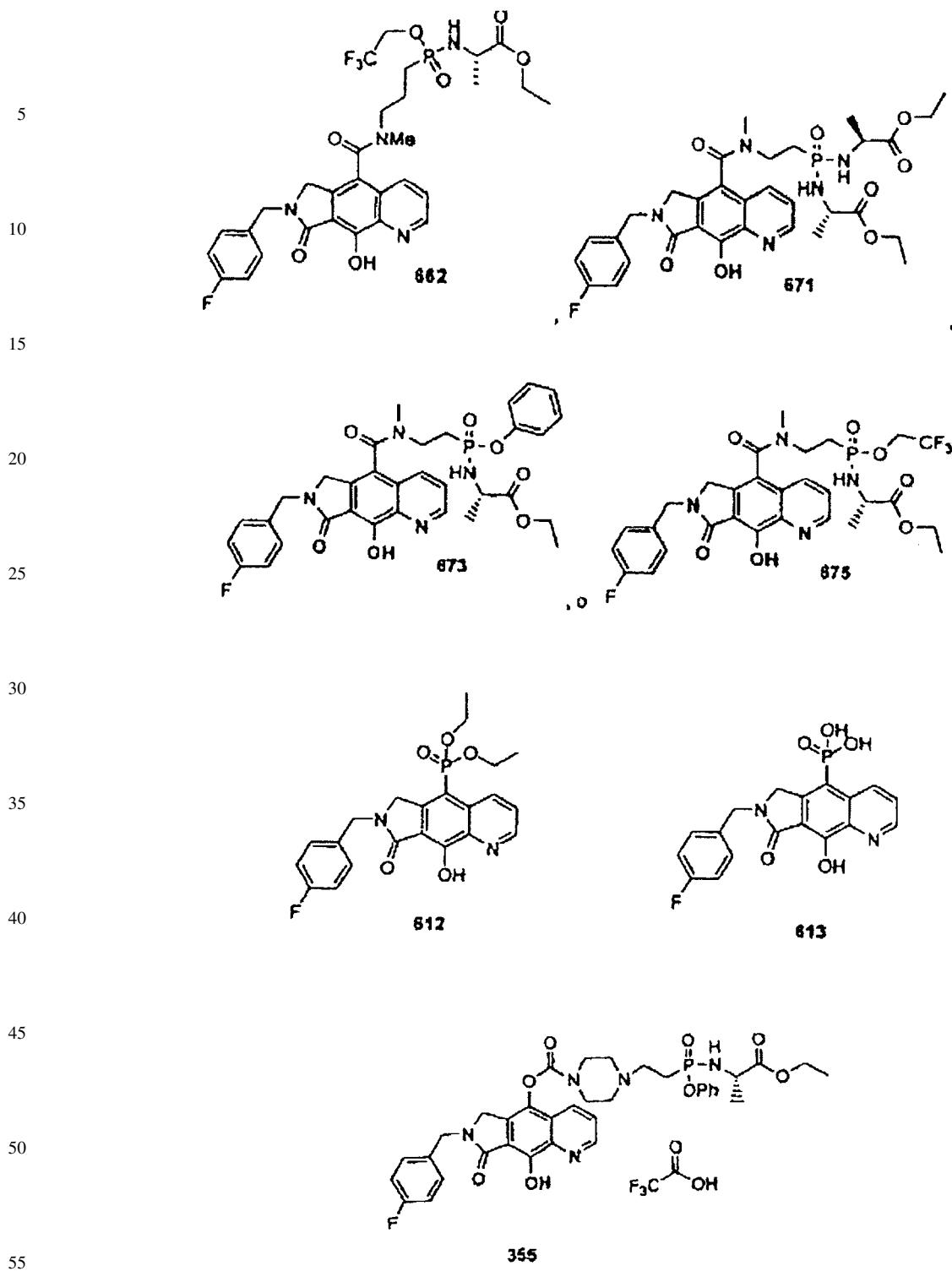


55

60

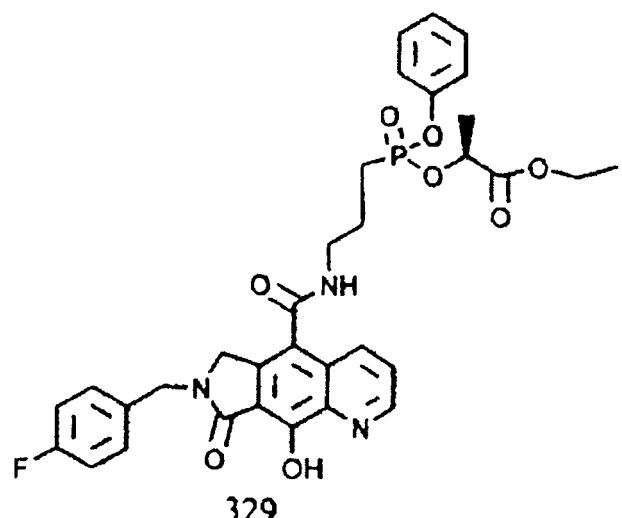
65

ES 2 315 922 T3



ES 2 315 922 T3

5



10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

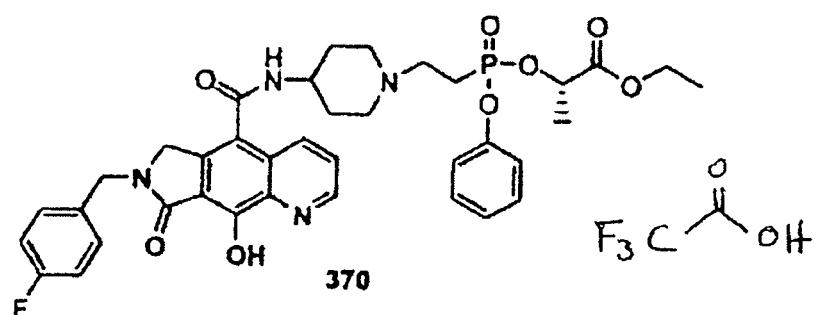
60

65

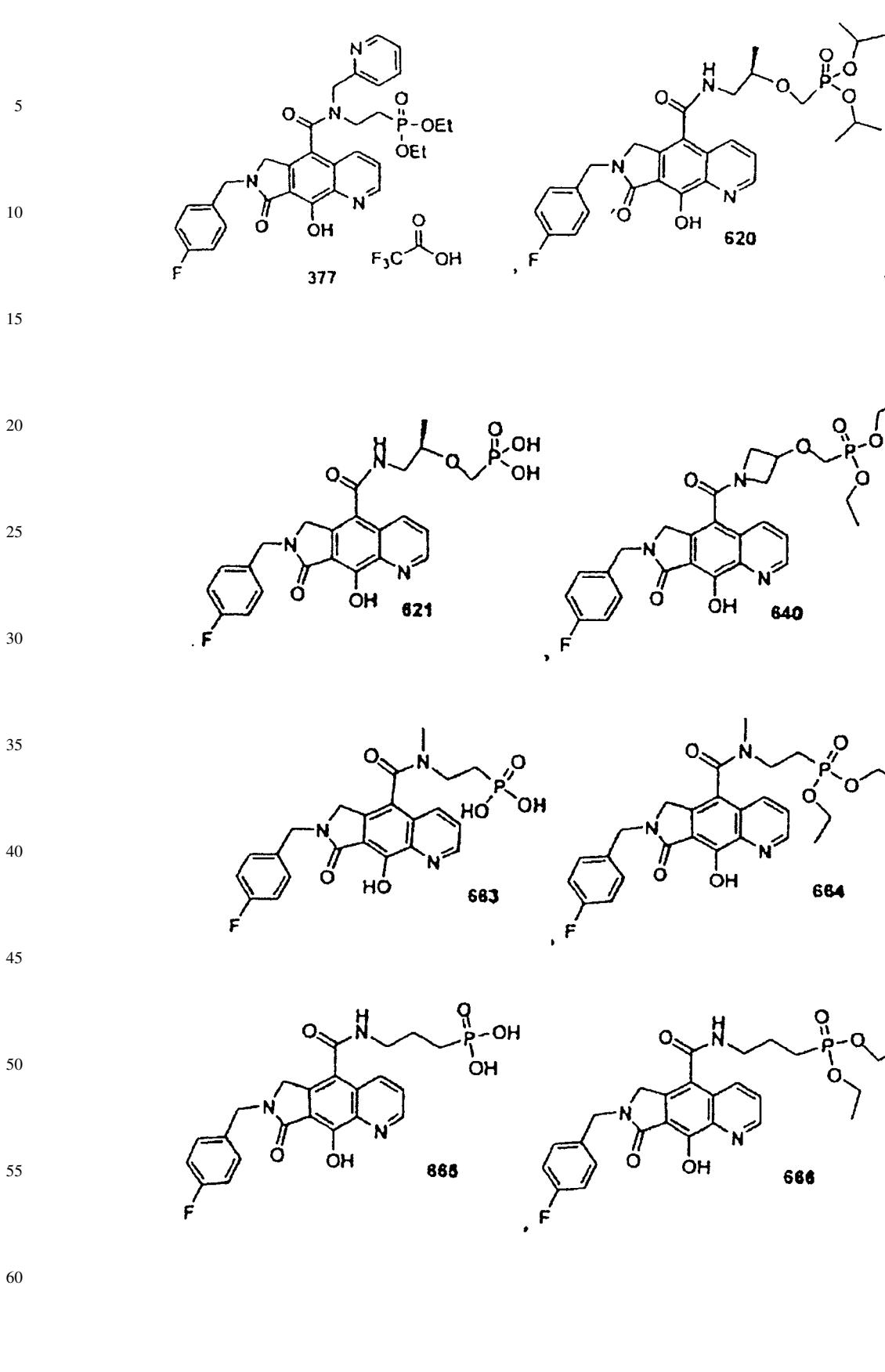
329

339

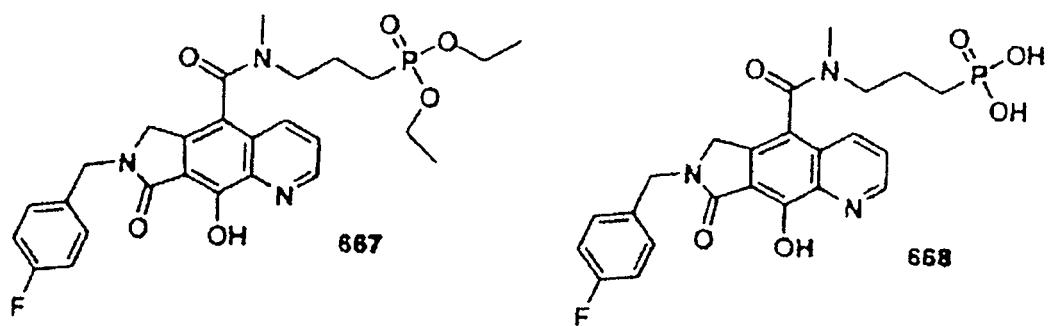
370



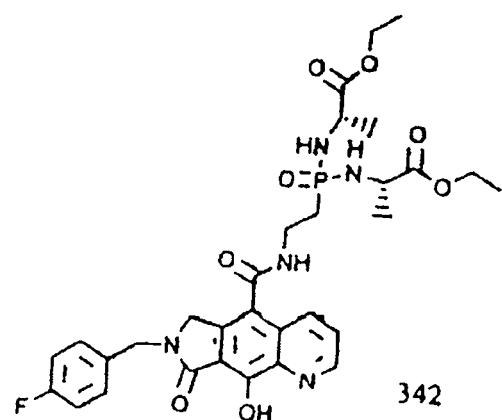
ES 2 315 922 T3



ES 2 315 922 T3



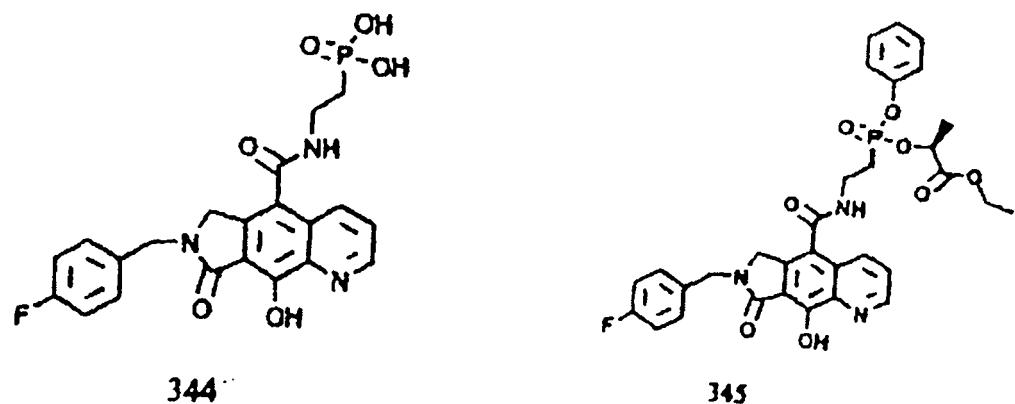
15



20

25

30

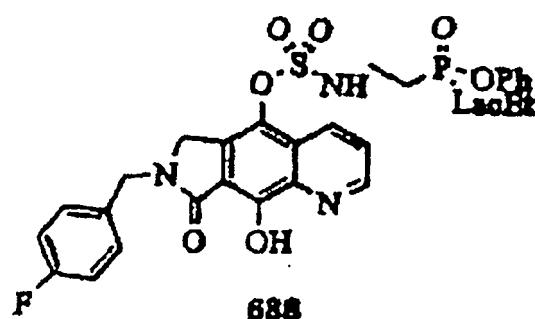
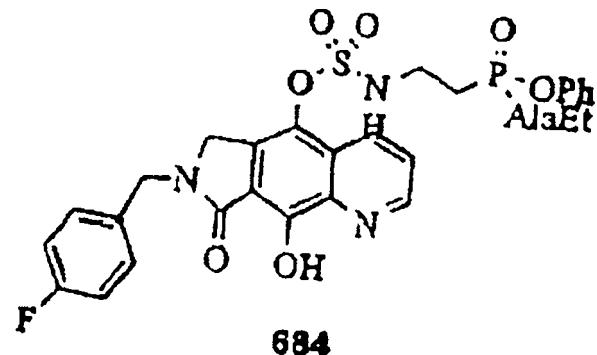


35

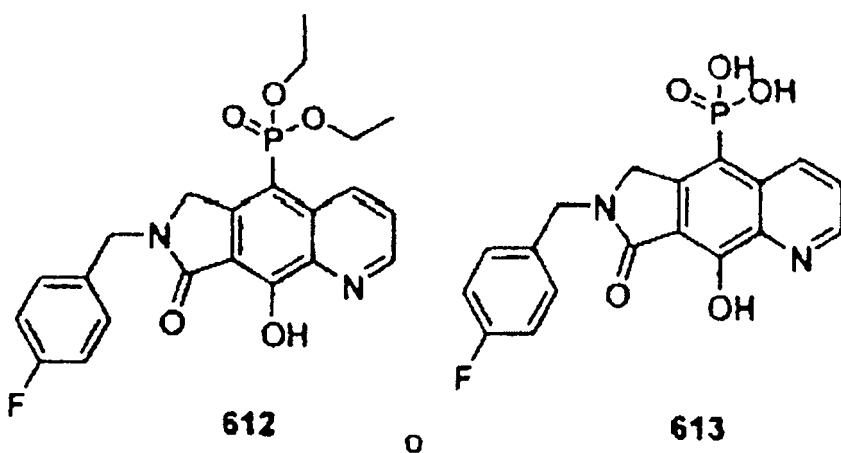
55

60

65



35 2. Un compuesto inhibidor de la integrasa de VIH de acuerdo con la reivindicación 1 que es:



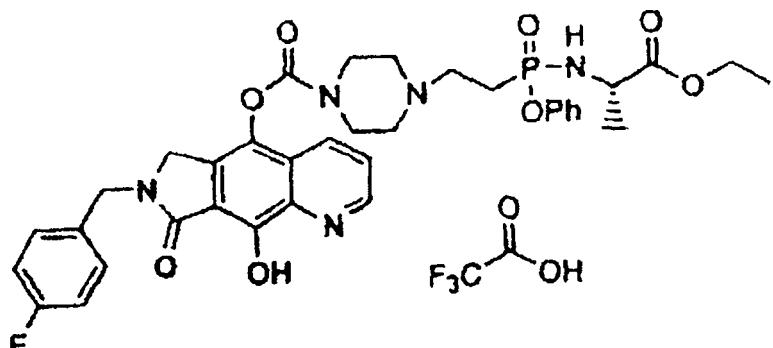
55

60

65

ES 2 315 922 T3

3. Un compuesto inhibidor de la integrasa de VIH de acuerdo con la reivindicación 1 que es



20 4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto inhibidor de la integrasa de VIH de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4 que comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente tratamiento de SIDA seleccionado entre un agente inhibidor de VIH, un agente antiinfecciosos, y un inmunomodulador.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5 en la que el agente inhibidor de VIH es un inhibidor de la proteasa de VIH.

30 7. La composición de la reivindicación 5 en la que el agente inhibidor de VIH es un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido.

8. La composición de la reivindicación 5 en la que el agente inhibidor de VIH es un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido.

35 9. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para preparar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de infección por VIH o para el tratamiento de SIDA o ARC.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para uso en terapia o diagnosis médica.

40

45

50

55

60

65