



MD/EP 3271368 T2 2019.03.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3271368 (13) T2

(51) Int. Cl.: A61K 31/66 (2006.01.01)

A61K 45/06 (2006.01.01)

A61K 9/00 (2006.01.01)

C07F 9/6568 (2006.01.01)

A61K 31/675 (2006.01.01)

C07F 9/6584 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2018 0097 (22) Data de depozit: 2017.01.13 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 17706525.7, 2017.01.13 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3271368, 2018.10.31 (31) Numărul cererii prioritare: 1670004 (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2016.01.14 (33) Țara cererii prioritare: FR	(49) Data publicării traducerii fascicului de brevet european validat: BOPI nr. 03/2019, 2019.03.31 (80) Data publicării mențiunii eliberării de către OEB: EPB nr. 44/2018, 2018.10.31 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 03/2018, 2018.03.31
(71) Solicitant: Les Laboratoires Servier, FR (72) Inventatori: GLOANEC Philippe, FR; SCHAFFNER Arnaud-Pierre, FR; SANSILVESTRI-MOREL Patricia, FR; RUPIN Alain, FR; MENNECIER Philippe, FR; VALLEZ Marie-Odile, FR (73) Titular: Les Laboratoires Servier, FR (74) Mandatar autorizat: MARGINE Ion	

(54) Noi derivați de fosfinan și azafosfinan, procedeu de obținere a acestora și compoziții farmaceutice care îi conțin

(57) Rezumat:

1

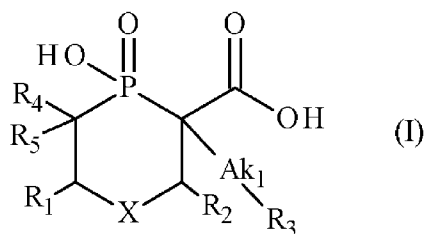
Compuși cu formula (I) în care: Ak1 reprezintă o catenă alchil, X reprezintă - (CH2) m-, -CH (R) -, -N (R) R, -CH2- sau -CH2-N (R) -CH2-, m și R sunt definiți ca în descriere, R1 și R2 reprezintă fiecare H atunci când X

2

reprezintă - (CH2) m-, -CH (R) -N (R) - sau -N (R) -CH2- sau într-adevăr împreună formează o legătură atunci când X reprezintă -CH2-N (R) -CH2-, R3 reprezintă NH2, -NH2, Cy-Ak3-NH2 sau piperidin-4-il, Cy și Ak3 sunt

MD/EP 3271368 T2 2019.03.31

definiți ca în descriere, R4 și R5, identici sau diferiți, reprezintă fiecare H sau F, izomerii optici ai acestuia și acidul acceptabil farmaceutic săruri de adiție ale acestora. Invenția se referă de asemenea la medicamente care conțin aceleași substanțe.



Revendicări: 20

(54) Novel phosphinane and azaphosphinane derivatives, method for preparing same and pharmaceutical compositions containing same

(57) Abstract:

1
Compounds of formula (I) in which: Ak1 represents an alkyl chain, X represents - (CH₂)_m-, -CH(R)-, -N(R)-, -CH₂-N(R)-, -N(R)-CH₂- or -CH₂-N(R)-CH₂-, m and R are as defined in the description, R1 and R2 each represent H when X represents -(CH₂)_m-, -CH(R)-, -N(R)-, -CH₂-N(R)- or -N(R)-CH₂-, or indeed together form a bond when X represents -CH₂-N(R)-CH₂-, R3 represents

2
NH₂, Cy-NH₂, Cy-Ak3-NH₂ or piperidin-4-yle, Cy and Ak3 are as defined in the description, R4 and R5, identical or different, each represent H or F, the optical isomers of same, and the pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof. The invention also relates to drugs containing same.

Claims: 20

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)**

5 Prezentă invenție are ca obiect derivați noi de fosfinani și azafosfinani, procedeul lor de preparare și compozițiile farmaceutice care îi conțin.

Compușii din invenție sunt inhibitori ai TAFIa (inhibitor al fibrinolizei activate cu trombină activabilă).

10 TAFI-ul (numit de asemenea procarboxipeptidază B plasmatică, procarboxipeptidază R sau procarboxipeptidază U) este o glicoproteină plasmatică de 60 kDa, produsă de ficat, care circulă sub forma unui zimogen. În timpul coagulării și a fibrinolizei sanguine, trombina și plasmina scindează prosegmentul TAFI-ului la nivelul legăturii Arg92-Ala93 pentru al transforma într-o enzimă activă, TAFIa, a cărei timp de înjumătățire este de 8 până la 15 minute la 37°C. Scindarea prosegmentului de către trombină este accelerată de trombomodulină, un cofactor prezent în plasmă și la suprafața celulelor vasculare endoteliale (Bouma BN și Meijers JC, Trombin-activatable fibrinolysis inhibitor, 2003, Journal of Thrombosis and Haemostasis, 1 : 1566-1574). TAFIa reglează negativ fibrinoliza scindând reziduurile de lizină C-terminale ale fibrelor de fibrină care apar în timpul degradării parțiale a fibrinei cu primele urme de plasmină. Aceste reziduuri de lizină C-terminale de pe fibrina parțial degradată se comportă ca niște liganzi al plasminogenului plasmatic circulant și al activatorului tisular al plasminogenului (tPA) generat de celulele endoteliale în timpul ischemiei trombotice. Acestea permit astfel localizarea transformării plasminogenului în plasmină de către tPA fără interferență nici cu inhibitorul circulant al plasminei α2-antiplasmină, nici cu inhibitorul circulant al activatorului tisular al plasminogenului (PAI-1). Scindarea situsurilor de lizină C-terminale de către TAFIa diminuează deci viteza generării plasminei. Fibrinoliza endogenă este apoi inhibată și liza trombusurilor arteriale și fibrinoase venoase ca și tromboliza terapeutică inițiată la pacienții în fază acută ischemică post-trombotică sunt de asemenea diminuate. Inhibitorii de TAFIa au deci potențialul de mărire a fibrinolizei endogene și terapeutice și de a se comporta ca agenți antitrombotici și profibrinolitici fără risc hemoragic major pentru că aceștia nu interferează nici cu activarea plachetară, nici cu coagularea în timpul hemostazei sanguine.

30 Proprietatea de inhibare a TAFIa permite deci să se ia în considerare compușii din invenție în tratamentul și prevenirea evenimentelor trombotice la pacienții cu risc.

Utilizarea lor va fi interesantă în tratamentul, prevenirea și prevenirea secundară a complicațiilor vasculare, în particular cardiovasculare, pulmonare și cerebrovasculare legate de bolile aterosclerotice, de ateroscleroză, de diabet, de hiperlipidemie, de hipertensiune, de bolile venoase cronice, de sindrom metabolic legat de obezitate sau de cancer.

35 Compușii conform invenției sunt utili în particular pentru tratamentul, prevenirea și prevenirea secundară a infarctului de miocard, a anginei pectorale, a accidentelor vasculare cerebrale, a anevrismelor aortice, a arteritei membrelor inferioare, a bolilor fibrotice, a trombozei venoase și a emboliei pulmonare.

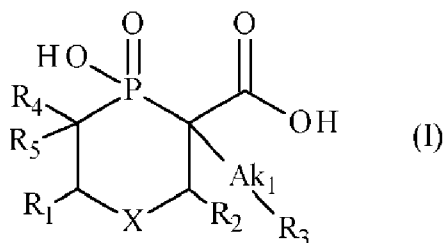
40 Factorii de risc vascular și bolile vasculare cum ar fi hipertensiunea, obezitatea, diabetul, bolile cardiace, bolile cerebrovasculare și hiperlipidemia și deci ateroscleroza joacă un rol în apariția demențelor cum ar fi boala Alzheimer și demența vasculară (Qiu C., De Ronchi D. și Fratiglioni L., The epidemiology of the dementias : an update, 2007, Current Opinion in Psychiatry, 20 : 380-385). Compușii din invenție vor fi deci utili și pentru tratamentul și/sau prevenirea demențelor cum ar fi boala Alzheimer și demența vasculară.

45 TAFIa diminuează potențialul fibrinolitic endogen. Ca inhibitori ai TAFIa, compușii de prezenta invenție sunt deci utili pentru a însoți tratamentul acut cu fibrinolitice injectabile, cum ar fi tPA recombinant (de exemplu alteplază, tenecteplază, reteplază, desmoteplază), uPA recombinant sau streptokinaza, care se utilizează în situație de urgență (de exemplu infarct de miocard, accident vascular cerebral).

50 Compușii de prezenta invenție intensifică activitatea acestor fibrinolitice injectabile și conduc deci la utilizarea lor cu mai puține riscuri hemoragice și neurotoxice (diminuarea dozei lor și deci reducerea efectelor lor secundare).

55 US 2005/0234021 A1 descrie utilizarea compușilor aminofosfonați și aminobisfosfonați în tratamentul a diverse boli, printre care bolile cardiovasculare.

Prezentă invenție se referă mai special la compușii cu formula (I) :



in care :

Ak₁ reprezintă o catenă alchil C₁-C₆,

X reprezintă -(CH₂)_m-, -CH(R)-, -N(R)-, -CH₂-N(R)-, -N(R)-CH₂- sau -CH₂-N(R)-CH₂-,

5

m reprezintă 0 sau un întreg de la 1 până la 4,

R reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare aleasă dintre alchil C₁-C₆, -Ak₂-Ar₁, -Ak₂-Ar₁-Ar₂ și -Ak₂-Ar₁-O-Ar₂, -Ak₂-cicloalchil sau -Ak₂-OH,

Ak₂ reprezintă o catenă alchil C₁-C₆ liniară sau ramificată,

10

Ar₁ și Ar₂, identici sau diferiți, reprezintă fiecare o grupare aril sau heteroaril,

R₁ și R₂ reprezintă fiecare un atom de hidrogen când X reprezintă -(CH₂)_m-, -CH(R)-, -N(R)-, -CH₂-N(R)- sau -N(R)-CH₂-,

sau formează împreună o legătură când X reprezintă -CH₂-N(R)-CH₂-,

15

R₃ reprezintă NH₂, Cy-NH₂, Cy-Ak₃-NH₂ sau piperidin-4-il,

Cy reprezintă o gruparea aleasă dintre cicloalchil, aril și heteroaril,

Ak₃ reprezintă o catenă alchil C₁-C₃,

20

R₄ și R₅, identici sau diferiți, reprezintă fiecare un atom de hidrogen sau un atom de fluor,

Izomerii lor optici, ca și sărurile lor de adiție la un acid acceptabil farmaceutic.

25

Prin grupare aril, se înțelege fenil, naftil sau bifenil eventual substituit cu una sau mai multe grupări, identice sau diferite, alese dintre halogen, hidroxi, amino, alchil (C₁-C₆) liniar sau ramificat eventual substituit cu unu sau mai mulți atomi de halogen, metilsulfonil, metiltio, carboxi, alcoxi (C₁-C₆) liniar sau ramificat eventual substituit cu unu sau mai mulți atomi de halogen, aminoalchil (C₁-C₆) liniar sau ramificat, gruparea amino a grupării aminoalchil fiind eventual substituită cu una sau două grupări alchil (C₁-C₆) liniare sau ramificate.

30

Prin grupare heteroaril, se înțelege o grupare monociclică aromatică sau o grupare biciclică aromatică sau parțial aromatică, cu de la 5 până la 12 atomi, conținând unu, doi sau trei heteroatomi aleși dintre oxigen, azot sau sulf, fiind înțeles că heteroarilul poate fi substituit eventual cu una sau mai multe grupări, identice sau diferite, alese dintre halogen, hidroxi, amino, oxo, alchil (C₁-C₆) liniar sau ramificat substituit eventual cu unu sau mai mulți atomi de halogen, alcoxi (C₁-C₆) liniar sau ramificat eventual substituit cu unu sau mai mulți atomi de halogen, aminoalchil (C₁-C₆) liniar sau ramificat, gruparea amino a grupării aminoalchil fiind substituită eventual cu una sau două grupări alchil (C₁-C₆) liniare sau ramificate.

35

Dintre grupările heteroaril, se pot cita cu titlu nelimitativ grupările piridil, tienil, furil, imidazolil, pirimidinil, pirazolil, pirolil, oxazolil, izoxazolil, tiazolil, izotiazolil, pirazinil, piridazinil, benzofuril, benzotienil, benzimidazolil, imidazopiridinil, izochinoleinil, dihidrobenzofuril, dihidrobenzoxazolil, dihidroindolil, dihidroindazolil, benzodioxolil.

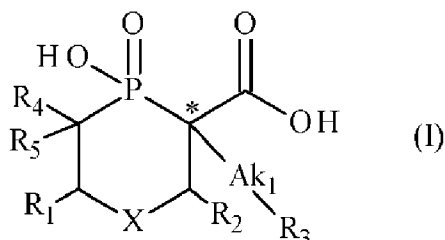
40

Prin grupare cicloalchil, se înțelege o grupare hidrocarbonată monociclică, saturată, cu de la 5 până la 7 atomi, fiind înțeles că ciclul poate fi eventual substituit cu una sau mai multe grupări, identice sau diferite, alese dintre halogen, alchil (C₁-C₆) liniar sau ramificat. Dintre grupările cicloalchil, se pot cita cu titlu nelimitativ grupările ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil.

45

Prin izomeri optici, se înțeleg diastereozomerii și enantiomerii.

Compușii cu formule (I) posedă cel puțin un centru asimetric :



Când configurația unui compus cu formule (I) prezentând un singur centru asimetric nu este precizată, acesta este obținut sub forma unui amestec a celor doi enantiomeri. Când configurația unui compus cu formule (I) prezentând un singur centru asimetric nu este precizată, acesta este obținut sub forma unui amestec de diastereoizomeri.

Dintre acizii acceptabili farmaceutic, se pot cita cu titlu nelimitativ acizii clorhidric, bromhidric, sulfuric, fosforic, acetic, trifluoracetic, lactic, piruvic, malonic, glutaric, fumaric, tartric, maleic, citric, ascorbic, oxalic, metansulfonic, benzenesulfonic, *p*-toluenesulfonic, camforic.

Un aspect al prezentei invenții se referă la compușii cu formula (I) pentru care Ak₁ reprezintă -(CH₂)₄-.

Un alt aspect al prezentei invenții se referă la compușii cu formula (I) pentru care X reprezintă -N(R)-.

Un alt aspect al prezentei invenții se referă la compușii cu formula (I) pentru care X reprezintă -N(R)-, -CH₂-N(R)-, -N(R)-CH₂- sau -CH₂-N(R)-CH₂-, și R reprezintă o grupare aleasă dintre -Ak₂-Ar₁, -Ak₂-Ar₁-Ar₂ și -Ak₂-Ar₁-O-Ar₂.

Un alt aspect al prezentei invenții se referă la compușii cu formula (I) pentru care X reprezintă -N(R)-, -CH₂-N(R)-, -N(R)-CH₂- sau -CH₂-N(R)-CH₂-, R reprezintă o grupare aleasă dintre -Ak₂-Ar₁, -Ak₂-Ar₁-Ar₂ și -Ak₂-Ar₁-O-Ar₂, și Ak₂ reprezintă -CH₂-.

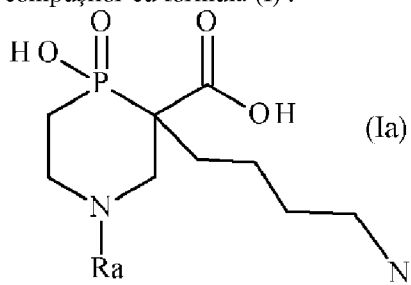
Un alt aspect al prezentei invenții se referă la compușii cu formula (I) pentru care R₁ și R₂ reprezintă fiecare un atom de hidrogen.

Un alt aspect al prezentei invenții se referă la compușii cu formula (I) pentru care R₃ reprezintă NH₂.

Un alt aspect al prezentei invenții se referă la compușii cu formula (I) pentru care R₄ și R₅ reprezintă fiecare un atom de hidrogen.

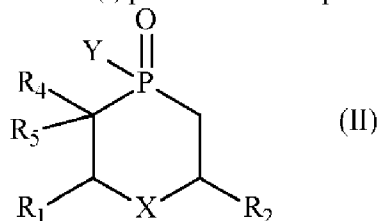
Un alt aspect al prezentei invenții se referă la compușii cu formula (I) pentru care R₁, R₂, R₄ și R₅ reprezintă fiecare un atom de hidrogen, R₃ reprezintă NH₂, X reprezintă -N(R)-, -CH₂-N(R)-, -N(R)-CH₂- sau -CH₂-N(R)-CH₂-, și R reprezintă o grupare aleasă dintre -Ak₂-Ar₁, -Ak₂-Ar₁-Ar₂ și -Ak₂-Ar₁-O-Ar₂.

Un alt aspect al prezentei invenții se referă la compușii cu formula (Ia), caz particular al compușilor cu formula (I) :



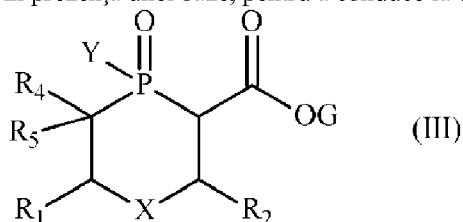
în care Ra reprezintă o grupare aleasă dintre -CH₂-Ar₁ și -CH₂-Ar₁-Ar₂, unde Ar₁ și Ar₂ sunt așa cum au fost definiți în formula (I).

Prezenta invenție are de asemenea ca obiect procedeul de preparare a compușilor cu formula (I) pornind de la compusul cu formula (II) :



în care X, R₁, R₂, R₄ și R₅ sunt așa cum au fost definiți în formula (I), Y reprezintă o grupare alcoxi C₁-C₄ liniară sau ramificată sau dialchilamino în care grupările alchil sunt C₁-C₄, liniare sau ramificate,

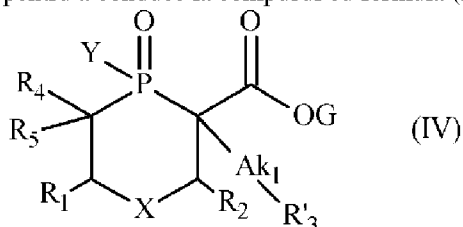
- 5 care este adus în reacție cu CO(OG)₂, unde G reprezintă o grupare protectoare a funcțiunii acide cum ar fi alchil sau benzil, de preferat terț-butil sau benzil, în prezența unei baze, pentru a conduce la compusul cu formula (III) :



unde X, Y, R₁, R₂ și G sunt așa cum au fost definiți anterior,

- 10 care este adus în reacție, în prezența unei baze, cu compusul Br-Ak₁-R'₃, unde Ak₁ este așa cum a fost definit în formule (I), și R'₃ reprezintă N(Boc)₂, Cy-N(Boc)₂, Cy-Ak₃-N(Boc)₂ sau N-Boc-piperidin-4-il,

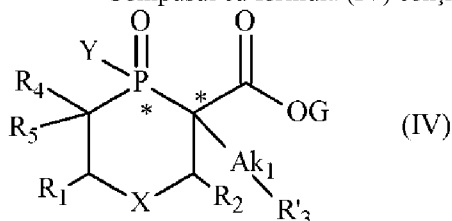
pentru a conduce la compusul cu formula (IV) :



unde X, Y, R₁, R₂, G, Ak₁ și R'₃ sunt așa cum au fost definiți anterior,

- 15 căruia i se deprotejează funcțiunile amino, carboxi și fosfinică, pentru a conduce la compusul cu formula (I) sau la una dintre sărurile sale de adiție la un acid acceptabil farmaceutic.

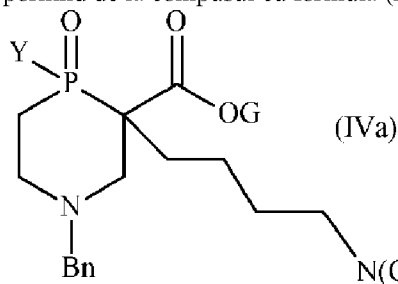
Compusul cu formula (IV) conține cel puțin doi centri de asimetrie :



- 20 Diastereoizomerii compusului cu formula (IV) pot fi separați cu ajutorul unei coloane chirale, permițând obținerea compuşilor puri optic cu formula (I) prin procedeul descris mai sus.

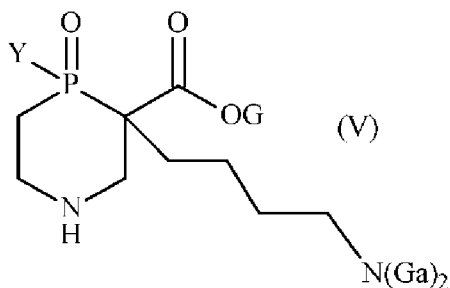
Nomenclatura (3aR*, 4S*, 6aS*), utilizată pentru derivații octahidrofosfono[3,4-c]piroli, indică o configurații relativă. Aceasta semnifică, că, compusul este sub forma unui amestec de compuşii cu configurație absolută (3aR, 4S, 6aS) și (3aS, 4R, 6aR).

- 25 Prezenta invenție are de asemenea ca obiect procedeul de preparare a compuşilor cu formula (Ia), caz particular al compuşilor cu formula (I), pornind de la compusul cu formula (IVa), caz particular al compuşilor cu formula (IV) :

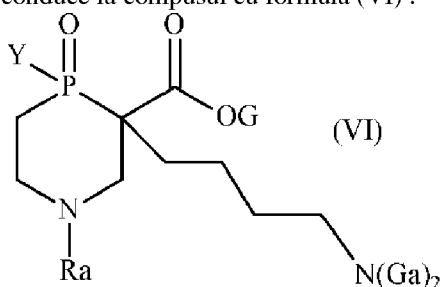


În care Y și G sunt așa cum au fost definiți în formula (II) și Ga reprezintă o grupare protectoare a funcțiunii amino, cum ar fi Boc,

- 30 care este debenzilat, pentru a conduce la compusul cu formula (V) :

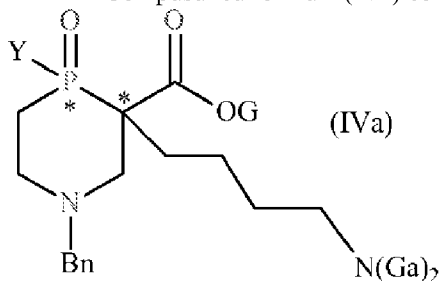


în care Y, G și Ga sunt așa cum au fost definiți anterior,
care se supune la o reacție de aminare reducătoare cu aldehida cu formula $R_6\text{-CHO}$, în care R_6
reprezintă $-\text{Ar}_1$ sau $-\text{Ar}_1\text{-Ar}_2$, unde Ar_1 și Ar_2 sunt așa cum au fost definiți în formula (I), pentru a
conduce la compusul cu formula (VI) :



în care Y, G, Ga și Ra sunt așa cum au fost definiți anterior,
cărui i se deprotejează funcțiunile amino, carboxi și fosfinică, pentru a conduce la compusul cu
formula (Ia) sau la una dintre sărurile sale de adiție la un acid acceptabil farmaceutic.

Compusul cu formula (IVa) conține doi centri asimetrici :



Diastereoizomerii compusului cu formula (IVa) pot fi separați cu ușurință cu ajutorul unei
coloane chirale, care permite obținerea compușilor puri optic cu formula (Ia) prin procedeul
descriș mai sus.

Compușii din invenție sunt inhibitori de TAFIa.

Din acest punct de vedere, aceștia sunt utili pentru prevenirea sau tratamentul
evenimentelor trombotice la pacienții cu risc. Utilizarea lor va fi interesantă pentru tratamentul și
prevenirea complicațiilor vasculare, în particular cardiovasculare, pulmonare și cerebrovasculare
legate de bolile aterotrombotice, de ateroscleroză, de diabet, de hiperlipidemie, de hipertensiune, a
bolilor venoase cronice, a sindromului metabolic legat de obezitate sau de cancer.

Compușii conform invenției sunt utili în particular pentru tratamentul, prevenirea și prevenirea
secundară a infarctului de miocard, a anginei pectorale, a accidentelor vasculare cerebrale oricare
ar fi originea lor (în special aterotrombotică, cardioembolică sau provocate de o fibrilație atrială), a
anevrismelor aortice sau a arteritei membrelor inferioare, a trombozei venoase (în special la
pacientul canceros cateterizat) și a emboliei pulmonare.

Factorii de risc vascular și maladiile vasculare cum ar fi hipertensiunea, obezitatea,
diabetul, bolile cardiace, bolile cerebrovasculare și hiperlipidemia și deci ateroscleroza joacă un
rol în apariția demențelor cum ar fi boala Alzheimer și demența vasculară (Qiu C., De Ronchi D. și
Fratiglioni L., The epidemiology of the dementias : an update, 2007, Current Opinion in
Psychiatry, 20 : 380-385). Compușii din invenție vor fi deci utili de asemenea pentru tratamentul
și/sau la prevenirea demențelor cum ar fi boala Alzheimer și demența vasculară.

TAFIa diminuează potențialul fibrinolitic endogen. În calitate de inhibitori de TAFIa,
compușii din prezenta invenție sunt deci utili pentru a însoți tratamentul acut cu fibrinolitice
injectabile, cum ar fi tPA recombinant (de exemplu alteplază, tenecteplază, reteplază,

desmoteplază), uPA recombinant sau la streptokinaza, care sunt utilizate în situații de urgență (de exemplu infarct de miocard, accident vascular cerebral).

Compușii de prezenta invenție întăresc activitatea acestor fibrinolitice injectabile și conduc deci la utilizarea lor cu mai puține riscuri hemoragice și neurotoxice (diminuarea dozelor lor și deci

5 reducerea efectelor lor secundare).

Prezenta invenție are de asemenea ca obiect compozițiile farmaceutice conținând un compus cu formula (I), în combinație cu unu sau mai mulți excipienți sau vehicule inerte, netoxice, acceptabile farmaceutic.

10 Posologia utilă variază conform vârstei și greutateii pacientului, căii de administrare, naturii și gravității afecțiunii și luarea unor eventuale tratamente asociate și se situează de la 0,5 mg până la 1000 mg în una sau mai multe doze pe zi.

Printre compozițiile farmaceutice conform invenției, se vor cita în particular cele care sunt convenabile pentru administrare orală, parenterală (intravenoasă, intramusculară sau subcutanată), per sau transcutanată, nazală, rectală, perlinguală, oculară sau respiratorie, și în

15 special comprimatele simple sau drageificate, comprimatele sublinguale, gelulele, capsulele, supozitoarele, cremele, pomezile, gelurile dermice, preparatele injectabile sau buvabile, aerosolii, picăturile oculare sau nazale.

Conform unui aspect al prezentei invenții, compoziția farmaceutică este un preparat injectabil pentru administrare intravenoasă.

20 Conform unui alt aspect al prezentei invenții, compoziția farmaceutică este un comprimat pentru administrare orală.

În afară de compusul cu formula (I), comprimatele conform invenției conțin unu sau mai mulți excipienți sau vehicule cum ar fi diluanți, lubrifianți, lianți, agenți de dezintegrare, absorbantți, coloranți, edulcoranți.

25 Cu titlu de exemplu al excipienților sau vehiculelor, se pot cita :

- ◆ pentru *diluanți* : lactoza, dextroza, zaharoza, manitolul, sorbitolul, celuloza, glicerina,
- ◆ pentru *lubrifianți* : silica, talcul, acidul stearic și sărurile sale de magneziu și de calciu, polietilenglicolul,
- 30 ◆ pentru *lianți* : silicatul de aluminiu și de magneziu, amidonul, gelatina, tragacanta, metilceluloza, carboximetilceluloza de sodiu și polivinilpirolidona,
- ◆ pentru *dezintegranți* : agarul, acidul alginic și sarea sa de sodiu, amestecurile efervescente.

35 Procentul de principiu activ cu formula (I) în comprimat este cuprins preferențial între 5% și 50% în greutate.

Compusul cu formula (I) conform prezentei invenții poate fi administrat în asociere cu un fibrinolitic, în particular un fibrinolitic injectabil cum ar fi tPA recombinant (de exemplu alteplază, tenecteplază, reteplază sau desmoteplază), uPA recombinant sau streptokinaza, sau cu un anticoagulant cum ar fi, de exemplu, warfarina, dabigatran etexilat, rivaroxaban.

40 Administrarea în asociere poate fi sub forma unei coadministrări simultane sau succesive a celor două compoziții farmaceutice separate conținând fiecare unul dintre principiile active (asociere liberă), sau sub forma administrării unei asocieri fixe a celor două principii active în interiorul aceleiași compoziții farmaceutice.

45 Compusul cu formula (I) poate fi administrat sub forma unui preparat injectabil, în asociere liberă cu un preparat injectabil al alteplazei. Compusul cu formula (I) poate fi administrat sub forma unui preparat injectabil, în asociere liberă cu un preparat injectabil al tenecteplazei.

Exemplele care urmează ilustrează prezenta invenție. Structurile compuşilor descriși în exemple au fost determinate conform tehnicilor spectrofotometrice uzuale (infraroșu, rezonanță magnetică nucleară, spectrometrie de masă).

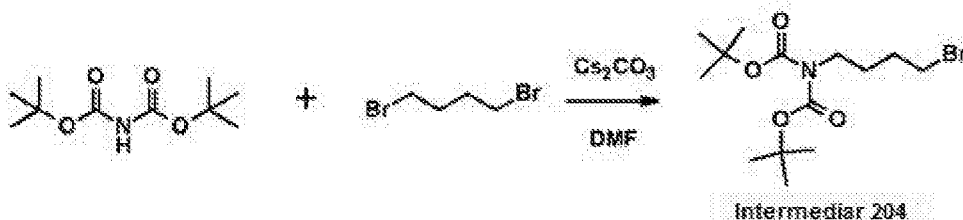
50

Abrevieri

- 55 AcOEt : acetate de etil
AIBN : azobisisobutironitril
DCM : diclormetan
DEA : dietilamină
DIBAIH : hidrură de diizobutilaluminu
DMAP : dimetilaminopiridină

- DMF : dimetilformamidă
 DMSO sau dmsu : dimetilsulfoxid
 DO : densitate optică
 EDTA : acid etilendiaminotetraacetic
 5 eq : echivalent molar
 HMPA : hexametilfosforamidă
 HPLC : cromatografie de înaltă performanță în fază lichidă
 IR : infrarosu
 LDA : diizopropilamidură de litiu
 10 LiHMDS : hexametildisilazan de litiu sau bis(trimetilsilil)amidură de litiu
 MTBE : metil *ter*-butil eter
 PR : rotație optică
 RMN : Rezonanță Magnetică Nucleară
 TAFIa : inhibitor activat de fibrinoliză activabil cu trombină
 15 TEA : trietilamină
 TFA : acid trifluoracetic
 THF : tetrahidrofuran
 TMS : trimetilsilil
 tPA : activator tisular al plasminogenului (activator tisular de plasminogen)
 20 uPa : activator al plasminogenului de tip urokinază (activator urokinază de plasminogen) sau urokinază
 Xantfos : 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanten

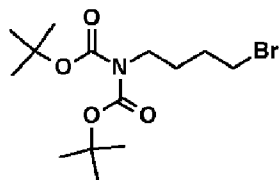
25 **Mod de lucru al sintezei catenelor laterale - Procedee I, J, K (intermediari 204 până la 212)**



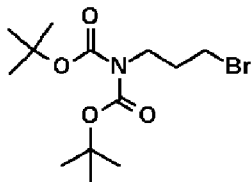
Procedeeul I :

- 30 La o soluție din iminodicarboxilat de di-*ter*-butil (20 g, 92 mmoli) în 1L de DMF sub o atmosferă de argon și la temperatura ambiantă este adăugat în porții carbonat de cesiu (60 g, 184 mmoli, 2 eq). Timp de 1h este menținută o agitare viguroasă înainte de a adăuga 1,4-dibrombutan (99,2 g, 459 mmoli, 5 eq). După 24h la temperatura ambiantă, amestecul de reacție este filtrat pe
 35 Celită și este concentrat la presiune redusă. Reziduul obținut este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizând ca eluant un gradient de heptan/AcOEt (100% până la 90:10). Intermediarul 204 (26,1 g, 74,1 mmoli) este obținut sub forma unui ulei incolor cu un randament de 81 %.

40 **Intermediar 204**

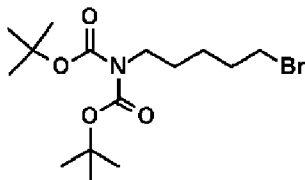


- 45 **RMN¹H:** (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,60 (t, 2 H), 3,42 (t, 2 H), 1,87 (cvint., 2 H), 1,73 (cvint., 2 H), 1,51 (s, 18 H).
IR: 1790-1744-1693 cm⁻¹ (C=O), 1125 cm⁻¹ (C-O).

Intermediar 205

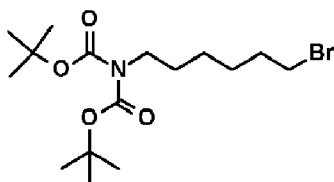
Intermediarul 205 este obținut pornind de la 1,3-dibrompropan conform procedului I descris anterior.

Produs izolat sub forma unui ulei incolor (24,7 g, 73,0 mmoli) cu un randament de 79%.
 RMN^1H : ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3,6 (m, 2 H), 3,5 (t, 2 H), 2,05 (cvint., 2 H), 1,51 (s, 18 H).
 IR: 1791-1744-1693 cm^{-1} (C=O), 1125 cm^{-1} (C-O).

Intermediar 206

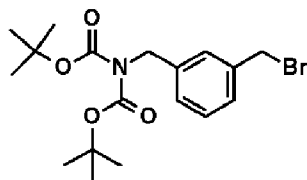
Intermediarul 206 este obținut pornind de la 1,5-dibrompentan conform procedului I descris anterior.

Produsul obținut sub forma unui ulei incolor (27,9 g, 76,2 mmoli) cu un randament de 83%.
 RMN^1H : ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3,60 (t, 2 H), 3,40 (t, 2 H), 1,90 (m, 2 H), 1,60 (m, 2 H), 1,45 (m, 2 H), 1,50 (s, 18 H) ppm.
 IR: 1740, 1693 (C=O), 1787 cm^{-1} (C=O slab).

Intermediar 207

Intermediarul 207 este obținut pornind de la 1,6-dibromhexan conform procedului I descris anterior.

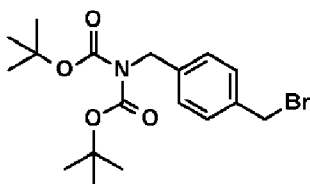
RMN^1H : ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3,58 (t, 2 H), 3,40 (t, 2 H), 1,89 (m, 2 H), 1,65-1,25 (m, 6 H), 1,45 (m, 6H), 1,51 (s, 18 H) ppm.

Procedeu J**Intermediar 208**

La o suspensie din NaH de 60 % (0,682 g, 17 mmoli, 1,5 eq) într-un amestec de THF (25 mL) și de DMF (3 mL), sub argon și la temperatura ambiantă, se adaugă în porție cu porție *terț*-

- butiliminodicarboxilat (2,47 g, 11,37 mmoli, 1 eq). Mediul de reacție este agitat la temperatura ambiantă timp de 15 minute apoi este încălzit la 45°C timp de 45 minute. Această suspensie este apoi adăugată la o soluție din 1,3-dibrommetilbenzen (3 g, 11,37 mmol, 1 eq) în THF (100 mL). Agitarea este continuată la temperatura ambiantă timp de 16h. Amestecul este hidrolizat picătură cu picătură cu o soluție de NH₄Cl de 10% (100 mL). Faza organică este extrasă cu AcOEt (2 x 50 mL), este spălată cu o soluție saturată de NaCl (50 mL) și este uscată pe MgSO₄. Solventul este evaporat la presiune redusă și produsul brut este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizând ca eluant un gradient de heptan/DCM (50:50 până la 100%). Intermediarul 208 (2,07 g, 5,17 mmoli) este obținut sub forma unui ulei incolor cu un randament de 45 %.
- 10 RMN¹H: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,33 (d, 2 H), 7,3 (sl, 1 H), δ 3,15 (t, 1 H), 4,70 /4,68 (2s, 4 H), 1,40 (s, 18 H).
- IR: 1790-1747-1699 cm⁻¹ (C=O), 1224-1143-1110 cm⁻¹ (C-O-C), 854-781-699 cm⁻¹ (CHAr).
- MS : m/z 422 [M+Na].

15 Intermediar 209



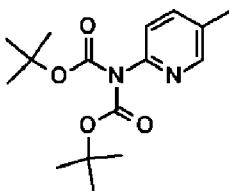
- Intermediarul 209 este obținut pornind de la 1,4-dibrommetilbenzen conform procedurii J descris anterior.

- Obținerea unui solid alb (2,02 g, 5,05 mmoli) cu un randament de 44 %.
- RMN¹H: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,40 (d, 2 H), 7,20 (d, 2 H), 4,69 (2s, 4 H), 1,39 (s, 18 H). IR : 1767-1693 cm⁻¹ (C=O).
- MS : m/z 343 [M-C₄H₈].

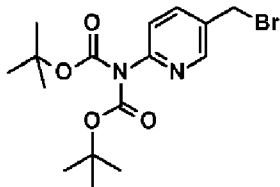
25 Procedeu K

Intermediar 210

30



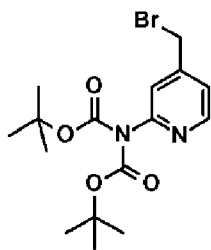
- La o soluție din 2-amino-5-metilpiridină (25 g, 230 mmoli) în DCM (450 mL), la 0°C sub atmosferă de argon, este adăugată picătură cu picătură diizopropiletilamină (59,34 g, 462 mmoli, 2 eq). Apoi este adăugată picătură cu picătură o soluție de (Boc)₂O (125,5 g, 575 mmoli, 2,5 eq) urmată de *N,N*-dimetilaminopiridină (28,1 g, 230 mmoli, 1 eq). Amestecul de reacție este agitat 15h la temperatura ambiantă. Faza apoasă este extrasă cu AcOEt (2 x 400 mL). Fazele organice sunt reunite, sunt spalate cu o soluție 10% de NH₄Cl (400 mL), cu o soluție saturată de NaCl (400 mL), cu o soluție 10% de NaHCO₃ (400 mL) și în fine cu o soluție saturată de NaCl (400 mL). Faza organică este uscată pe MgSO₄ și solventul este evaporat la presiune redusă. Reziduul obținut este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizând ca eluant un gradient de heptan/AcOEt (90:10 până la 75:25). Intermediarul 210 (32,78 g, 106,3 mmoli) este obținut sub forma unui ulei incolor cu un randament de 46 %.
- 35 RMN¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,3 (s, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,1 (d, 1 H), 2,3 (s, 3 H), 1,45 (s, 18 H)
- 40 IR : 1742-1707 cm⁻¹ (C=O).
- 45

Intermediar 211

5 La o soluție din intermediarul 210 (3,08 g, 10 mmoli) și din *N*-bromsuccinimidă (1,87 g, 10,5 mmoli, 1,05 eq) în CCl₄ (50 mL) se adaugă AIBN (0,164 g, 1 mmol). Mediul de reacție este încălzit la reflux timp de 20h. odată ce a ajuns la temperatura ambiantă, insolubilele sunt filtrate și filtratul este concentrat la presiune redusă. Reziduul este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizând ca eluant un gradient de DCM/AcOEt (de 99:1 până la 95:5). Intermediarul 211
10 (2,15 g, 5,56 mmoli) este obținut sub forma unui solid alb cu un randament de 56 %.
RMN¹H : (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,55 (d, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,3 (d, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 1,45 (s, 18 H).

IR : 1753-1743-1710 cm⁻¹(C=O).

15

Intermediar 212

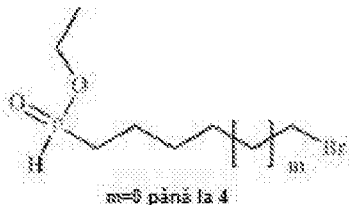
20 Intermediarul 212 este obținut pornind de la 2-amino-4-metilpiridină conform procedurii K descris anterior.
RMN¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,48 (d, 1 H), 7,3 (d, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 4,4 (s, 2 H), 1,45 (s, 18 H).

IR : 1788-1755-1724 cm⁻¹(C=O).

25

Procedeu A - sinteza exemplurilor 1 până la 19.**Etapa A1**

30



35 La o soluție din acid hipofosforos (7,42 g, 112 mmoli, 1,0 eq) în acetonitril (160 mL) sub argon și la temperatura ambiantă este adăugat tetraetilortosilicat (25 mL, 112 mmoli, 1,0 eq). Amestecul de reacție este încălzit la reflux timp de 2h30 apoi este răcit la temperatura ambiantă. Apoi se adaugă bromalchena CH₂=CH-(CH₂)_{n+2}-Br (0,5 eq), Pd₂dba₃ (0,769 g, 0,84 mmol) și Xantfos (0,356 g, 0,62 mmol) și amestecul de reacție încălzit la reflux timp de 18h. Soluția este apoi filtrată pe hârtie filtrantă la temperatura ambiantă și este concentrată la presiune redusă. Produsul brut este purificat prin cromatografie pe coloană cu silice utilizând un gradient de heptan/AcOEt ca eluant. Compusul din etapa A1 este obținut sub formă de ulei.

40

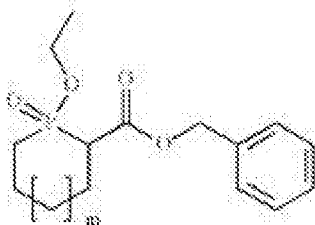
Etapa A2

m=5 până la 4

- 5 La o soluție degazată cu argon timp de 30 min a compusului din etapa A1 (233 mmol, 1 eq) în THF (870 mL) la -78°C este adăugată picătură cu picătură o soluție 1,06 M de LiHMDS /THF (220 mL, 1,0 eq). După adăugare, amestecul de reacție este agitat la temperatura ambiantă timp de 2h30. Reacția este este apoi stinsă la 0°C prin adăugarea unei soluți apoase saturate de NaCl (870 mL). După extragere cu acetat de etil (3 x 800 mL), fazele organice sunt reunite, sunt spalate cu o soluție saturată de NaCl, sunt uscate pe MgSO_4 înainte de a fi concentrate la presiune redusă. Produsul brut este apoi purificat prin cromatografie pe coloană cu silice utilizând ca eluant un amestec de DCM/EtOH 95:5. Compusul din etapa A2 este obținut sub formă de ulei.

Etapa A3

15

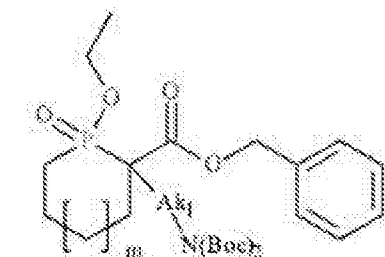


m=5 până la 4

- 20 La o soluție a compusului din etapa A2 (8,5 mmol, 1 eq) în THF (20 mL) la -70°C și sub flux de argon, este adăugată LDA (64 mL, 12,8 mmol, 1,5 eq). Agitarea este menținută timp de 20 min. Apoi se adaugă picătură cu picătură o soluție de dibenzilcarbonat (2,88 g, 11,9 mmol, 1,4 eq) în THF (11 mL). Amestecul este agitat 45 min, apoi este realizată o a doua adăugare a LDA (6,4 mL, 12,8 mmoli, 1,5 eq). Soluția este agitată timp de 2h la -70°C . Apoi este adăugată picătură cu picătură o soluție 10% de NH_4Cl (60 mL) menținând temperatura amestecului de reacție la -70°C . Apoi este adăugat AcOEt (20 mL) și mediul de reacție este adus progresiv până la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție este apoi extras cu AcOEt (2 x 80 mL). Fazele organice sunt reunite și uscate pe MgSO_4 , sunt filtrate și concentrate la presiune redusă. Produsul brut este purificat prin cromatografie pe coloană cu silice utilizând ca eluant un gradient de DCM/EtOH. Compusul din etapa A3 este obținut sub forma unui ulei.

Etapa A4

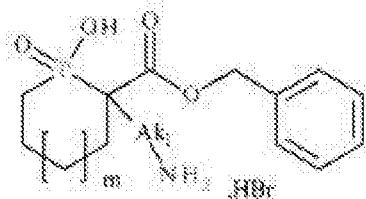
30



m, Ak, așa cum au fost definiți în Formula (I)

La o suspensie din NaH 60% (0,448 g, 11,14 mmoli) in 5 mL de DMSO la 10 °C și sub argon, se adaugă succesiv o soluție din intermediarul 204 până la 212 (7,65 mmoli, 1,1 eq.) în 8 ml de DMSO apoi, picătură cu picătură o soluție a compusului din etapa A3 (6,96 mmoli, 1 eq) în 5 mL de DMSO. La terminarea adăugării, amestecul de reacție este adus la temperatura ambiantă și este agitat timp de 3h. Tratamentul este realizat la 0°C adăugând NH₄Cl 10% (100 mL) apoi AcOEt (100 mL). După decantare, faza apoasă este reextrasă cu AcOEt (2 x 80 mL). Fazele organice sunt reunite, sunt spalate cu o soluție saturată de NaCl (2 x 80 mL), sunt uscate pe MgSO₄, sunt filtrate și concentrate la presiune redusă. Produsul brut este purificat prin cromatografie pe coloană cu silice utilizând ca eluant un gradient de DCM/EtOH. Compusul din etapa A4, un amestec de diastereoizomeri, este obținut sub forma unui ulei incolor.

Etapa A5



15 m, Ak, așa cum au fost definiți în Formula (f)

La o soluție a compusului din etapa A4 (0,683 mmol, 1,0 eq) în DCM (30 mL) la 0°C și sub argon, este adăugat picătură cu picătură bromtrimetilsilan (0,721 mL, 5,47 mmoli, 8 eq). Amestecul este agitat 20h la temperatura ambiantă. Este realizată o evaporare la presiune redusă apoi amestecul este evaporat la sec cu pompa cu vană timp de 30 min. Amestecul este reluat în MeOH (30 mL), este agitat timp de 30 min, apoi este evaporat la presiune redusă și la sec cu pompa cu vană timp de 30 min. Amestecul este reluat din nou în MeOH, este agitat și evaporat. Această operație este realizată o a treia oară. Compusul din etapa A5 este obținut sub formă de sare de bromhidrat și este trecut direct în următoarea reacție de hidrogenare.

25 Etapa A6 - Exemplele 1 până la19

La o soluție a compusului din etapa A5 în MeOH (15 mL), se adaugă Pd/C 10% (10 % mol). Amestecul este agitat 18 h sub atmosferă de H₂ la temperatura ambiantă. Catalizatorul este filtrat pe frită Whatman. Filtratul este evaporat la sec. La produsul brut se adaugă 12 eq de TFA. Produsul este purificat prin cromatografie rapidă pe coloană RP18 cu fază inversată utilizând un gradient de H₂O/MeCN/TFA ca eluant. După liofilizare, produsul așteptat (exemplele 1 până la 19), sare de TFA, este obținut sub forma unui solid alb higroscopic.

35 Exemplul 1 : Acid 2-(3-aminopropil)-1-hidroxi-1-oxo-1-fosfolan-2-carboxilic, trifluoracetat

Exemplul 1 este obținut pornind de la intermediarul 205 conform procedului A descris anterior.

40 RMN¹H: (300 MHz, dmsd-d6) δ ppm 12-11 (sl, 1H), 8,3-7,3 (sl, 3 H), 2,8 (q, 2 H), 2,25 (m, 1 H), 1,9 (m, 1 H), 1,8-1,4 (m, 8 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : ESI +/- : infuzie : [M+H]⁺ = 222,1

Analiză Elementară : C=35,39(35,83);H=5,44(5,11);N=4,60(4,18).

45 Exemplul 2 : Acid 2-(4-aminobutil)-1-hidroxi-1-oxo-1-fosfolan-2-carboxilic, trifluoracetat

Exemplul 2 este obținut pornind de la intermediarul 204 conform procedului A descris anterior.

50 RMN¹H: (400 MHz, dmsd-d6) δ ppm 12,5 (sl, 1 H), 7,75 (sl, 3 H), 2,8 (q, 2 H), 2,21-1,6 (m, 2H), 1,9-1,35 (m, 2H), 1,8-1,5 (m, 6H), 1,6-1,2 (m, 2H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 236,1041 (236,1051)

Analiză Elementară : C=38,94(37,83);H=5,81(5,48);N=4,50(4,01)

Exemplul 3 : Acid 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-1-hidroxi-1-oxo-1-fosfolan-2-carboxilic, trifluoracetat

Exemplul 3 este obținut pornind de la intermediarul 211 conform procedurii A descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 13 (sl, 2 H), 7,9 (sl, 3 H), 7,7 (m, 2 H), 6,85 (d, 1 H), 3,2 (m, 1 H), 2,7 (m, 1 H), 2,05 (m, 1 H), 1,85-1,5 (m, 5 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 271,0842 (271,0847)

Analiză Elementară: C=41,20(40,64);H=4,52(4,20);N=8,06(7,29)

Exemplul 4 : Acid 2-(5-aminopentil)-1-hidroxi-1-oxo-1-fosfolan-2-carboxilic, trifluoracetat

Exemplul 4 este obținut pornind de la intermediarul 206 conform procedurii A descris anterior.

RMN¹H: (300 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 12,5 (sl, 1 H), 2,78 (m, 2 H), 1,8 la 1,4 (m, 4 H), 7,68 (sl, 3 H), 2,22/1,65 (m, 2 H), 1,98/1,3 (m, 2 H), 1,52 (t, 2 H), 1,4 la 1 (m, 4 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 250,1209 (250,1208)

Analiză Elementară: C=39,69(39,68);H=5,91(5,83);N=4,37(3,86)

Exemplul 5 : Acid 2-(3-aminopropil)-1-hidroxi-1-oxo-1-fosfinan-2-carboxilic, trifluoracetat

Exemplul 5 este obținut pornind de la intermediarul 205 conform procedurii A descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 13,0 (sl, 1 H), 7,73 (sl, 3 H), 2,77 (m, 2 H), 1,93-1,66-1,44 (3*(m, 2+10 H))

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 236,1051 (236,1051)

Analiză Elementară: C=38,07(37,83);H=5,85(5,48);N=4,11(4,01)

Exemplul 6 : Acid 2-(5-aminopentil)-1-hidroxi-1-oxo-1-fosfinan-2-carboxilic, trifluoracetat

Exemplul 6 este obținut pornind de la intermediarul 206 conform procedurii A descris anterior.

RMN¹H: (300 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,65 (sl, 3 H), 2,75 (m, 2 H), 1,9 (m, 2 H), 1,0-1,85 (m, 14 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: ESI +/- : infuzie : [M+H]⁺ = 264,1

Analiză Elementară: C=40,84(41,39);H=5,66(6,14);N=3,76(3,71)

Exemplul 7 : Acid 2-(4-aminobutil)-1-hidroxi-1-oxo-1-fosfinan-2-carboxilic, trifluoracetat

Exemplul 7 este obținut pornind de la intermediarul 204 conform procedurii A descris anterior.

RMN¹H: (300 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,68 (sl, 3 H), 2,78 (m, 2 H), 2,02 la 1,16 (m, 14 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: ESI +/- : infuzie : [M+H]⁺ = 250,1

Analiză Elementară: C=39,61(39,68);H=5,71(5,83);N=3,86(3,86)

Exemplul 8 : Acid 2-(4-aminobutil)-1-hidroxi-1-oxo-1-fosfepan-2-carboxilic, trifluoracetat

Exemplul 8 este obținut pornind de la intermediarul 204 conform procedurii A descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 13 la 11,5 (sl, 1 H), 7,75 (sl, 3 H), 2,8 (m, 2 H), 2,1 la 1,85 (m, 2 H), 1,85 la 1,2 (m, 14 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: ESI +/- : infuzie : [M+H]⁺ = 264,1

Exemplul 9 : Acid 2-[[4-(aminometil)fenil]metil]-1-hidroxi-1-oxo-1-fosfolan-2-carboxilic, trifluoracetat

Exemplul 9 este obținut pornind de la intermediarul 209 conform procedurii A descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 13 la 12 (sl, 1 H), 7,39 (d, 2 H), 2,1 la 1,5 (m, 6 H), 7,22 (d, 2 H), 8,3 (sl, 3 H), 3,98 (m, 2 H), 3,39/2,75 (2dd, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 284,1048 (284,1051)

Analiză Elementară : C=48,29(48,84);H=5,45(5,99);N=4,64(4,38)

Exemplul 10 : Acid 2-(5-aminopentil)-1-hidroxi-1-oxo-1-fosfepan-2-carboxilic, trifluoracetat

Exemplul 10 este obținut pornind de la intermediarul 206 conform procedurii A descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 12 (sl, 1 H), 7,68 (sl, 3 H), 2,76 (m, 2 H), 2,12 la 1,9 (m, 2 H), 1,87 la 1,11 (m, 16 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 278,1518 (278,1521)

Analiză Elementară : C=41,99(42,97);H=6,38(6,44);N=3,53(3,58)

Exemplul 11 : Acid 1-hidroxi-1-oxo-2-(2-piperidin-4-iletil)-1-fosfinan-2-carboxilic, trifluoracetat

Exemplul 11 este obținut pornind de la la *N*-Boc-4-brometilpiperidină conform procedurii A descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 12 (sl, 1 H), 8,49-8,2 (2*(m, 2 H), 3,24 (dl, 2 H), 2,82 (m, 2 H), 1,94-1,65-1,45-1,2 (4*(m, 12 H), 1,79 (tl, 2 H), 1,39 (m, 1 H), 1,2 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 290,1526 (290,1521)

Analiză Elementară : C=44,65(44,67);H=5,93(6,25);N=3,41(3,47)

Exemplul 12 : Acid 2-[[3-(aminometil)fenil]metil]-1-hidroxi-1-oxo-1-fosfinan-2-carboxilic, trifluoracetat

Exemplul 12 este obținut pornind de la intermediarul 208 conform procedurii A descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8,19 (sl, 3 H), 7,3 (m, 2 H), 7,22 (s, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 3,99 (m, 2 H), 3,32/2,97 (2dd, 2 H), 1,9 la 1,4 (m, 8 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 298,12 (298,120821)

Analiză Elementară : C=47,00(46,72);H=4,82(5,15);N=3,39(3,41)

Exemplul 13 : Acid 2-(6-aminohexil)-1-hidroxi-1-oxo-1-fosfinan-2-carboxilic, trifluoracetat

Exemplul 13 este obținut pornind de la intermediarul 207 conform procedurii A descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,65 (sl, 3 H), 2,77 (m, 2 H), 1,93 (m, 2 H), 1,8 la 1,14 (m, 16 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 278,1522 (278,15212)

Analiză Elementară : C=42,69(42,97);H=6,26(6,44);N=3,79(3,58)

Exemplul 14 : Acid 2-(4-aminobutil)-1-hidroxi-1-oxo-1-fosfocan-2-carboxilic, trifluoracetat

Exemplul 14 este obținut pornind de la intermediarul 204 conform procedurii A descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,72 (sl, 3 H), 2,8 (m, 2 H), 2,11 la 1,32 (m, 18 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 278,1522 (278,1521)

Analiză Elementară : C=43,34(42,97);H=6,35(6,44);N=2,91(3,58)

Exemplul15 : Acid 2-[(2-aminopiridin-4-il)metil]-1-hidroxi-1-oxo-1-fosfinan-2-carboxilic, trifluoracetat

Exemplul 15 este obținut pornind de la intermediarul 212 conform procedurii A descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dmsd-d6) δ ppm 13,5 la 12 (sl, 1 H), 7,8 (d, 1 H), 7,87 (sl, 3 H), 6,75 (s, 1 H), 6,6 (d, 1 H), 3,25/3 (m, 2 H), 2 la 1,35 (m, 8 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 285,1012 (285,1004)

Exemplul16 : Acid 2-[2-(trans-4-aminociclohexil)etil]-1-hidroxi-1-oxo-1-fosfinan-2-carboxilic, trifluoracetat

Exemplul 16 este obținut pornind de la [trans-4-(2-brometil)ciclohexil] carbamat de *terț*-butil, conform procedurii A descris anterior.

RMN¹H: (300/400/500 MHz, dmsd-d6) δ ppm 7,9 (sl, 3H), 2,9 (m, 1 H), 2,01 (m, 2 H), 1,91-1,74 (2m, 4 H), 1,64 (m, 2 H), 1,53 (m, 2 H), 1,39 (m, 2 H), 1,29-0,95 (m, 4 H), 1,11 (m, 4 H), 1,09 (m, 1 H)

RMN¹³C: (300/400/500 MHz, dmsd-d6) δ ppm 49,8, 36,8, 31,6, 30,8, 30,5, 30,5, 30,5, 23,6, 22,9

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 304,1648 (304,1677)

Exemplul17 : Acid 2-[2-(cis-4-aminociclohexil)etil]-1-hidroxi-1-oxo-1-fosfinan-2-carboxilic, trifluoracetat

Exemplul 17 este obținut pornind de la [cis-4-(2-brometil)ciclohexil] carbamat de *terț*-butil, conform procedurii A descris anterior.

RMN¹H: (400/500 MHz, dmsd-d6) δ ppm 7,9 (sl, 3H), 3,15 (m, 1 H), 1,96-1,62 (2m, 2 H), 1,94-1,73 (2m, 2 H), 1,71-1,65 (2m, 2 H), 1,68-1,65 (2m, 2 H), 1,56-1,39 (m, 4 H), 1,49-1,36 (2m, 2 H), 1,38 (m, 1 H), 1,23-1,16 (2m, 2 H)

RMN¹³C: (400/500 MHz, dmsd-d6) δ ppm 173,3, 51, 47,9, 34, 31, 28,7, 27,9, 26,5, 26,5, 23,4, 21,6

RMN¹³C: (400/500 MHz, dmsd-d6) δ ppm 173,3, 51, 47,9, 34, 31, 28,7, 27,9, 26,5, 26,5, 23,4, 21,6

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 304,1671 (304,1677)

Analiză Elementară: C=45,47(46,05);H=6,68(6,52);N=3,58(3,36)

Exemplul 18 : Acid 2-(5-aminopentil)-1-hidroxi-1-oxo-1-fosfocan-2-carboxilic, trifluoracetat

Exemplul 18 este obținut pornind de la intermediarul 206 conform procedurii A descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dmsd-d6) δ ppm 12,0-11,0 (sl, 1H), 7,7 (m, 3 H), 2,8 (m, 2 H), 2,05 (m, 2 H), 1,9-1,3 (m, 18 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 292,1656 (292,1677)

Analiză Elementară: C=44,17(44,45);H=6,69(6,71);N=3,42(3,46)

Exemplul 19 : Acid 2-(5-aminopentil)-1-hidroxi-1-oxo-1-fosfonan-2-carboxilic, trifluoracetat

Exemplul 19 este obținut pornind de la intermediarul 206 conform procedurii A descris anterior.

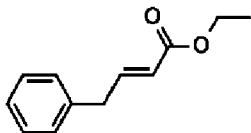
RMN¹H: (400 MHz, dmsd-d6) δ ppm 12,4-11 (sl, 1 H), 7,7 (sl, 3 H), 2,75 (t, 2 H), 2,3 (m, 1 H), 2,05 (m, 1 H), 1,9-1,2 (m, 20 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 306,1834 (306,1834)

Analiză Elementară: C=45,54(45,82);H=6,98(6,97);N=3,26(3,34)

Procedeul B - Sinteza fosfinanilor**Etapa B1 (Intermediar 6)**

5



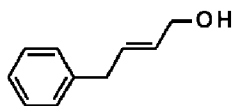
La o soluție de fenilacetaldehidă (28,74 g, 239 mmoli) în DCM (380 mL) și la temperatura ambiantă se adaugă în porții (trifenilfosforiliden)acetat de etil (100 g, 287 mmoli, 1,2 eq). Mediul de reacție este agitat 20 h la temperatura ambiantă apoi amestecul este concentrat sub vid. Reziduul este reluat în heptan (400 mL), este agitat 1h, apoi materialul insolubil este filtrat. Heptanul este evaporat sub vid și reziduul obținut este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizând ca eluant un amestec de heptan/DCM (60:40). Intermediarul 6 (27,25 g, 143 mmoli) este obținut sub forma unui ulei incolor cu un randament de 60%.

10 RMN^1H : (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,3 (t, 2 H), 7,25 (t, 1 H), 7,2 (d, 2 H), 7,1 (dt, 1 H), 5,8 (d, 1 H), 4,2 (quad, 2 H), 3,5 (d, 2 H), 1,3 (t, 3 H)

15 IR (cm^{-1}): 1716, 1653

Etapa B2 (Intermediar 7)

20



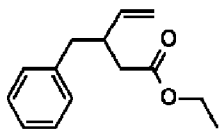
La o soluție din intermediarul 6 (28,35 g, 149 mmoli) în DCM (375 mL) la temperatura ambiantă și sub atmosferă de argon este adăugată o soluție 1M de DIBA1H în THF (355 mL, 355 mmoli). După 45 minute la 0°C, mediul de reacție este agitat 16h la temperatura ambiantă. Mediul de reacție este după aceasta răcit la 0°C și este tratat cu HCl 3N (300 mL). Amestecul este extras cu DCM (350 mL), faza organică este spălată cu H_2O (2 x 100 mL), este uscată pe Na_2SO_4 și apoi este evaporată sub vid. Reziduul obținut este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizând ca eluant un amestec de este heptan/AcOEt (75:25). Intermediarul 7 (16,05 g, 108 mmoli) este obținut sub forma unui ulei incolor cu un randament de 72%.

25 RMN^1H : (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,1-7,4 (m, 5 H), 5,65-5,9 (2m, 2 H), 4,1 (d, 2 H), 3,35 (d, 2 H), 1,5 (m, 1 H)

30 IR (cm^{-1}): 3600-3200, 1716, 1650

Etapa B3 (Intermediar 8)

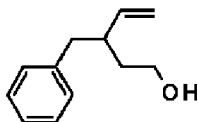
35



Amestecul din intermediarul 7 (3,7 g, 25 mmoli) cu trietilortoacetat (16,2 g, 100 mmoli, 4 eq) și cu acid propionic (5 picături) este agitat 1h20 într-un cuptor cu microunde (250W) la 140°C. Amestecul este reluat cu Et_2O (300 mL) și H_2O (100 mL). Faza organică este spălată după aceasta cu H_2O (100 mL), este uscată pe $MgSO_4$ și apoi este concentrată sub vid. Reziduul obținut este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizând ca eluant un amestec de heptan/AcOEt (80:20). Intermediarul 8 (4,53 g, 20,7 mmoli) este obținut sub forma unui ulei cu un randament de 83%.

40 RMN^1H : (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,15-7,3 (m, 5 H), 5,7 (m, 1 H), 5 (m, 2 H), 4,1 (q, 2 H), 2,85 (m, 1 H), 2,7 (m, 2 H), 2,25-2,4 (m, 2 H), 1,25 (t, 3 H)

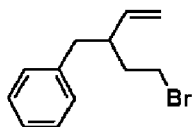
45 IR (cm^{-1}): 1732, 699-747

Etapa B4 (Intermediar 9)

- 5 La o soluție din intermediarul 8 (17,58 g, 80,5 mmoli) în THF (275 mL) la 0°C și sub argon, este adăugat în porții LiAlH_4 (6,12 g, 161 mmol, 2 eq). Mediul de reacție este agitat la temperatura ambiantă timp de 16h. Excesul de LiAlH_4 este hidrolizat prin adăugarea H_2O (4,2 mL) apoi cu o soluție de NaOH 20% (3,4 mL) și H_2O (15,4 mL). Precipitatul este filtrat și filtratul este evaporat sub vid. Reziduul obținut este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizând ca eluant un amestec de heptan/ AcOEt (70:30). Intermediarul 9 (8,09 g, 45,9 mmol) este obținut sub forma unui ulei incolor cu un randament de 57%.

Etapa B5 (Intermediar 10) :

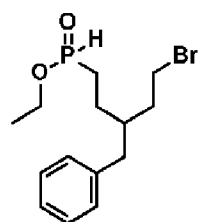
15



- La o soluție din intermediarul 9 (8,09 g, 45,9 mmoli) și CBr_4 (30,4 g, 91,8 mmoli) la temperatura ambiantă în Et_2O (325 mL) este adăugată în porții trifenilfosfină (24,07 g, 91,8 mmoli, 2 eq). Amestecul este agitat timp de 16h. Mediul de reacție este filtrat și filtratul este evaporat sub vid. Reziduul este reluat în heptan (250 mL), este agitat 30 minute apoi este filtrat. Filtratul este evaporat sub vid. Reziduul obținut este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizând heptanul ca eluant. Intermediarul 10 (8,64 g, 36 mmoli) este obținut sub forma unui ulei incolor cu un randament de 78%.
- 20 RMN^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,28 (t, 2 H), 7,18 (t, 1 H), 7,13 (d, 2 H), 5,53 (ddd, 1 H), 5,02 (d, 1 H), 5 (d, 1 H), 3,42 (m, 1 H), 3,3 (m, 1 H), 2,65 (d, 2 H), 2,53 (m, 1 H), 1,95 (m, 1 H), 1,8 (m, 1 H)
- 25 IR (cm^{-1}) : 916, 739-698

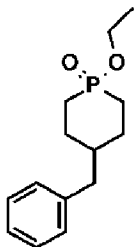
Etapa B6 (Intermediar 11)

30



- La o soluție din acid hipofosforos (1,1 g, 16,7 mmoli) în acetonitril (25 mL) sub argon și la temperatura ambiantă este adăugat tetraetilortosilicat (3,48 g, 16,7 mmoli, 1 eq). Amestecul de reacție este încălzit la reflux timp de 2h30 apoi este răcit la temperatura ambiantă. Mediul de reacție este degazat cu argon, apoi se adaugă succesiv intermediarul 10 (2 g, 8,36 mmoli) în soluție în MeCN (5 mL), Xantfos (0,048 g, 0,0836 mmol) apoi Pd_2dba_3 (0,038 g, 0,0418 mmol). Amestecul este încălzit la reflux timp de 16h. După evaporare sub vid, reziduul obținut este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizând AcOEt comme eluant. Intermediarul 11
- 35 (1,61 g, 4,85 mmoli) este obținut sub forma unui ulei cu un randament de 58%.
- 40 RMN^1H : (400 MHz, dmsO-d_6) δ ppm centrat la 6,95 (d, 1 H), 7,3 (t, 2 H), 7,2 (m, 3 H), 4 (m, 2 H), 3,55 (m, 2 H), 2,59 (d, 2 H), 1,9 (m, 1 H), 1,78 (m, 4 H), 1,45 (m, 2 H), 1,21 (t, 3 H)
- IR (cm^{-1}) : 2343

45

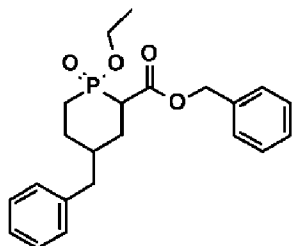
Etapa B7 (Intermediar 12)

5 La o soluție din intermediarul 11 (1,6 g, 4,8 mmoli) în 50 mL de THF și sub atmosferă de argon este adăugată, picătură cu picătură la -78°C , o soluție 1,06 M de LiHMDS în THF (4,53 mL, 4,8 mmoli, 1 eq). Mediul de reacție este agitat 30 minute la -78°C apoi 4h30 la temperatura ambiantă înainte de a fi tratat cu o soluție saturată de NaCl (50 mL). După ce se adaugă AcOEt (150 mL), faza organică este uscată pe MgSO_4 apoi este evaporată sub vid. Reziduul obținut este

10 purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizând un amestec DCM/EtOH (95:5) ca eluant. Intermediarul 12 (0,889 g, 3,52 mmoli) este obținut sub forma unui ulei incolor cu un randament de 73%.

RMN¹H: (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,3 (t, 2 H), 7,2 (t, 1 H), 7,12 (d, 2 H), 4,08 (m, 2 H), 2,6/2,51 (2d, 2 H), 2,1-1,8 (m, 4 H), 1,8-1,55 (m, 3 H), 1,5-1,3 (m+t, 5 H)

15 **IR** (cm^{-1}): 3433

Etapa B8 (Intermediar 13)

20 La o soluție din intermediarul 12 (0,875 g, 3,47 mmoli) în THF (10 mL) la -78°C și sub argon, este adăugată o soluție de LDA 2M în THF (2,6 mL, 5,2 mmoli, 1.5 eq). După 40 minute este adăugată picătură cu picătură o soluție de dibenzilcarbonat (1,18 g, 4,85 mmoli) în THF (5 mL). Mediul de reacție este agitat 1h apoi se adaugă din nou 1,5 eq de LDA 2M în THF (2,6 mL, 5,2 mmoli).

25 După 4h la -78°C , mediul de reacție este hidrolizat la rece cu o soluție apoasă de NH_4Cl 10% (9 mL). Atunci se adaugă AcOEt (18 mL) și o soluție apoasă de NH_4Cl 10% (18 mL). După revenire la temperatura ambiantă, mediul de reacție este extras cu AcOEt (2 x 50 mL). Faza organică este uscată pe MgSO_4 apoi este concentrată sub vid. Reziduul obținut este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizând un amestec DCM/EtOH (97,5:2,5) ca eluant.

30 Intermediarul 13 (0,996 g, 2,58 mmoli) este obținut sub forma unui ulei cu un randament de 74%.

RMN¹H: (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,4-7 (m, 10 H), 5,18 (s, 2 H), 4,15-3,9 (m, 2 H), 3,2-2,8 (1 dd, 1 H), 2,58 (d, 2 H), 2,3-1,4 (m, 7 H), 1,25 (t, 3 H)

IR (cm^{-1}): 1726

Etapa B9 (Intermediar 14)

35 La o suspensie din hidrură de sodiu (0,150 g, 3,75 mmoli, 1,6 eq) în DMSO (5 mL) se adaugă succesiv, picătură cu picătură, o soluție din intermediarul 206 (1,11 g, 3,03 mmoli, 1,3 eq) în DMSO (5 mL) și o soluție din intermediarul 13 (0,9 g, 2,33 mmoli) în DMSO (4 mL). După 4h de agitare la temperatura ambiantă, mediul de reacție este adăugat la 0°C peste un amestec (1:1) dintr-o soluție 10% de NH_4Cl (100 mL) și AcOEt (100 mL). Faza apoasă este reextrasă cu AcOEt (2 x 50 mL). Fazele organice sunt reunite, sunt uscate pe MgSO_4 apoi sunt concentrate sub vid. Intermediarul 14 astfel obținut este utilizat direct fără altă purificare.

40

Etapa B10 (Intermediarii 15 și 16)

La o soluție din intermediarul 14 (1,56 g, 2,33 mmoli) în DCM (125 mL) la temperatura ambiantă și sub argon, este adăugată TMSBr (3,68 mL, 28 mmoli, 12 eq). Mediul de reacție este agitat 16 h la temperatura ambiantă înainte de a fi concentrat sub vid. Uleiul obținut este reluat în MeOH (60 mL), este agitat timp de 30 min și este concentrat sub vid. Aceeași operație este repetată de 2 ori. Reziduul obținut este purificat prin cromatografie cu fază inversată utilizând ca eluant un gradient de H₂O/MeCN/TFA. Intermediarii 15 (0,423 g, 0,95 mmol) apoi 16 (0,155 g, 0,35 mmol) (în ordinea eluării) sunt obținuți sub formă de solide albe după liofilizare cu randamente de 41% și respectiv de 15 %. Configurația absolută a intermediarilor 15 și 16 nu a fost verificată.

Intermediar 15 : 2-(5-Aminopentil)-4-benzil-1-hidroxi-1-oxo-1-fosfinan-2-carboxilat de benzil, trifluoracetat - racemic dia 1

15 RMN¹H: (400 MHz, dmsd-d6) δ ppm 12 (m, 1 H), 7,75 (m, 3 H), 7,35-7,05 (m, 10 H), 5,18/5 (2d, 2 H), 2,6 (m, 3 H), 2,4 (dd, 1 H), 2,1 (m, 1 H), 1,9-1,5 (m, 8 H), 1,4 (m, 2 H), 1.15 (m, 2 H), 0.8/0.52 (2m, 2 H)
RMN¹⁹F: (400 MHz, dmsd-d6) δ ppm -74
20 IR (cm⁻¹): 3300-2500, 1716, 1678

Intermediar 16 : 2-(5-Aminopentil)-4-benzil-1-hidroxi-1-oxo-1-fosfinan-2-carboxilat de benzil, trifluoracetat - racemic dia 2

25 RMN¹H (400 MHz, dmsd-d6) δ ppm 7,4 (m, 5 H), 7,25 (t, 2 H), 7,18 (t, 1 H), 7 (d, 2 H), centrat la 5,11 (AB, 2 H), 7,65 (m, 3 H), 2,71 (m, 2 H), 2,4 (d, 2 H), 1,95-1,1 (m, 15 H)
RMN¹⁹F: (400 MHz, dmsd-d6) δ ppm -74
IR (cm⁻¹): 3300-2500, 1774, 1716, 1676

Exemplul 20 : Acid 2-(5-aminopentil)-4-benzil-1-hidroxi-1-oxo-1-fosfinan-2-carboxilic, racemic dia 1

Intermediarul 15 (0,413g, 0,74 mmol) în soluție în 60 mL dintr-un amestec (3:1) H₂O/MeOH este agitat la temperatura ambiantă sub atmosferă de H₂, în prezența Pd 10%/C (41 mg) timp de 4h. Mediul de reacție este filtrat, apoi este concentrat sub vid. Reziduul obținut este purificat prin cromatografie cu fază inversată utilizând ca eluant un gradient de H₂O/MeCN. Exemplul 20 (0,209 g, 0,591 mmol) este obținut sub forma unui solid alb după liofilizare cu un randament de 80 %.

40 RMN¹H: (500 MHz, D2O) δ ppm 7,3 (t, 2 H), 7,24 (d, 2 H), 7,19 (t, 1 H), 2,59/2,37 (m, 2 H), 2,41 (t, 2 H), 1,91/1,55 (m, 2 H), 1,77/1,6 (m, 2 H), 1,77/1,35 (m, 2 H), 1,64/1,38 (m, 2 H), 1,63 (m, 1 H), 1,24 (m, 2 H), 1,16/1,1 (m, 2 H), 0,7 (m, 2 H)
RMN¹³C: (500 MHz, D2O) δ ppm 129,2, 128,2, 125,7, 42,5, 40, 35,5, 35,4, 31,3, 31,1, 30,2, 26, 25,9, 22,8
IR (cm⁻¹): 3300-2100, 1691, 1631, 1605
45 Analiză Elementară: C=60,65(61,18);H=7,58(7,99);N=3,91(3,96)
ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 354.1831 (354.1834)

Exemplul 21 : Acid 2-(5-aminopentil)-4-benzil-1-hidroxi-1-oxo-1-fosfinan-2-carboxilic, racemic dia 2

50 Intermediarul 16 (0,148 g, 0,265 mmol) în soluție în 20 mL dintr-un amestec (3:1) H₂O/MeOH este agitat la temperatura ambiantă sub atmosferă de H₂, în prezența de Pd 10%/C (15 mg) timp de 2h30. Mediul de reacție este filtrat, apoi este concentrat sub vid. Reziduul obținut este purificat prin cromatografie cu fază inversată utilizând ca eluant un gradient de H₂O/MeCN.

55 Exemplul 21 (0,053 g, 0,15 mmol) este obținut sub forma unui solid alb după liofilizare cu un randament de 56 %.

RMN¹H: (500 MHz, D2O) δ ppm 7,29 (t, 2 H), 7,2 (d, 2 H), 7,2 (t, 1 H), 2,57 (t, 2 H), 2,45 (m, 2 H), 1,84 (m, 1 H), 1,81/1,33 (m)+(m, 1+1 H), 1,78/1,29 (m)+(m, 1+1 H), 1,69/1,31 (m)+(m, 1+1 H), 1,68/1,27 (m)+(m, 1+1 H), 1,41/1,19 (m)+(m, 1+1 H), 1,38 (m, 2 H), 1,2 (m, 2 H)

RMN¹³C : (500 MHz, D₂O) δ ppm 129,3, 128,2, 125,7, 43, 42,4, 40, 35,9, 34,6, 30,4, 29,4, 27, 26,7, 25

IR (cm⁻¹) : 3250-1800, 1694+1661, 1618

Analiză Elementară : C=61,18(61,18);H=7,90(7,99);N=3,96(3,96)

5 ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 354,1837 (354,1834)

In același mod sunt obținute exemplele 22 și 23 conform procedurii B descris anterior înlocuind intermediarul 206 cu intermediarul 204.

10 **Exemplul 22 : Acid 2-(4-aminobutil)-4-benzil-1-hidroxi-1-oxo-1-fosfinan-2-carboxilic, racemic dia 1**

RMN¹H: (400 MHz, dmsd-d₆) δ ppm 7.7 (sl, 3 H), 7.3 (dd, 2 H), 7.2 (dd+t, 3 H), 2.7 (m, 2 H), 2.55-2.4 (m, 2 H), 1.95 (m, 1 H), 1.8-1.3 (m, 10 H), 1.1-0.85 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 340.1677 (340.1677)

15 Analiză Elementară : C=51.00(50.33);H=5.90(6.00);N=3.22(3.09)

Exemplul 23 : Acid 2-(4-aminobutil)-4-benzil-1-hidroxi-1-oxo-1-fosfinan-2-carboxilic, racemic dia 2

20 RMN¹H: (300 MHz, dmsd-d₆) δ ppm 15,8 (m, 2 H), 7,95 (m, 2 H), 7,25 (t, 2 H), 7,18 (t, 1 H), 7,1 (d, 2 H), 2,75 (m, 2 H), 2,6-2,35 (m, 2 H), 2,15 (m, 1 H), 1,75-1 (m, 12 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 340,1683 (340,1677)

Analiză Elementară : C=60,20(60,17);H=7,34(7,72);N=3,96(4,13)

25 **Sinteza des azafosfinanilor**

Intermediar 17

30



Intermediarul 17 a fost sintetizat utilizând un procedeu descris în literatură de V. Gouverneur și col., J. Org. Chem. 2005, 70, 10803.

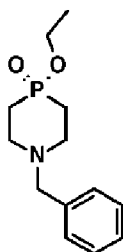
35 La o soluție de diclorfosfinat de etil (10 mL, 84,26 mmoli) în 100 mL de THF la -78°C și sub argon, este adăugată o soluție 1M de bromură de vinil magneziu (170 mL, 170 mmoli, 2 eq) în THF. Agitarea este menținută timp de 1h la -78°C. Apoi este adăugat EtOH (30 mL) picătură cu picătură și reacția este readusă la temperatura ambiantă. Mediul de reacție este apoi concentrat la presiune redusă și reziduul obținut este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizând un amestec DCM/EtOH (96:4) ca eluant. Intermediarul 17 (6,37 g, 43,6 mmoli) este obținut sub

40 RMN¹H: (400 MHz, DMSO - d₆) δ 6,1-6,4 (m, 6H), δ 3,90 (q, 2H), δ 1,25 (t, 3H).

IR (cm⁻¹) : 3500 (OH(H₂O)), 1609 (C=C), 1210 (P=O), 1032 și 935 cm⁻¹ (P-O).

GC : t_r 5,83 min.

45 **Intermediar 18**

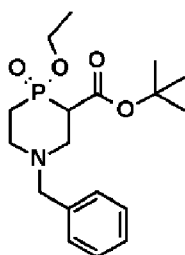


La o soluție din intermediarul 17 (6,37 g, 43,6 mmoli) într-o autoclavă și sub argon, este adăugată într-o porție *N*-benzilamină (4,79 mL, 43,6 mmoli, 1 eq.) Amestecul de reacție este încălzit la 100°C, este agitat timp de 16h și este concentrat la presiune redusă. Reziduul este reluat cu AcOEt (100 mL), faza organică este spălată cu o soluție de saturată de NaCl (3 x 100 mL) și este uscată cu MgSO₄. Solventul este evaporat și reziduul obținut este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizând un amestec DCM/EtOH (95:5) ca eluant. Intermediarul 18 (8,68 g, 34,3 mmoli) este obținut sub forma unui ulei galbui cu un randament de 79 %.

RMN¹H: (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,31 (m, 5H), 4,08 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,35 (t, 3H).

GC : t_r 12,29 min.

Intermediar 19



La o soluție din intermediarul 18 (6,38 g, 25,19 mmol) în THF (30 mL) la -70°C și sub argon, este adăugată o soluție 2M de LDA (75,6 mL, 37,8 mmoli, 1,5 eq) în THF. După 15 min la -70°C, este adăugată, picătură cu picătură, o soluție de Boc₂O (7,68 g, 35,3 mmoli, 1,4 eq) în 30 mL de THF. Agitarea este menținută timp de 90 min și apoi se adaugă picătură cu picătură 1,5 eq de LDA (75,6 mL, 37,8 mmoli). La terminarea adăugării, mediul de reacție este menținut la -70°C timp de 90 min. Se adaugă o soluție saturată de NH₄Cl (30 mL) va și AcOEt (60 mL) și mediul de reacție este adus lent la temperatura ambiantă. Produsul este apoi extras cu AcOEt (2 x 150 mL). Fazele organice sunt reunite, sunt spalate cu o soluție saturată de NaCl (2 x 150 mL), sunt uscate pe MgSO₄ și sunt concentrate la presiune redusă. Reziduul obținut este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizând un gradient de DCM/THF (95:5 până la 40:60) ca eluant. Intermediarul 19 (6,73 g, 19,04 mmoli) este obținut sub forma unui ulei gălbui cu un randament de 76 %.

RMN¹H: (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,35 a 7,2 (m, 5H), δ 4,3 a 4,05 (m, 2H), δ 3,60 (dd, 2H), δ 3,3 a 2,5 (m, 5H), δ 2,1 a 1,8 (m, 2H), δ 1,50 (s, 9H), δ 1,35 (t, 3H).

IR (cm⁻¹) : 3500 (OH), 1721 (C=O), 1150 (P=O), 1032 și 935 (P-O).

MS : m/z 355 [M+1].

Procedeu C : Mod lucru pentru alchilarea intermediarului 19

La o soluție din intermediarul 204 până la 212 (5 mmoli, 1 eq) în DMSO (10 mL) sub argon, este adăugată în porții NaH de 60% (8 mmoli, 1,6 eq) la 10 °C. Apoi la suspensie este adăugat intermediarul 19 (5 mmoli) în soluție în DMSO (5 mL) și amestecul este agitat timp de 4h la temperatura ambiantă. Mediul de reacție este apoi hidrolizat cu o soluție apoasă de NH₄Cl (50 mL) și este extras cu AcOEt (2 x 100 mL). Faza organică este spălată cu H₂O (2 x 100 mL), este uscată pe MgSO₄ și este concentrată sub vid. Reziduul obținut este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizând ca eluant un gradient de DCM/AcOEt (90:10 până la 50:50). Intermediarul 20a-f este obținut sub forma unui amestec a 4 diastereoizomeri.

Procedeu D : Deprotejarea funcțiilor amino și fosfinică

La o soluție din intermediarul 20a-f (5 mmoli) în DCM (40 mL) sub argon și la temperatura ambiantă, este adăugat picătură cu picătură TMSBr (7,92 mL, 60 mmoli, 12 eq). Amestecul este agitat timp de 16h la temperatura ambiantă apoi este concentrat sub vid. Reziduul este reluat în MeOH (40 mL) și este agitat 20 min la temperatura ambiantă înainte de a fi evaporat la sec. Evaporatul este adus în soluție în DCM (20 mL) și este adăugat acid trifluoracetic (44,6 mL, 60 mmoli, 12 eq). Mediul de reacție este agitat 10h la temperatura ambiantă apoi este concentrat sub vid. Reziduul obținut este purificat prin cromatografie cu fază inversată utilizând ca

eluant un gradient de H₂O/MeCN. Produsul final (exemplele 24 până la 30) (amfion sau sare de TFA), amestec a 2 enantiomeri, este obținut sub forma unui solid alb după liofilizare.

5 **Intermediar 20a : 3-{3-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]propil}-1-benzil-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil**

Intermediarul 20a este obținut pornind de la intermediarii 19 și 205 conform procedurii C descris anterior.

10 RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,35-7,2 (m, 5 H), 4 (m, 2 H), 3,8 (m, 2 H), centrat la 3,52 (AB, 2 H), 3-2,25 (m, 4 H), 2-1,8 (m, 4 H), 1,45/1,35 (2s, 27 H), 1,2 (t, 3 H), 1,2 (m, 2 H)

Exemplul 24 : Acid 3-(3-aminopropil)-1-benzil-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

15 Exemplul 24 este obținut pornind de la intermediarul 20a conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,5 (m, 5 H), centrat la 4,35 (AB, 2 H), 3,75/3,35 (2m, 2 H), 3,5/3,15 (2dd, 2 H), 2,92 (t, 2 H), 2,3/1,8 (2m, 2 H), 1,95 (m, 1 H), 1,6-1,4 (m, 3 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 327,1478 (327,1473)

20 Analiză Elementară : C=55,38(55,21);H=6,85(7,10);N=8,41(8,58)

Intermediar 20b : 3-{4[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-1-benzil-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

25 Intermediarul 20b este obținut pornind de la intermediarii 19 și 204 conform procedurii C descris anterior.

RMN¹H: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,30 (m, 5 H), 3,97 (m, 2 H), 3,63-3,43 (dd, 2 H), 3,36 (m, 2 H), 2,93-2,33 (m, 2 H), 2,79 a 2,47 (m, 2 H), 1,93 (m, 2 H), 1,93 (m, 2 H), 1,43 (m, 2 H), 1,42 (s, 18 H), 1,36 (s, 9 H), 1,21 (t, 3 H), 0,83 (m, 2 H).

30 IR (cm⁻¹) : 1744, 1711 cm⁻¹ (C=O), 1276 cm⁻¹ (P=O).

Exemplul 25 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-benzil-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 25 este obținut conform procedurii D descris anterior pornind de la intermediarul 20b.

35 RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8,2 (sl, 3 H), 7,3 (m, 5 H), 3,7/3,5 (2*(d, 1+1 H), 3,05/2,4 (2*(m, 1+1 H), 2,75/2,55 (2*(m, 1+1 H), 2,7 (m, 2 H), 1,8 (m, 1 H), 1,6-1,1 (m, 7 H) ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 341,1628 (341,1630)

Analiză Elementară : C=55,99(56,46);H=7,14(7,40);N=8,13(8,23)

40 **Intermediar 20c : 3-{5-Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]pentil}-1-benzil-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil**

Intermediarul 20c este obținut pornind de la intermediarii 19 și 206 conform procedurii C descris anterior.

45 RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,32-7,2 (m, 5 H), 3,99 (m, 2 H), 3,8 (m, 2 H), centrat la 3,5 (AB, 2 H), 3-2,3 (m, 4 H), 2-1,8 (m, 4 H), 1,45/1,35 (2s, 27 H), 1,35/1,15 (2m, 4 H), 1,2 (t, 3 H), 0,75 (m, 2 H)

Exemplul 26 : Acid 3-(5-aminopentil)-1-benzil-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

50 Exemplul 26 este obținut pornind de la intermediarul 20c conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,5 (m, 5 H), centrat la 4,32 (AB, 2 H), 3,7/3,35 (2m, 2 H), 3,5/3,1 (2dd, 2 H), 2,9 (t, 2 H), 2,2/1,78 (2m, 2 H), 1,95/1,45 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,3 (m, 2 H), 1,1 (m, 2 H)

55 ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 355,1792 (355,1786)

Analiză Elementară : C=58,04(57,62);H=7,37(7,68);N=7,95(7,90)

Intermediar 20d : 1-Benzil-3-({6-[bis-*terf*-butoxicarbonil)amino]piridin-3-il}metil)-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terf*-butil

Intermediarul 20d este obținut pornind de la intermediarii 19 și 211 conform procedurii C descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8,18 (s, 1 H), 7,4-7,25 (m, 6 H), 7,18 (d, 1 H), 4 (m, 2 H), 3,8 (m, 2 H), 3,58/3,5 (2d, 2 H), 3-2,6 (m, 4 H), 2,25/2,1 (2m, 2 H), 1,4 (s, 27 H), 1,2 (t, 3 H)

Exemplul27 : Acid 3-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-1-benzil-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 27 este obținut pornind de la intermediarul 20d conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,51 (dd, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,4-7,25 (m, 5 H), 6,75 (d, 1 H), centrat la 4,25 (AB, 2 H), 3,78 (m, 1 H), 3,4 (dd+m, 2 H), 2,95 (dd, 1 H), 2,7 (dd, 1 H), 2,6 (dd, 1 H), 2,28/1,85 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 376,1418 (376,1426)

Analiză Elementară : C=57,18(57,60);H=5,82(5,91);N=11,25(11,19)

Exemplul28 : Acid 3-[(2-aminopiridin-4-il)metil]-1-benzil-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 28 este obținut pornind de la intermediarii 19 și 212 conform procedurilor C și D descrise anterior fără purificarea intermediarului.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,6 (dl, 1 H), 7,4 (m, 5 H), 6,55 (m, 2 H), 4,6/4 (dd, 2 H), 3,9-3,4 (m, 2 H), 3,6/2,75 (dd, 2 H), 3/2,7 (dd, 2 H), 2,3/1,9 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 376,1428 (376,1426)

Analiză Elementară : C=56,70(57,60);H=5,45(5,91);N=10,87(11,19)

Intermediar 20e : 1-Benzil-3-(3-[[bis-(*terf*-butoxicarbonil)amino]metil]-benzil)-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terf*-butil

Intermediarul 20e este obținut pornind de la intermediarii 19 și 208 conform procedurii C descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,4-7,3 (m, 5 H), 7,15 (t, 1 H), 7,1 (sl, 1 H), 7,05/6,95 (d, 2 H), 4,6 (s, 2 H), 4 (m, 2 H), 3,7/3,45 (dd, 2 H), 3,35 (m, 2 H), 2,9/2,15 (m, 2 H), 2,7/2,55 (dd, 2 H), 2,05 (m, 2 H), 1,4 (s, 27 H), 1,2 (t, 3 H)

Exemplul29 : Acid 3-[[3-(aminometil)fenil]metil]-1-benzil-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 29 este obținut pornind de la intermediarul 20e conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,3 (m, 5 H), 7,3-7,05 (m, 4 H), 4,4/3,95 (dd, 2 H), 4 (dd, 2 H), 3,8-3,3 (m, 2 H), 3,55/2,75 (dd, 2 H), 3/2,7 (dd, 2 H), 2,2/1,8 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 389,1623 (389,1630)

Analiză Elementară : C=61,37(61,85);H=6,30(6,49);N=7,05(7,21)

Intermediar 20f : 1-Benzil-3-(4-[[bis(*terf*-butoxicarbonil)amino]metil])benzil)-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terf*-butil

Intermediarul 20f este obținut pornind de la intermediarii 19 și 209 conform procedurii C descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,35 (m, 5 H), 6,99 (d, 2 H), 6,91 (d, 2 H), 4,6 (s, 2 H), 3,98 (m, 2 H), 3,5 (s, 2 H), 3,27 (m, 2 H), 2,95/2,22 (2*m, 2 H), 2,75/2,49 (2*m, 2 H), 2,05 (m, 2 H), 1,35 (2*s, 27 H), 1,18 (t, 3 H)

RMN¹³C : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 152, 138, 137, 135, 130, 128, 126, 82, 62, 60, 55,5, 50,5, 48,5, 34, 28, 24,5, 16

Exemplul 30 : Acid 3-[[4-(aminometil)fenil]metil]-1-benzil-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 30 este obținut pornind de la intermediarul 20f conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,2 (m, 5 H), 7,1/7 (dd, 4 H), 4,3/3,9 (dd, 2 H), 4 (m, 2 H), 3,7-3,25 (m, 2 H), 3,45/2,65 (dd, 2 H), 2,9/2,65 (dd, 2 H), 2,15/1,75 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 389,1623 (389,1630)

Analiză Elementară : C=61,41(61,85);H=6,36(6,49);N=7,40(7,21)

Intermediar 20b : 3-{4[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-1-benzil-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

Intr-un balon cu trei gaturi de 1L, echipat cu agitare mecanică, sunt introduși succesiv sub o atmosferă de argon DMSO (30 mL) și NaH de 60% (8,48 g, 212 mmoli, 1,5 eq). Balonul este menținut la temperatura ambiantă cu ajutorul unei băi de apă. Apoi se adaugă picătură cu picătură o soluție din intermediar 204 (54,6 g, 155 mmoli, 1,1 eq) în DMSO (25 mL), pe o perioadă de 5 minute. Apoi se adaugă picătură cu picătură o soluție din intermediar 19 (50 g, 141,5 mmol) în DMSO (120 mL) menținând temperatura sub 20°C. După terminarea adăugării, se adaugă 100 mL de THF anhidru pentru a putea menține agitarea. După 3h, amestecul de reacție este răcit cu ajutorul unei băi de apă rece gheață și este hidrolizat prin adăugarea a 500 mL dintr-o soluție saturată de NH₄Cl. Amestecul este extras după aceasta cu AcOEt (3 x 300 mL). Fazele organice sunt apoi reunite, sunt spalate cu o soluție saturată de NaCl (2 x 300 mL) și sunt uscate pe MgSO₄ înainte de a fi concentrate la presiune redusă. Reziduul gălbui (92,5 g) astfel obținut este apoi purificat prin cromatografie pe silicagel utilizând un amestec CH₂Cl₂/AcOEt/MeOH ca eluant. Produsul așteptat (69,3 g, 110,9 mmoli), amestec de 4 diastereoizomeri, este obținut sub forma unui solid alb cu un randament de 78%.

Procedeu E : Mod de operare a debenzilării prin hidrogenoliză**Intermediar 21 : 3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil**

Intr-un balon de 2L la temperatura ambiantă și sub flux de argon sunt introduși succesiv intermediarul 20b (73,6 g, 117,8 mmoli), etanol (1 L), Pd/C (7,36 g, 10% masice) și HCl de 37% (7,85 mL, 0,8 eq). Argonul este înlocuit după aceasta cu o atmosferă de hidrogen. Reacția este urmărită prin LC/MS. După 4h, reacția este totală și catalizatorul este filtrat pe fibră de sticlă. Filtratul este evaporat la sec pentru a obține un ulei galben care este reluat cu AcOEt (400 mL) și cu o soluție de NaHCO₃ de 10% (400 mL). După decantare, faza apoasă este extrasă cu AcOEt (3 x 100 mL). Fazele organice sunt reunite, apoi sunt spalate cu o soluție saturată de NaCl (400 mL), sunt uscate pe MgSO₄ și sunt concentrate pentru a conduce la intermediarul 21 așteptat sub forma unui solid alb (57,6 g, 107,7 mmoli) cu un randament de 91%.

RMN¹H: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 4,05 a 3,85 (m, 2 H), 3,45 (m, 2 H), 3,1 a 2,6 (m, 4 H), 2,3 -1,7 (m, 4H), 1,45 (s, 18 H), 1,40 (s, 9 H), 1,20 (t, 3 H), 1,5-0,9 (m, 4 H).

IR (cm⁻¹) : 3100-3500 cm⁻¹(OH), 3314 cm⁻¹ (NH), 1712-1693 cm⁻¹ (C=O).

Procedeu L : Mod de operare a sintezei aldehydelor Ar₂-Ar₁-CHO printr-o cuplare Suzuki

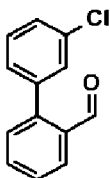
Aldehydele necomerciale au fost preparate urmand procedeul descris mai jos :

Intr-un ballon de 1 L, sub argon la temperatura ambiantă, se introduc succesiv de etanol (500 mL) acidul boronic Ar₂-B(OH)₂ (92,7 mmoli, 1,2 eq) și bromarilaldehida sau bromheteroarilaldehida Br-Ar₁-CHO (77,3 mmoli). Soluția este degazată cu argon timp de 15 min. Apoi se introduc Pd(PPh₃)₄ (1,78 g, 1,55 mmol) și Na₂CO₃ (92,7 mL dintr-o soluție 2M în H₂O, 185 mmoli, 2,4 eq) într-o porție. După adăugare, amestecul de reacție este încălzit la reflux timp de 5h. Mediul este apoi evaporat la sec. Reziduul este reluat cu DCM (1 L) și H₂O (200 mL). După decantare, faza apoasă este extrasă cu DCM (200 mL). Fazele organice sunt reunite, apoi sunt spalate cu o soluție saturată de NaCl (400 mL), sunt uscate pe MgSO₄ și sunt concentrate la

presiune redusă. Reziduul este apoi purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel. Produsul așteptat este obținut cu randamente de 59 până la 94%.

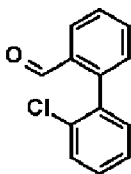
Intermediar 213

5



RMN¹H: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,89 (s, 1 H), 7,94 (dd, 1 H), 7,77 (td, 1 H), 7,63 (tl, 1 H), 7,54 (dl, 1 H), 7,54/7,4 (2m, 4 H)

10

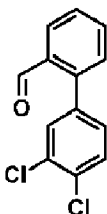
Intermediar 214

15

RMN¹H: (400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,72 (s, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 7,79 (t, 1 H), 7,65 (t, 1 H), 7,6 (t, 1 H), 7,48 (m, 3 H), 7,4 (d, 1 H)

Intermediar 215

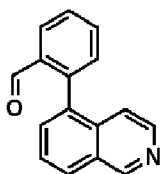
20



RMN¹H: (400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,91 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,78 (m, 1 H), 7,78 (m, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,64 (t, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 7,44 (dd, 1 H)

DEI (70eV): [M]⁺. = 250

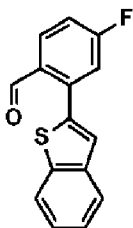
25

Intermediar 216

30

RMN¹H: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,59 (s, 1 H), 9,43 (s, 1 H), 8,46 (d, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 8,06 (d, 1 H), 7,85 (t, 1 H), 7,81 (t, 1 H), 7,77 (d, 1 H), 7,74 (t, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,24 (d, 1 H)

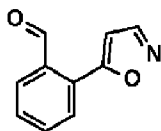
35

Intermediar 217

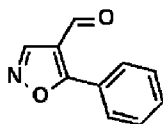
5 RMN^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,2 (s, 1 H), 8,1 (dd, 1 H), 7,85 (m, 2 H), 7,4 (m, 2 H), 7,3 (dd+s, 2 H), 7,2 (td, 1 H)

RMN^{19}F : (400 MHz, CDCl_3) δ ppm -101.1

GC-EI (70eV) : $[\text{M}]^+ = 256$

10 **Intermediar 218**

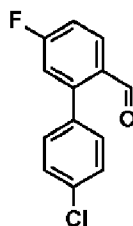
15 RMN^1H : (400 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 9,25 (s, 1 H), 8,8 (d, 1 H), 8 (m, 1 H), 7,85 (m, 1 H), 7,85/7,75 (2m, 2 H), 7,05 (d, 1 H)

Intermediar 219

20 RMN^1H : (400 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 10,05 (s, 1 H), 9,2 (s, 1 H), 8,05 (m, 2 H), 7,7 (m, 3 H)

Intermediar 220

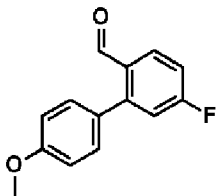
25



30 RMN^1H : (400 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 9,81 (s, 1 H), 8,02 (dd, 1 H), 7,58/7,52 (2d, 4 H), 7,46 (td, 1 H), 7,4 (dd, 1 H)

GC-EI (70eV) : $[\text{M}]^+ = 234$

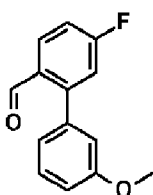
35

Intermediar 221

5 RMN^1H : (400 MHz, dms o-d_6) δ ppm 9,82 (s, 1 H), 7,97 (dd, 1 H), 7,42 (d, 2 H), 7,38 (td, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,09 (d, 2 H), 3,83 (s, 3 H)

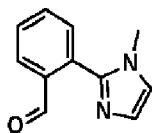
Intermediar 222

10

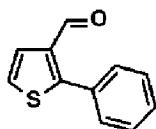


RMN^1H : (400 MHz, dms o-d_6) δ ppm 9,82 (s, 1 H), 7,99 (dd, 1 H), 7,42 (m, 3 H), 7,08/7,01 (2dl, 2 H), 7,06 (sl, 1 H), 3,82 (s, 3 H)

15 **Intermediar 223**



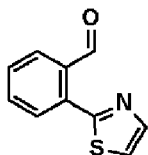
20 RMN^1H : (400 MHz, dms o-d_6) δ ppm 9,9 (s, 1 H), 7,92 (dd, 1 H), 7,78 (td, 1 H), 7,69 (dd, 1 H), 7,65 (dd, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,07 (d, 1 H), 3,68 (s, 3 H)

Intermediar 224

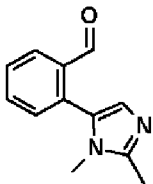
25

RMN^1H : (400 MHz, dms o-d_6) δ ppm 9,8 (sl, 1 H), 7,68 (dd, 1 H), 7,62 (m, 2 H), 7,54 (m, 3 H), 7,5 (d, 1 H)
GC-EI (70eV): $[\text{M}]^+ = 188$

30 **Intermediar 225**



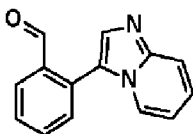
35 RMN^1H : (400 MHz, dms o-d_6) δ ppm 10,35 (s, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,88 (m, 2 H), 7,79/7,67 (2*t, 2 H)

Intermediar 226

5 RMN¹H : (400 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 9,9 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,8 (m, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 7,5 (d, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 3,4 (s, 3 H), 2,4 (s, 3 H)

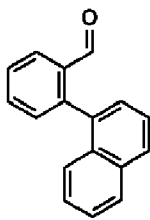
Intermediar 227

10



RMN¹H: (400 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 9,85 (s, 1 H), 8,15 (m, 1 H), 8,06 (m, 1 H), 7,85 (m, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,7 (m, 1 H), 7,7 (m, 1 H), 7,7 (m, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 6,95 (m, 1 H)

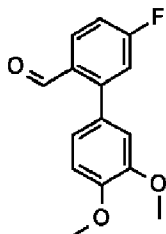
15 **Intermediar 228**



20 RMN¹H: (400/500 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 9,53 (s, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 8,02 (dd, 1 H), 7,83 (td, 1 H), 7,71 (tt, 1 H), 7,63 (dd, 1 H), 7,57 (td, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 7,49 (td, 1 H), 7,38 (dt, 1 H)

RMN¹³C : (400/500 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 192, 143,5, 135,5, 135, 134, 133, 132, 128,5, 128,5, 128, 128, 127, 127, 126,5, 125,5, 125

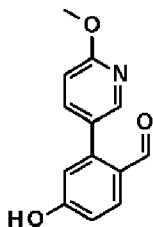
25 **Intermediar 229**



30 RMN¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,9 (s, 1 H), 8,05 (dd, 1 H), 7,15 (m, 2 H), 7 (d, 1 H), 6,9 (m, 2 H), 3,95 (2 s, 6 H)

DEI (70eV) : [M]⁺ = 260

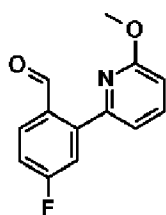
35

Intermediar 230

5 RMN¹H: (400 MHz, dmsO-d₆) δ ppm 10,8 (sl, 1 H), 9,7 (s, 1 H), 8,2 (d, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 7,79 (dd, 1 H), 6,95 (dd, 1 H), 6,91 (d, 1 H), 6,77 (d, 1 H), 3,9 (s, 3 H)

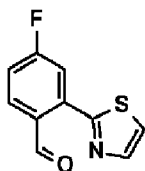
Intermediar 231

10



RMN¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,2 (s, 1 H), 8 (dd, 1 H), 7,75 (t, 1 H), 7,4 (dd, 1 H), 7,2 (m, 2 H), 6,8 (d, 1 H), 3,95 (s, 3 H)
GC-EI (70eV): [M]⁺. = 231

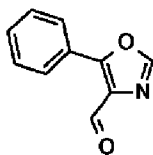
15

Intermediar 232

20 RMN¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,5 (m, 1 H), 8,1 (dd, 1 H), 8 (m, 1 H), 7,5 (d, 1 H), 7,4 (dd, 1 H), 7,25 (td, 1 H)
GC-EI (70eV): [M]⁺. = 207

Intermediar 233

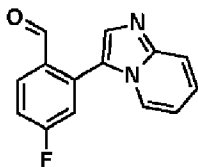
25



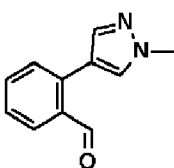
RMN¹H: (400 MHz, dmsO-d₆) δ ppm 10 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,06 (m, 2 H), 7,6 (m, 3 H)

30

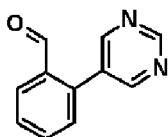
35

Intermediar 234

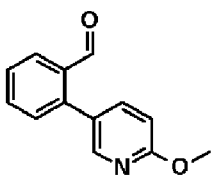
5 RMN^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,8 (s, 1 H), 8,2 (dd, 1 H), 8 (d, 1 H), 7,8 (d, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,3 (m, 3 H), 6,95 (t, 1 H)
 GC-EI (70eV) : $[\text{M}]^+ = 240$

Intermediar 235

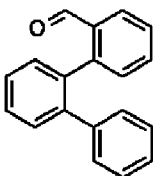
10 RMN^1H : (400 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 10,15 (d, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,86 (dd, 1 H), 7,7 (d, 1 H), 7,68 (td, 1 H), 7,53 (dd, 1 H), 7,46 (td, 1 H), 3,91 (s, 3 H)

Intermediar 236

20 RMN^1H : (400 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 10 (s, 1 H), 9,25 (s, 1 H), 8,91 (s, 2 H), 8,05 (dd, 1 H), 7,83 (td, 1 H), 7,73 (td, 1 H), 7,58 (dd, 1 H)

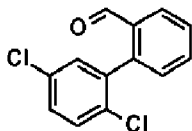
Intermediar 237

25 RMN^1H : (300 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 9,9 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,85 (dd, 1 H), 7,75/7,6 (2*m, 2 H), 7,55 (d, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 3,9 (s, 3 H)

Intermediar 238

30 RMN^1H : (400/500 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 9,64 (s, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 7,63 (t, 1 H), 7,57 (t, 1 H), 7,51 (t, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,45 (t, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,34 (d, 1 H), 7,17/7,03 (2*m, 5 H)

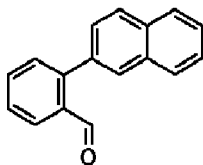
35

Intermediar 239

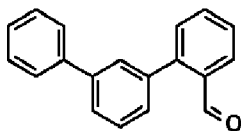
5 RMN¹H: (400 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 9,8 (s, 1 H), 8 (d, 1 H), 7,8 (t, 1 H), 7,69 (t, 1 H), 7,6 (d, 1 H), 7,55 (m, 2 H), 7,4 (d, 1 H)
GC-EI (70eV): [M]⁺. = 250

Intermediar 240

10

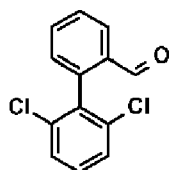


15 RMN¹H: (400/500 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 9,95 (s, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 8,02 (m, 2 H), 7,99 (d, 1 H), 7,98 (dd, 1 H), 7,8 (td, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 7,62 (td, 1 H), 7,62 (m, 1 H), 7,6 (m, 2 H)
RMN¹³C: (400/500 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 192, 134, 131,5, 129, 128, 128, 128, 128, 127,5, 127

Intermediar 241

20

25 RMN¹H: (400/500 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 9,98 (s, 1 H), 7,95 (dd, 1 H), 7,78 (m, 1 H), 7,78 (m, 1 H), 7,75 (d, 2 H), 7,72 (t, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,62 (t, 1 H), 7,61 (t, 1 H), 7,49 (t, 2 H), 7,44 (dt, 1 H), 7,4 (t, 1 H)
RMN¹³C: (400/500 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 192, 145,5, 140, 134, 133,5, 131, 129, 129, 128, 128, 128, 127,5, 127, 127, 127

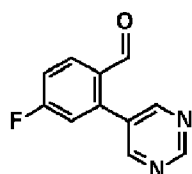
Intermediar 242

30

35 RMN¹H: (400 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 9,77 (s, 1 H), 8,05 (dd, 1 H), 7,82 (td, 1 H), 7,7 (td, 1 H), 7,6 (d, 2 H), 7,5 (t, 1 H), 7,35 (dd, 1 H)

Intermediar 243

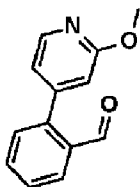
35



RMN¹H: (400 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 9,9 (s, 1 H), 9,25 (s, 1 H), 8,95 (s, 2 H), 8,15 (dd, 1 H), 7,55 (m, 2 H)

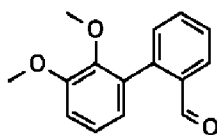
RMN¹⁹F: (400 MHz, dms^o-d₆) δ ppm -102,8

5 **Intermediar 244**



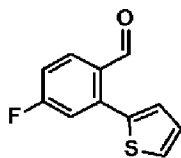
10 RMN¹H : (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10 (s, 1 H), 8,25 (dd, 1 H), 8,05 (dd, 1 H), 7,7 (td, 1 H), 7,55 (td, 1 H), 7,4 (dd, 1 H), 6,9 (dd, 1 H), 6,75 (dd, 1 H), 4 (s, 3 H)

Intermediar 245



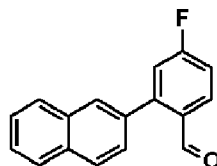
15 RMN¹H: (400 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 9,7 (s, 1 H), 7,9 (dd, 1 H), 7,75 (td, 1 H), 7,58 (t, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 7,25-7,15 (m, 2 H), 6,91 (dd, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,38 (s, 3 H)

20 **Intermediar 246**

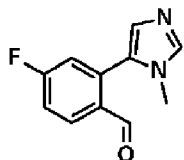


25 RMN¹H: (300/400/500 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 10,03 (s, 1 H), 7,98 (dd, 1 H), 7,83 (dd, 1 H), 7,46 (dd, 1 H), 7,43 (td, 1 H), 7,36 (dd, 1 H), 7,25 (dd, 1 H)
RMN¹³C : (300/400/500 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 190,2, 165, 140,3, 137,3, 131,2, 130,7, 130,6, 129, 128,4, 117,8, 115,9
RMN¹⁹F : (300/400/500 MHz, dms^o-d₆) δ ppm -103

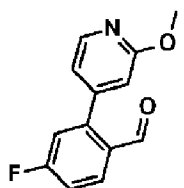
30 **Intermediar 247**



35 RMN¹H: (300/400/500 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 9,9 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 8,04-8,02 (m, 3 H), 7,64 (dd, 1 H), 7,61 (td, 2 H), 7,51-7,47 (m, 2 H)
RMN¹³C : (300/400/500 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 190,4, 165, 148,3, 131,2, 130,6, 129,5-128,2, 128,2, 127,7, 127,1, 117,9/115,5
RMN¹⁹F : (300/400/500 MHz, dms^o-d₆) δ ppm -103,2

Intermediar 248

5 $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,88 (s, 1 H), 8,1 (dd, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,29 (td, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,1 (dd, 1 H), 3,56 (s, 3 H)

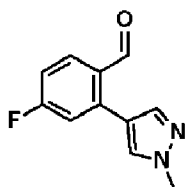
Intermediar 249

10

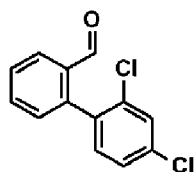
$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 9,84 (s, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 8,04 (dd, 1 H), 7,5 (td, 1 H), 7,43 (dd, 1 H), 7,1 (dd, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 3,91 (s, 3 H)

$^{19}\text{F NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) δ ppm -101,2

15

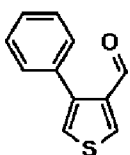
Intermediar 250

20 $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 10,1 (s, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,78 (dd, 1 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,3 (td, 1 H), 3,91 (s, 3 H)

Intermediar 251

25

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 9,76 (s, 1 H), 7,98 (dd, 1 H), 7,79 (td, 1 H), 7,77 (d, 1 H), 7,68 (td, 1 H), 7,56 (dd, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,39 (dd, 1 H)

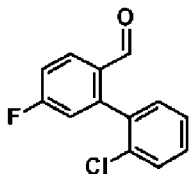
Intermediar 252

30

RMN¹H: (400 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 9,84 (s, 1 H), 8,59 (d, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 7,5-7,3 (m, 5 H)

Intermediar 253

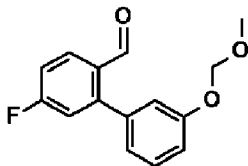
5



RMN¹H: (400 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 9,64 (s, 1 H), 8,04 (dd, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,5 (m, 1 H), 7,5 (m, 3 H), 7,32 (dd, 1 H)

10

Intermediar 254

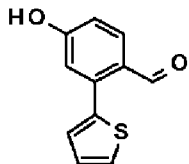


15

RMN¹H: (400 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 9,8 (s, 1 H), 8 (dd, 1 H), 7,45 (m, 3 H), 7,15 (m, 2 H), 7,1 (dd, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 3,4 (s, 3 H)

Intermediar 255

20

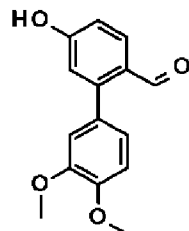


RMN¹H: (400 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 10,75 (s, 1 H), 9,95 (s, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,75 (d, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,2 (d, 1 H), 6,95 (dd, 1 H), 6,9 (s, 1 H)

GC-EI (70eV): [M]⁺ = 204

25

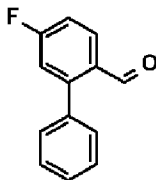
Intermediar 256



30

RMN¹H: (400 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 10,6 (s, 1 H), 9,7 (s, 1 H), 7,8 (d, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 7 (s, 1 H), 6,9 (m, 2 H), 6,8 (s, 1 H), 3,8 (2s, 6 H)

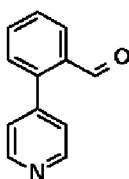
35

Intermediar 257

5 RMN^1H : (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,9 (s, 1 H), 8,09 (dd, 1 H), 7,5/7,4 (masiv, 5 H), 7,21 (dd, 1 H), 7,15 (dd, 1 H)
 RMN^{19}F : (300 MHz, CDCl_3) δ ppm -103,7

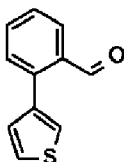
Intermediar 258

10



15

RMN^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 10 (s, 1 H), 8,73 (d, 2 H), 8,08 (dd, 1 H), 7,71 (dt, 1 H), 7,61 (dt, 1 H), 7,42 (dd, 1 H), 7,35 (d, 2 H)

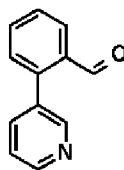
Intermediar 259

20

RMN^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 10,1 (d, 1 H), 8 (dd, 1 H), 7,62 (dt, 1 H), 7,48 (2*m, 2 H), 7,46 (dd, 1 H), 7,3 (dd, 1 H), 7,2 (dd, 1 H)

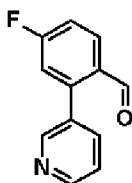
Intermediar 260

25



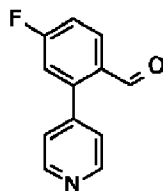
30

RMN^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,99 (s, 1 H), 8,71 (dd, 1 H), 8,67 (d, 1 H), 8,07 (dl, 1 H), 7,75 (dt, 1 H), 7,7 (tl, 1 H), 7,59 (tl, 1 H), 7,44 (dd, 1 H), 7,43 (dl, 1 H)

Intermediar 261

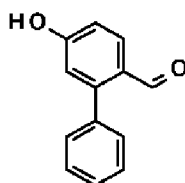
RMN¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,9 (d, 1 H), 8,74 (dd, 1 H), 8,69 (dd, 1 H), 8,12 (dd, 1 H), 7,74 (ddd, 1 H), 7,47 (ddd, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,15 (dd, 1 H)
RMN¹⁹F: (300 MHz, CDCl₃) δ ppm -102,6

5 **Intermediar 262**



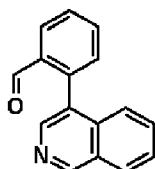
10 RMN¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,89 (s, 1 H), 8,75 (d, 2 H), 8,11 (dd, 1 H), 7,33 (d, 2 H), 7,27 (td, 1 H), 7,12 (dd, 1 H)

Intermediar 263



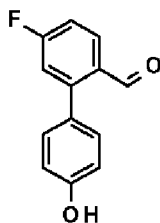
15 RMN¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,82 (s, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,45 (m, 3 H), 7,38 (m, 2 H), 6,94 (dd, 1 H), 6,85 (df, 1 H), 5,72 (sl, 1 H)

20 **Intermediar 264**



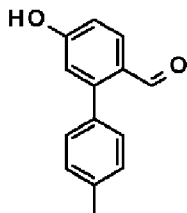
25 RMN¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,68 (s, 1 H), 9,35 (s, 1 H), 8,5 (s, 1 H), 8,15 (dd, 1 H), 8,1 (m, 1 H), 7,75 (dt, 1 H), 7,67 (2*m, 2 H), 7,65 (dt, 1 H), 7,51 (m, 1 H), 7,47 (dd, 1 H) GC-EI (70eV): [M]⁺, = 233,1

Intermediar 265



30 RMN¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,9 (sl, 1 H), 8,03 (dd, 1 H), 7,24 (d, 2 H), 7,12 (td, 1 H), 7,1 (dd, 1 H), 6,95 (d, 2 H), 5,3 (s, 1 H)
RMN¹⁹F: (300 MHz, CDCl₃) δ ppm -102,4

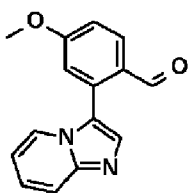
35

Intermediar 266

5 RMN¹H: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 10,65 (s, 1 H), 9,65 (s, 1 H), 7,8 (d, 1 H), 7,3 (s, 4 H), 6,9 (dd, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 2,35 (d, 3 H)

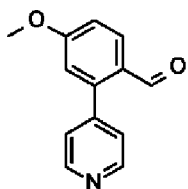
Intermediar 267

10

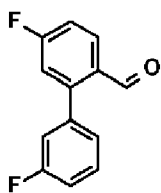


RMN¹H: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,8 (s, 1 H), 8,2 (d, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,7 (d, 1 H), 7,35 (t, 1 H), 7,25 (dd, 1 H), 7,2 (s, 1 H), 6,95 (t, 1 H), 3,9 (s, 3 H)

15 **Intermediar 268**



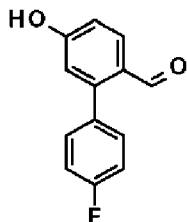
20 RMN¹H: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,75 (s, 1 H), 8,69 (d, 2 H), 7,97 (d, 1 H), 7,7 (dd, 1 H), 7,5 (d, 2 H), 7 (d, 1 H), 3,9 (s, 3 H)

Intermediar 269

25 RMN¹H: (300/400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,8 (s, 1 H), 8 (dd, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 7,5 (m, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,3 (dd, 1 H)
RMN¹⁹F: (300/400 MHz, dmso-d₆) δ ppm -103,1, -111,7

30

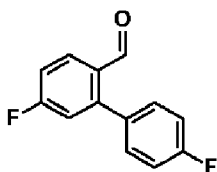
35

Intermediar 270

5 RMN^1H : (400 MHz, dms o -d $_6$) δ ppm 10,75 (sl, 1 H), 9,65 (s, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 7,45 (dd, 2 H), 7,3 (dd, 2 H), 6,93 (dd, 1 H), 6,75 (d, 1 H)

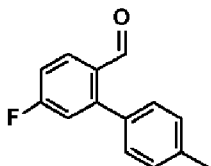
Intermediar 271

10

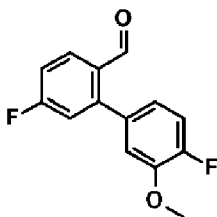


RMN^1H : (400 MHz, CDCl $_3$) δ ppm 9,88 (s, 1 H), 8,06 (dd, 1 H), 7,36 (dd, 2 H), 7,19 (m, 1 H), 7,19 (dd, 2 H), 7,11 (dd, 1 H)

15 **Intermediar 272**



20 RMN^1H : (400 MHz, CDCl $_3$) δ ppm 9,9 (s, 1 H), 8,05 (dd, 1 H), 7,28 (dd, 4 H), 7,16 (td, 1 H), 7,12 (dd, 1 H), 2,44 (s, 3 H)

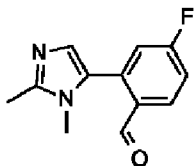
Intermediar 273

25 RMN^1H : (400 MHz, dms o -d $_6$) δ ppm 9,82 (s, 1 H), 8 (dd, 1 H), 7,48-7,3 (m, 2 H), 7,48-7,3 (m, 2 H), 7 (ddd, 1 H), 3,9 (s, 3 H)

RMN^{19}F : (400 MHz, dms o -d $_6$) δ ppm -104,4, -135,7

30

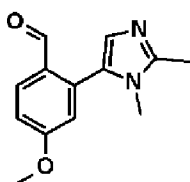
35

Intermediar 274

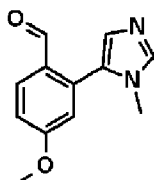
5 RMN^1H : (400 MHz, dms -d_6) δ ppm 9,8 (s, 1 H), 8,05 (dd, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,4 (d, 1 H), 6,9 (s, 1 H), 3,45 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H)
 RMN^{19}F : (400 MHz, dms -d_6) δ ppm -102,9

Intermediar 275

10



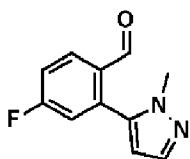
15 RMN^1H : (400 MHz, dms -d_6) δ ppm 9,7 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,15 (dd, 1 H), 7 (s, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 3,9 (s, 3 H), 3,4 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H)

Intermediar 276

20 RMN^1H : (300/400 MHz, dms -d_6) δ ppm 9,7 (s, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,8 (s, 1 H), 7,18 (dd, 1 H), 7,03 (d, 1 H), 7 (s, 1 H), 3,9 (s, 3 H), 3,54 (s, 3 H)

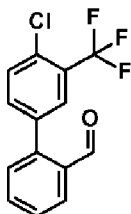
Intermediar 277

25



30 RMN^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,85 (s, 1 H), 8,15 (dd, 1 H), 7,6 (s, 1 H), 7,3 (m, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 3,75 (s, 3 H)
 RMN^{19}F : (400 MHz, CDCl_3) δ ppm -101,2

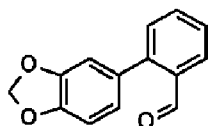
35

Intermediar 278

5 RMN^1H : (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 9,9 (s, 1 H), 7,98 (dd, 1 H), 7,9 (d, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 7,78 (td, 1 H), 7,77 (dd, 1 H), 7,67 (td, 1 H), 7,55 (dd, 1 H)
 DEI (70eV) : $[\text{M}]^+ = 284$

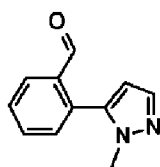
Intermediar 279

10



15

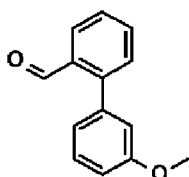
RMN^1H : (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 9,9 (s, 1 H), 7,9 (d, 1 H), 7,75 (m, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 7,5 (d, 1 H), 7,1 (s, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 6,85 (dd, 1 H), 6,1 (s, 2 H)

Intermediar 280

20 RMN^1H : (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 9,8 (s, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,8 (t, 1 H), 7,69 (t, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 6,41 (d, 1 H), 3,69 (s, 3 H)
 RMN^{13}C : (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 191, 138, 138, 136, 134, 133, 132, 130, 128, 109, 37

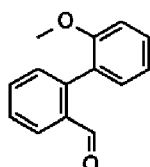
Intermediar 281

25



30

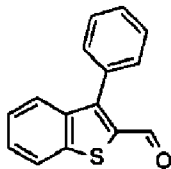
RMN^1H : (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 9,9 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,75 (t, 1 H), 7,59 (t, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,42 (t, 1 H), 7,05 (dd, 1 H), 7,01 (t, 1 H), 6,98 (dd, 1 H), 3,82 (s, 3 H)

Intermediar 282

RMN¹H: (400 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 9,66 (s, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,73 (t, 1 H), 7,54 (t, 1 H), 7,46 (t, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,31 (d, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 7,11 (t, 1 H), 3,69 (s, 3 H)

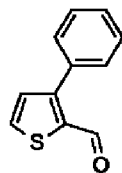
Intermediar 283

5



RMN¹H: (400 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 9,86 (s, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,7-7,55 (m, 1 H), 7,7-7,55 (m, 5 H), 7,52 (t, 1 H)

10

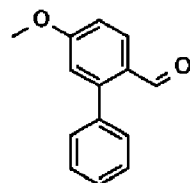
Intermediar 284

15

RMN¹H: (400 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 9,82 (d, 1 H), 8,17 (dd, 1 H), 7,62 (d, 2 H), 7,52 (m, 3 H), 7,43 (d, 1 H)

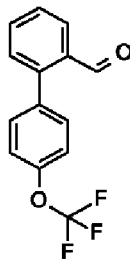
Intermediar 285

20



RMN¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,85 (s, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 7,5-7,37 (m, 5 H), 7 (dd, 1 H), 6,89 (df, 1 H), 3,9 (s, 3 H)

25

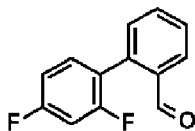
Intermediar 286

30

RMN¹H: (400 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 9,89 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,77 (t, 1 H), 7,62 (m, 3 H), 7,53 (d, 1 H), 7,49 (d, 2 H)

RMN¹⁹F: (400 MHz, dms^o-d₆) δ ppm -55,59

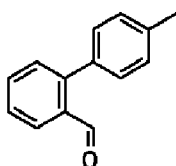
35

Intermediar 287

5 RMN¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,9 (d, 1 H), 8,04 (dd, 1 H), 7,68 (dt, 1 H), 7,56 (t, 1 H), 7,39 (d, 1H), 7,31 (dt, 1 H), 7,01 (dt, 1 H), 6,95 (dt, 1 H)
RMN¹⁹F: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm -109/-110

Intermediar 288

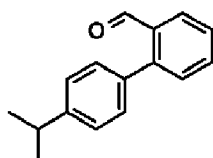
10



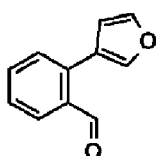
15 RMN¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10 (d, 1 H), 8,01 (dd, 1 H), 7,63 (dt, 1 H), 7,48 (t, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 7,29 (s, 4 H), 2,43 (s, 3 H)

Intermediar 289

15



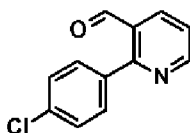
20 RMN¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10 (s, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 7,62 (t, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,32 (2*d, 4 H), 4,48 (t, 1 H), 2,99 (hept., 1 H), 1,31 (d, 6 H)

Intermediar 290

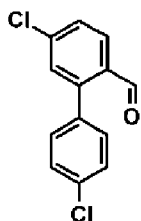
25 RMN¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,27 (d, 1 H), 7,99 (dd, 1 H), 7,61 (dt, 1 H), 7,55 (2*m, 2 H), 7,46 (2*m, 2 H), 6,59 (dd, 1 H)

Intermediar 291

30



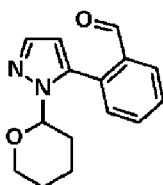
35 RMN¹H: (300 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 9,99 (s, 1 H), 8,86 (d, 1 H), 8,82 (df, 1 H), 7,79 (dd, 1 H), 7,6 (2*d, 4 H)

Intermediar 292

5 RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 9,85 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,65 (dd, 1 H), 7,6 (s, 1 H), 7,55 (d, 2 H), 7,5 (d, 2 H)

Intermediar 293

10



RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 9,7 (s, 1 H), 8 (dd, 1 H), 7,8 (td, 1 H), 7,7 (td, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,55 (dd, 1 H), 6,5 (d, 1 H), 5 (dd, 1 H), 3,8/3,25 (2m, 2 H), 2,25/1,8 (2m, 2 H), 1,9/1,5 (2m, 2 H), 1,4 (m, 2 H)

15

Procedeu F : Mod de operare generic a aminarii reductive pornind de la intermediarul 21 (Sinteza intermediarilor 22 până la 127).

20 Intr-un balon cu trei gâturi de 500 mL, la temperatura ambiantă și sub flux de argon, sunt introduși succesiv intermediarul 21 (14 g, 26,2 mmoli), DCM anhidru (280 mL), aldehydă (intermediari 213 până la 293) (39,3 mmoli, 1,5 eq) ca și MgSO₄ (14 g). După 1h de agitare se adaugă NaBH(OAc)₃ (8,32 g, 39,3 mmoli, 1,5 eq) în porții și amestecul de reacție este menținut la temperatura ambiantă timp de 16h. Reacția este monitorizată prin LC/MS. insolubilele sunt filtrate pe microfibră și sunt spălate cu DCM (100 mL). Filtratul este apoi spălat cu apă (1 x 200 mL), apoi cu o soluție saturată de NaCl (2 x 200 mL). Faza organică este uscată pe MgSO₄ și este concentrată la presiune redusă. Uleiul obținut este apoi purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (330g) pentru a conduce la intermediarii 22 până la 127.

25

30 **Exemplul 31 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic**

Exemplul 31 este obținut pornind de la intermediarul 21 conform procedurii D descris anterior.

35 RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 3,5-3,65 (2m, 2 H), 3,2 (m, 1 H), 3,05 (dd, 1 H), 2,95 (m, 2 H), 2,15 (m, 1 H), 1,95 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H), 1,65 (m, 2 H), 1,5 (m, 1 H), 1,4 (m, 1 H), 1,25 (m, 1 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 251,1154 (251,1160)

Analiză Elementară: C=42,65(43,20);H=7,23(7,65);N=11,24(11,20)

40 **Intermediar 22 : 3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-1-[(3-fluor-4-hidroxiifenil)metil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil**

Intermediarul 22 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 3-fluor-4-hidroxibenzaldehidă conform procedurii F descris anterior.

45 RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,0 (d, 1 H), 6,88 (d, 2 H), 3,95 (m, 2 H), 3,5/3,33 (2*d, 2 H), 3,4 (m, 2 H), 2,85/2,3 (2*m, 2 H), 2,8/2,45 (dd, 2 H), 2-1,6 (m, 4 H), 1,42/1,35 (2*s, 27 H), 1,4 (m, 2 H), 1,2 (t, 3 H), 0,9 (m, 2 H)

Exemplul 32 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[(3-fluor-4-hidroxifenil)metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 32 este obținut pornind de la intermediarul 22 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (300/400 MHz, D₂O) δ ppm 7,24 (dd, 1 H), 7,12 (dd, 1 H), 7,03 (t, 1 H), 4,32/4,12 (2*d, 2 H), 3,68/3,3 (2*m, 2 H), 3,45/3,07 (2*m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,22/1,78 (2*m, 2 H), 1,92/1,58 (2*m, 2 H), 1,58/1,46 (2*m, 2 H), 1,23/1,1 (2*m, 2 H)

RMN¹⁹F : (300/400 MHz, D₂O) δ ppm -135,8

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 375,1455 (375,1480)

Analiză Elementară : C=51,71(51,34);H=6,44(6,46);N=7,64(7,48)

Intermediar 23 : 3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-1-[(2,4-difluorfenil)metil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

Intermediarul 23 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2,4-difluorbenzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,44 (m, 1 H), 7,19 (m, 1 H), 7,07 (m, 1 H), 4 (m, 2 H), 3,57 (m, 2 H), 3-2,6/2,35 (m, 2 H), 3-2,6/2,52 (m, 2 H), 2,78 (m, 2 H), 2-1,6 (m, 2 H), 2-1,6 (m, 2 H), 1,39 (m, 27 H), 1,39 (m, 2 H), 1,2 (m, 3 H), 0,82 (m, 2 H)

Exemplul 33 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[(2,4-difluorfenil)metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 33 este obținut pornind de la intermediarul 23 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,51 (m, 1 H), 7,07 (m, 2 H), 4,37 (sl, 2 H), 3,69/3,33 (m, 2 H), 3,49/3,19 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,21/1,77 (m, 2 H), 1,95/1,49 (m, 2 H), 1,61 (m, 2 H), 1,28/1,14 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 377,1419 (377,1441)

Analiză Elementară : C=50,66(51,06);H=5,79(6,16);N=7,37(7,44)

Intermediar 24 : 3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-1-[(3,5-difluor-4-hidroxifenil)metil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

Intermediarul 24 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 3,5-difluor-4-hidroxibenzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (300 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 10,1 (sl, 1 H), 6,63 (d, 2 H), 4,1-3,8 (m, 2 H), 3,58-3,3 (m, 2 H), 3,58-3,3 (m, 2 H), 3-2,6/2,3 (2*m, 2 H), 3-2,6/2,49 (2*m, 2 H), 2-1,5 (m, 2 H), 2-1,5 (m, 2 H), 1,4 (m, 2 H), 1,4/1,37 (2*s, 27 H), 1,2 (t, 3 H), 1,1-0,8 (m, 2 H)

Exemplul 34 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[(3,5-difluor-4-hidroxifenil)metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 34 este obținut pornind de la intermediarul 24 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (300/400 MHz, D₂O) δ ppm 7,1 (m, 2 H), 4,33/4,12 (2*d, 2 H), 3,69/3,31 (2*dd, 2 H), 3,45/3,09 (2*dd, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,24/1,78 (2*m, 2 H), 1,93/1,6 (2*m, 2 H), 1,6/1,47 (2*m, 2 H), 1,25/1,13 (2*m, 2 H)

RMN¹⁹F : (300/400 MHz, D₂O) δ ppm -132

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 393,1388 (393,1390)

Analiză Elementară : C=48,74(48,98);H=5,90(5,91);N=7,10(7,14)

Intermediar 25 : 3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-1-[[4-(difluormetil)fenil]metil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

Intermediarul 25 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 4-(difluormetil)benzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.55-7.4 (dd, 4 H), 7 (t, 1 H), 4.1-3.85 (m, 2 H), 3.7-3.5 (dd, 2 H), 3.35 (m, 2 H), 3-2.25 (m, 4 H), 2-1.8 (m, 4 H), 1.4 (m, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.35 (s, 9 H), 1.2 (t, 3 H), 0.8 (m, 2 H).

5 **Exemplul 35 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[[4-(difluormetil)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic**

Exemplul 35 este obținut pornind de la intermediarul 25 conform procedurii D descris anterior.

10 RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,7-7,6 (d, 4 H), 6,85 (t, 1 H), 4,5/4,3 (m, 2 H), 3,8-3,65 (m, 1 H), 3,55-3,35 (m, 2 H), 3,15 (m, 1 H), 2,95 (m, 2 H), 2,25 (m, 1 H), 2-1,75 (m, 2 H), 1,65-1,5 (m, 3 H), 1,3-1,1 (m, 2 H)

RMN³¹P : (400 MHz, D₂O) δ ppm 26

RMN¹⁹F : (400 MHz, D₂O) δ ppm -110†

15 ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 391,1583 (391,1598)

Analiză Elementară : C=51,85(52,31);H=6,46(6,45);N=7,04(7,18)

20 **Intermediar 26 : 3-{4-[Bis(*ter*ț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[[4-hidroxi-3-(trifluormetil)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *ter*ț-butil**

Intermediarul 26 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 4-hidroxi-3-(trifluormetil)benzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

25 RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 10,45 (masiv, 1 H), 7,4 (sl, 1 H), 7,34 (dl, 1 H), 6,96 (d, 1 H), 4,1-3,85 (m, 2 H), 3,65-3,3 (m, 2 H), 3,65-3,3 (m, 2 H), 3-2,2 (m, 4 H), 2-1,6 (m, 4 H), 1,38 (m, 29 H), 1,2 (t, 3 H), 0,88 (m, 2 H)

Exemplul 36 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[[4-hidroxi-3-(trifluormetil)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

30 Exemplul 36 este obținut pornind de la intermediarul 26 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,68 (df, 1 H), 7,55 (dd, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 4,38/4,2 (2*d, 2 H), 3,7/3,3 (2*dd, 2 H), 3,45/3,09 (2*dd, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,23/1,77 (2*m, 2 H), 1,93/1,6 (2*m, 2 H), 1,6/1,47 (2*m, 2 H), 1,25/1,11 (2*m, 2 H)

35 ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 425,1453 (425,1453)

Analiză Elementară : C=48,19(48,12);H=5,16(5,70);N=6,72(6,60)

40 **Intermediar 27 : 3-{4-[Bis(*ter*ț-butoxicarbonil)amino]butil}-1-[(3-clor-5-fluor-4-hidroxifenil)metil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *ter*ț-butil**

Intermediarul 27 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 3-clor-5-fluor-4-hidroxibenzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

45 RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 10,26 (sl, 1 H), 7,12 (sl, 1 H), 7,07 (dl, 1 H), 4,06/3,98 (2quad, 2 H), 3,47 (AB, 2 H), 3,42 (m, 2 H), 3-2,26 (m, 4 H), 1,94 (m, 4 H), 1,41/1,37 (2s, 27 H), 1,4 (m, 2 H), 1,25/1,21 (2t, 3 H), 0,92 (m, 2 H)

RMN¹⁹F : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm -131,7

RMN³¹P : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm -43

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 693,308 (693,3083)

50 **Exemplul 37 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[(3-clor-5-fluor-4-hidroxifenil)metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic**

Exemplul 37 este obținut pornind de la intermediarul 27 conform procedurii D descris anterior.

55 RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,3 (m, 1 H), 7,21 (m, 1 H), 4,31/4,12 (2*d, 2 H), 3,69/3,3 (2*dd, 2 H), 3,45/3,09 (2*dd, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 2,24/1,77 (2*m, 2 H), 1,93/1,6 (2*m, 2 H), 1,6/1,47 (2*m, 2 H), 1,27/1,13 (2*m, 2 H)

RMN¹⁹F : (400 MHz, D₂O) δ ppm -131,6

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 409,1091 (409,1095)

Analiză Elementară : C=47,25(47,01);H=5,75(5,67);N=6,92(6,85)

Intermediar 28 : 3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilmetil)-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

5

Intermediarul 28 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2,3-dihidrobenzofuran-5-carbaldehidă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,13 (d, 1 H), 6,97 (dd, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 4,5 (t, 2 H), 4 (m, 2 H), 3,55-3,3 (m, 4 H), 3,15 (m, 2 H), 3-2,2 (m, 4 H), 1,91 (m, 4 H), 1,39 (m, 29 H), 1,2 (t, 3 H), 0,87 (m, 2 H)

10

EXEMPLE 38 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilmetil)-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

15

Exemplul 38 este obținut pornind de la intermediarul 28 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,34 (d, 1 H), 7,2 (dd, 1 H), 6,85 (d, 1 H), 4,59 (t, 2 H), 4,14/3,68 (dd, 2 H), 3,68/3,28 (m, 2 H), 3,47/3,06 (m, 2 H), 3,22 (t, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,22/1,76 (m, 2 H), 1,93/1,47 (m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,26/1,12 (m, 2 H)

20

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 383,1725 (383,1735)

Analiză Elementară : C=55,92(56,54);H=6,71(7,12);N=7,17(7,33)

Intermediar 29 : 3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-[(2-oxo-3H-1,3-benzoxazol-6-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

25

Intermediarul 29 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 3H-1,3-benzoxazol-carbaldehidă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 12,55 (s, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,05 (dd, 1 H), 7 (d, 1 H), 4 (m, 2 H), 3,65 (d, 1 H), 3,4 (d, 1 H), 3,35 (m, 2 H), 3,05-2,3 (m, 4 H), 2,05-1,8 (m, 4 H), 1,4 (m, 2 H), 1,4 (3s, 27 H), 1,25 (t, 3 H), 0,9-0,7 (m, 2 H)

30

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 682,3461 (682,3468)

EXEMPLE 39 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(2-oxo-3H-1,3-benzoxazol-6-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

35

Exemplul 39 este obținut pornind de la intermediarul 29 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,4 (s, 1 H), 7,3 (dd, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 4,45/4,25 (2dd, 2 H), 3,8-3,6 (m, 1 H), 3,45 (m, 1 H), 3,35 (m, 1 H), 3,1 (m, 1 H), 2,95 (m, 2 H), 2,25 (m, 2 H), 1,95 (m, 1 H), 1,65-1,4 (m, 3 H), 1,25/1,1 (2*m, 2 H)

40

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 398,1455 (398,1480)

Analiză Elementară : C=51,17(51,39);H=5,85(6,09);N=10,49(10,57)

Intermediar 30 : 3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-1-(1H-benzimidazol-5-ilmetil)-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

45

Intermediarul 30 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 1H-benzimidazol-5-carbaldehidă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 12,4 (sl, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,7-7,3 (m, 2 H), 7,14 (d, 1 H), 3,97 (m, 2 H), 3,72/3,54 (2*d, 2 H), 3,45-3,2 (m, 2 H), 2,97/2,33 (2*m, 2 H), 2,85/2,48 (2*m, 2 H), 2,02-1,85 (m, 2 H), 2,02-1,85 (m, 2 H), 1,39/1,34 (2*s, 27 H), 1,38 (m, 2 H), 1,2 (t, 3 H), 0,81 (m, 2 H)

50

Exemplul 40 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-(1H-benzimidazol-5-ilmetil)-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

55

Exemplul 40 este obținut pornind de la intermediarul 30 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,26 (s, 1 H), 7,77 (df, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 7,38 (dd, 1 H), 4,53/4,34 (2*d, 2 H), 3,73/3,36 (2*m, 2 H), 3,47/3,12 (2*m, 2 H), 2,88 (m, 2 H), 2,23/1,78 (2*m, 2 H), 1,91/1,55 (2*m, 2 H), 1,55/1,45 (2*m, 2 H), 1,18/1,04 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 381,1692 (381,1691)

5 Analiză Elementară : C=54,46(53,68);H=6,00(6,62);N=14,67(14,73)

Intermediar 31 : 3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-1-[(2-fluor-4-hidroxi-fenil)metil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

10 Intermediarul 31 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-fluor-4-metoxi-benzaldehidă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,25 (t, 1 H), 6,78 (2*m, 2 H), 4,1-3,9 (m, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,57/3,46 (2*d, 2 H), 3,36 (m, 2 H), 2,93/2,32 (2*m, 2 H), 2,81/2,47 (2*dd, 2 H), 2-1,8 (m, 2 H), 2-1,8 (m, 2 H), 1,42/1,36 (2*s, 27 H), 1,4 (m, 2 H), 1,2 (t, 3 H), 1-0,75 (m, 2 H)

15

Exemplul 41 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[(2-fluor-4-hidroxifenil)metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

20 Exemplul 41 este obținut pornind de la intermediarul 31 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,21 (t, 1 H), 6,63 (m, 1 H), 6,63 (m, 1 H), 4,19 (dd, 2 H), 3,58/3,19 (m, 2 H), 3,38/3,04 (dd, 2 H), 2,84 (m, 2 H), 2,1/1,65 (m, 2 H), 1,84/1,5 (m, 2 H), 1,5/1,38 (m, 2 H), 1,17/1,04 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 375,1486 (375,1485)

25 Analiză Elementară : C=51,05(51,34);H=5,28(6,46);N=7,76(7,48)

Intermediar 32 : 3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-[(6-oxo-1H-piridin-3-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

30 Intermediarul 32 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 6-hidroxinicotinaldehidă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 11,45 (s, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,21 (df, 1 H), 6,31 (d, 1 H), 4,1-3,9 (m, 2 H), 3,4 (m, 2 H), 3,32/3,19 (2*d, 2 H), 2,9/2,28 (2*m, 2 H), 2,8/2,44 (2*dd, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 1,42/1,38 (2*s, 27 H), 1,4 (m, 2 H), 1,21 (t, 3 H), 1,1-0,85 (m, 2 H)

35

Exemplul 42 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(6-oxo-1H-piridin-3-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

40 Exemplul 42 este obținut pornind de la intermediarul 32 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,74 (dd, 1 H), 7,7 (d, 1 H), 6,66 (d, 1 H), 4,17 (AB, 2 H), 3,69/3,31 (2m, 2 H), 3,45/3,09 (2m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,24/1,79 (2m, 2 H), 1,94/1,49 (2m, 2 H), 1,61 (cvint., 2 H), 1,29/1,14 (2m, 2 H)

RN³¹P : (300 MHz, D₂O) δ ppm 25,8

45 ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 358,1537 (358,1531)

Analiză Elementară : C=50,77(50,42);H=6,41(6,77);N=11,96(11,76)

Intermediar 33 : 3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-1-(1-benzofuran-5-ilmetil)-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

50

Intermediarul 33 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 5-formilbenzofuran conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,98 (df, 1 H), 7,55 (df, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 7,25 (dd, 1 H), 6,91 (df, 1 H), 4,1-3,9 (m, 2 H), 3,72/3,51 (2*d, 2 H), 3,4-3,2 (m, 2 H), 2,98/2,35 (2*dd, 2 H), 2,81/2,48 (2*dd, 2 H), 2-1,65 (m, 2 H), 2-1,65 (m, 2 H), 1,4/1,34 (2*s, 27 H), 1,39 (m, 2 H), 1,21 (t, 3 H), 1-0,7 (m, 2 H)

55

Exemplul 43 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-(1-benzofuran-5-ilmetil)-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 43 este obținut pornind de la intermediarul 33 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,79 (df, 1 H), 7,76 (df, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,31/4,5 (2*d, 2 H), 6,91 (df, 1 H), 3,72/3,33 (2*dd, 2 H), 3,49/3,11 (2*dd, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,23/1,77 (2*m, 2 H), 1,91/1,57 (2*m, 2 H), 1,57/1,45 (2*m, 2 H), 1,2/1,15 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 381,1577 (381,1579)

Analiză Elementară: C=56,67(56,84);H=6,52(6,62);N=7,42(7,36)

Intermediar 34 : 3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[(4-hidroxi-2-metilfenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

Intermediarul 34 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 4-metoxi-2-metilbenzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dmsd-d6) δ ppm 7,05 (d, 1 H), 6,75 (df, 1 H), 6,69 (dd, 1 H), 4,1-3,9 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,5/3,3 (2*d, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,9/2,41 (2*m, 2 H), 2,8/2,29 (2*m, 2 H), 2,3 (2*s, 3 H), 2,02-1,79 (masiv, 2 H), 2,02-1,79 (masiv, 2 H), 1,42/1,36 (2*s, 27 H), 1,32 (m, 2 H), 1,21 (t, 3 H), 0,68 (m, 2 H)

Exemplul 44 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[(4-hidroxi-2-metilfenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 44 este obținut pornind de la intermediarul 34 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,25 (d, 1 H), 6,81 (df, 1 H), 6,77 (dd, 1 H), 4,29/4,22 (2*d, 2 H), 3,69/3,32 (2*dd, 2 H), 3,49/3,18 (2*dd, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,19/1,75 (2*m, 2 H), 1,94/1,6 (2*m, 2 H), 1,6/1,5 (2*m, 2 H), 1,27/1,12 (2*m, 2 H) RMN³¹P: (400 MHz, D₂O) δ ppm 26

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 371,1739 (371,1735)

Analiză Elementară: C=54,81(55,13);H=6,88(7,35);N=7,52(7,56)

Intermediar 35 : 3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-1-[(2-clor-4-fluorfenil) metil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

Intermediarul 35 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-clor-4-fluorbenzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dmsd-d6) δ ppm 7,5 (dd, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,2 (dd, 1 H), 4,1-3,9 (quad., 2 H), 3,65-3,55 (d, 2 H), 3,4-3,3 (m, 2 H), 2,9-2,35 (m, 4 H), 1,9 (m, 4 H), 1,55-1,35 (m, 2 H), 1,4-1,35 (s, 27 H), 1,2 (t, 3 H), 0,85-0,75 (m, 2 H)

RMN³¹P: (400 MHz, dmsd-d6) δ ppm 45

RMN¹⁹F: (400 MHz, dmsd-d6) δ ppm -112

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 677,3146 (677,3133)

Exemplul 45 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[(2-clor-4-fluorfenil)metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 45 este obținut pornind de la intermediarul 35 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,56 (dd, 1 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,18 (td, 1 H), 4,43 (si, 2 H), 3,7/3,4 (m, 2 H), 3,5/3,26 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,22/1,78 (m, 2 H), 1,95/1,62 (m, 2 H), 1,62/1,5 (m, 2 H), 1,28/1,12 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 393,1149 (393,1146)

Analiză Elementară: C=49,40(48,93);H=5,31(5,90);N=7,17(7,13)

Intermediar 36 : 3-{4-[Bis(*terf*-butoxicarbonil)amino]butil}-1-[[2-(4-fluorfenil)fenil]metil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terf*-butil

Intermediarul 36 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-(4-fluorfenil)benzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,5-7,2 (m, 4 H), 7,5-7,2 (m, 4 H), 4,08-3,73 (m, 2 H), 3,52/3,3 (2*d, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,8-2,62/2,33 (2*m, 2 H), 2,8-2,62/2,2 (2*m, 2 H), 1,98-1,63 (m, 2 H), 1,98-1,63 (m, 2 H), 1,4/1,32 (2*s, 27 H), 1,38 (m, 2 H), 1,21/1,18 (2*t, 3 H), 0,9-0,6 (m, 2 H)

Exemplul 46 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[[2-(4-fluorfenil)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 46 este obținut pornind de la intermediarul 36 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,6 (d, 1 H), 7,52 (m, 2 H), 7,4 (d, 1 H), 7,35 (dd, 2 H), 7,24 (dd, 2 H), 4,41/4,29 (dd, 2 H), 3,39/3,1 (2*m, 2 H), 3,19/2,88 (2*m, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 2,09/1,65 (2*m, 2 H), 1,85/1,59 (2*m, 2 H), 1,59/1,35 (2*m, 2 H), 1,2-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 435,1850 (435,1848)

Analiză Elementară : C=60,73(60,82);H=5,96(6,50);N=6,73(6,45)

Intermediar 37 : 3-{4-[Bis(*terf*-butoxicarbonil)amino]butil}-1-[[2-(2-fluorfenil)fenil]metil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terf*-butil

Intermediarul 37 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-(2-fluorfenil)benzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,52 (d, 1 H), 7,45/7,42 (t, 2 H), 7,45 (m, 1 H), 7,35 (m, 3 H), 7,2 (d, 1 H), 3,91 (m, 2 H), 3,5-3,2 (m, 2 H), 3,5-3,2 (m, 2 H), 2,67/2,29 (m, 2 H), 2,67/2,13 (m, 2 H), 1,95-1,6 (m, 2 H), 1,95-1,6 (m, 2 H), 1,42 (s, 18 H), 1,38 (m, 2 H), 1,34 (s, 9 H), 1,17 (t, 3 H), 0,68 (m, 2 H)

Exemplul 47 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[[2-(2-fluorfenil)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 47 este obținut pornind de la intermediarul 37 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,66 (m, 1 H), 7,57 (m, 1 H), 7,57 (m, 1 H), 7,51 (m, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 7,28 (t, 1 H), 4,6-4 (masiv, 2 H), 3,7-2,7 (masiv, 2 H), 3,7-2,7 (masiv, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 2,14/1,69 (m, 2 H), 1,87/1,37 (m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,15/1,06 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 435,1855 (435,1848)

Analiză Elementară : C=60,87(60,82);H=6,12(6,50);N=6,42(6,45)

Intermediar 38 : 3-{4-[Bis(*terf*-butoxicarbonil)amino]butil}-1-[[2-(2,5-diclorfenil)fenil]metil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terf*-butil

Intermediarul 38 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-(2,5-diclorfenil)benzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,65-7,1 (m, 7 H), 4,05-3,85 (m, 2 H), 3,5-3,2 (m, 4 H), 2,8-2,3 (m, 4 H), 2,2-1,65 (m, 4 H), 1,5-1,3 (m, 2 H), 1,45 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,2 (t, 3 H), 0,8-0,5 (m, 2 H)

Exemplul 48 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[[2-(2,5-diclorfenil)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 48 este obținut pornind de la intermediarul 38 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,7-7,3 (m, 7 H), 4,45/4,21/4,02 (m, 2 H), 3,75/3,1 (2*m, 2 H), 3,75/3,1 (2*m, 2 H), 2,98 (m, 2 H), 2,2/1,65 (2*m, 2 H), 1,95/1,65 (2*m, 2 H), 1,65/1,15 (2*m, 2 H), 1,45/1,15 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 485,1184 (485,1163)

5 Analiză Elementară: C=54,33(54,44);H=4,99(5,61);N=5,86(5,77)

Intermediar 39: 3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-[[2-(3-fenilfenil)fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

10 Intermediarul 39 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 241 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,7 (d, 2 H), 7,65 (d, 1 H), 7,6 (s, 1 H), 7,55 (m, 2 H), 7,45 (m, 2 H), 7,4-7,3 (m, 5 H), 3,9 (m, 2 H), 3,6/3,4 (2*d, 2 H), 3,4-3,2 (m, 2 H), 2,85-2,65 (m, 2 H), 2,35 (m, 1 H), 2,2 (m, 1 H), 1,9 (m, 1 H), 1,85-1,6 (m, 3 H), 1,45-1,3 (m, 2 H), 1,4/1,3 (2*s, 27 H), 1,15 (t, 3 H), 0,65 (m, 2 H)

15

Exemplul 49: Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[[2-(3-fenilfenil)fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

20 Exemplul 49 este obținut pornind de la intermediarul 39 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,6-7,1 (m, 13 H), 4,25 (d, 1 H), 4,1 (d, 1 H), 3,4-3,2 (m, 1 H), 3,15-2,9 (m, 2 H), 2,75-2,55 (m, 3 H), 2,05 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H), 1,55 (m, 1 H), 1,4 (m, 2 H), 1,25 (m, 1 H), 0,9 (m, 2 H)

25 ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 493,2256 (493,2256)

Analiză Elementară: C=68,08(68,28);H=6,02(6,75);N=5,71(5,69)

Intermediar 40: 3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[(2-naftalen-2-ilfenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

30

Intermediarul 40 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 240 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,95 (d, 1 H), 7,95 (m, 2 H), 7,9 (s, 1 H), 7,55 (m, 4 H), 7,4 (m, 2 H), 7,3 (d, 1 H), 3,9 (m, 2 H), 3,65/3,45 (2*d, 2 H), 3,45-3,2 (m, 2 H), 3,3-2,6 (m, 2 H), 2,35 (dd, 1 H), 2,2 (m, 1 H), 1,9 (m, 1 H), 1,85-1,65 (m, 3 H), 1,8 (m, 2 H), 1,4/1,3 (2*s, 27 H), 1,15 (t, 3 H), 0,7 (m, 2 H)

35

Exemplul 50: Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[(2-naftalen-2-ilfenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

40

Exemplul 50 este obținut pornind de la intermediarul 40 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,9 (d, 1 H), 7,9/7,85 (2*m, 2 H), 7,7 (s, 1 H), 7,6-7,4 (m, 5 H), 7,3 (m, 2 H), 4,35/4,2 (2dd, 2 H), 3,4-3,2 (m, 1 H), 3,15-2,9 (m, 2 H), 2,8 (m, 2 H), 2,7 (dd, 1 H), 2 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H), 1,65-1,35 (m, 3 H), 1,25 (m, 1 H), 0,85 (m, 2 H)

45

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 467,2090 (467,2099)

Analiză Elementară: C=67,58(66,94);H=6,40(6,70);N=5,73(6,00)

Intermediar 41: 3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-1-[[2-(2,6-diclorfenil)fenil]metil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

50

Intermediarul 41 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 242 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (300 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,65-7,5 (m, 3 H), 7,5-7,3 (m, 3 H), 7,1 (d, 1 H), 4 (m, 2 H), 3,45 (m, 2 H), 3,25 (2*d, 2 H), 2,85-2,1 (m, 4 H), 2-1,75 (m, 4 H), 1,6-1,15 (m, 2 H), 1,45/1,4 (2*s, 27 H), 1,25 (t, 3 H), 0,95 (m, 2 H)

55

Exemplul 51 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[[2-(2,6-diclorfenil)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 51 este obținut pornind de la intermediarul 41 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,6 (d, 1 H), 7,5/7,2 (m, 3 H), 7,5-7,3 (m, 2 H), 7,12 (d, 1 H), 3,38/3,21 (2*d, 2 H), 2,82/2,38 (2*dd, 2 H), 2,65/2,22 (2*m, 2 H), 2,45 (t, 2 H), 1,85/1,71 (2*m, 2 H), 1,7/1,35 (2*m, 2 H), 1,32/0,8 (2*m, 2 H), 1,32/0,8 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 485,1169 (485,1163)

Analiză Elementară : C=54,71(54,44);H=5,14(5,61);N=5,81(5,77)

Intermediar 42 : 3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-metil-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

Intermediarul 42 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la formaldehidă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 3,98 (m, 2 H), 3,48 (m, 2 H), 2,75 (m, 2 H), 2,49/2,2 (2m, 2 H), 2,01 (s, 3 H), 1,92 (m, 4 H), 1,5 (m, 2 H), 1,45/1,4 (2s, 27 H), 1,25/1 (2m, 2 H), 1,2 (t, 3 H)

Exemplul 52 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 52 este obținut pornind de la intermediarul 42 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 3,7-3,5 (m, 2 H), 3,3 (t, 1 H), 3,2 (dd, 1 H), 3 (t, 2 H), 2,9 (s, 3 H), 2,3 (m, 1 H), 2 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H), 1,7 (m, 2 H), 1,5 (m, 1 H), 1,4/1,25 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 265,1300 (265,1317)

Analiză Elementară : C=45,59(45,45);H=7,97(8,01);N=10,61(10,60)

Intermediar 43 : 3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-(2-fenilet)-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

Intermediarul 43 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la fenilacetaldehidă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,3-7,15 (m, 5 H), 3,98 (m, 2 H), 3,45 (t, 2 H), 3,05-2,3 (m, 8 H), 2-1,8 (m, 4 H), 1,4 (m+2s, 29 H), 1,2 (t, 3 H), 1,18/0,9 (2m, 2 H)

Exemplul 53 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-(2-fenilet)-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 53 este obținut pornind de la intermediarul 43 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,4-7,25 (m, 5 H), 3,7/3,3 (2m, 2 H), 3,52 (m, 1 H), 3,45 (t, 2 H), 3,1 (m, 3 H), 2,95 (m, 2 H), 2,2/1,75 (2m, 2 H), 1,95 (m, 1 H), 1,62 (m, 2 H), 1,5-1,1 (m, 3 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 355,1777 (355,1786)

Analiză Elementară : C=57,63(57,62);H=7,36(7,68);N=7,90(7,90)

Intermediar 44 : 3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-pentil-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

Intermediarul 44 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 1-pentanal conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 3,98 (m, 2 H), 3,8 (m, 2 H), 3,49 (t, 2 H), 2,85 (m, 2 H), 2,49/2,25 (2m, 2 H), 1,9 (m, 4 H), 1,45/1,4 (2s, 27 H), 1,45 (m, 4 H), 1,25/1 (2m, 6 H), 1,2 (t, 3 H), 0,85 (t, 3 H)

Exemplul 54 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-pentil-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 54 este obținut pornind de la intermediarul 44 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 3,7-3,5 (m, 2 H), 3,3 (m, 1 H), 3,15/3 (2m, 5 H), 2,27 (m, 1 H), 2 (m, 1 H), 1,85-1,6 (m, 5 H), 1,5/1,41 (2m, 2 H), 1,3 (m, 5 H), 0,85 (t, 3 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 321,1923 (321,1943)

Analiză Elementară : C=52,77(52,49);H=8,93(9,12);N=9,00(8,74)

5

Intermediar 45 : 3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino-butil]-4-etoxi-1-(naftalen-1-ilmetil)-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

10 Intermediarul 45 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 1-naftaldehidă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8,29 (d, 1 H), 7,9/7,85 (2d, 2 H), 7,6-7,4 (m, 4 H), 3,95 (AB, 2 H), 4 (m, 2 H), 3,6 (m, 2 H), 3,2-2,8 (m, 4 H), 2,4/2 (2m, 2 H), 1,7 (m, 2 H), 1,4/1,3 (2s, 2 H), 1,22 (t, 3 H), 1,05/0,75 (2m, 2 H), 0,5/0,2 (2m, 2 H)

15 **Exemplul 55** : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-(naftalen-1-ilmetil)-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 55 este obținut pornind de la intermediarul 45 conform procedurii D descris anterior.

20 RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,9 (m, 3 H), 7,6-7,3 (m, 4 H), 4,55 (s, 2 H), 3,55/3,28 (2m, 2 H), 3,4/3,15 (2dd, 2 H), 2,75 (m, 2 H), 2/1,6 (2m, 2 H), 1,8 (m, 1 H), 1,5-1,25 (m, 3 H), 1/0,9 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 391,1778 (391,1786)

Analiză Elementară : C=61,34(61,53);H=6,58(6,97);N=7,01(7,18)

25

Intermediar 46 : 3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil-1-(ciclohexilmetil)-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

30 Intermediarul 46 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la ciclohexanal conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 4 (m, 2 H), 3,5 (t, 2 H), 2,8 (m, 2 H), 2,48/2,25 (2m, 2 H), 2,15 (dd, 2 H), 1,95 (m, 2 H), 1,68 (m, 1 H), 1,65/1,4/0,8 (3m, 10 H), 1,45 (m, 3 H), 1,45/1,4 (2s, 27 H), 1,2 (m, 2 H), 1,2 (t, 3 H), 1 (m, 1 H)

35 **Exemplul 56** : Acid 3-(4-aminobutil)-1-(ciclohexilmetil)-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 56 este obținut pornind de la intermediarul 46 conform procedurii D descris anterior.

40 RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 3,7/3,25 (2m, 2 H), 3,55/3,15 (2dd, 2 H), 3,1-2,9 (t+2dd, 4 H), 2,25 (m, 1 H), 2 (m, 1 H), 1,85-1,55 (m, 9 H), 1,52/1,41 (2m, 2 H), 1,3/1,1 (m, 4 H), 1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 347,2095 (347,2099)

Analiză Elementară : C=55,29(55,48);H=9,08(9,02);N=7,95(8,09)

45 **Intermediar 47** : 3-[4-Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil-4-etoxi-1-(naftalen-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

Intermediarul 47 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-naftaldehidă conform procedurii F descris anterior.

50 RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,9 (m, 3 H), 7,8 (s, 1 H), 7,5 (m, 3 H), 3,98 (m, 2 H), 3,8 (d, 1 H), 3,6 (m, 3 H), 3,35/3,2 (2m, 2 H), 3,1-2,75 (2m, 2 H), 2,4 (m, 1 H), 2,05-1,8 (m, 3 H), 1,4-0,7 (m, 4 H), 1,38 (3s, 27 H), 1,22 (t, 3 H)

55 **Exemplul 57** : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-(naftalen-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 57 este obținut pornind de la intermediarul 47 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,95-7,9 (m, 4 H), 7,6-7,5 (m, 3 H), 4,5;4,3 (d, 2*1H H), 3,65 (m, 1 H), 3,45-3,3 (m, 2 H), 3,15 (m, 1 H), 2,8 (m, 2 H), 2,25 (m, 1 H), 1,9-1,7 (m, 2 H), 1,55-1,4 (m, 3 H), 1,15-0,95 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 391,1778 (391,1786)

5 Analiză Elementară: C=61,31(61,53);H=6,56(6,97);N=7,15(7,18)

Intermediar 48 : 3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-1-[(4-clorfenil)metil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

10 Intermediarul 48 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 4-clorbenzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,4 (d, 2 H), 7,31 (d, 2 H), 3,98 (m, 2 H), 3,65-3,3 (m, 4 H), 3-2,3 (m, 4 H), 2-1,8 (m, 4 H), 1,4 (s+m, 29 H), 1,22 (2t, 3 H), 0,8 (m, 2 H)

15 **Exemplul 58** : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[(4-clorfenil)metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 58 este obținut pornind de la intermediarul 48 conform procedurii D descris anterior.

20 RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,5/7,45 (2d, 4 H), 4,41/4,21 (2d, 2 H), 3,7/3,33 (2m, 2 H), 3,45/3,1 (2dd, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,25/1,78 (2m, 2 H), 1,95/1,5 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,25/1,1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 375,1242 (375,1240)

Analiză Elementară: C=50,89(51,27);H=6,01(6,45);N=7,44(7,47)

25

Intermediar 49 : 3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[(4-fluorfenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

30 Intermediarul 49 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 4-fluorbenzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,35 (m, 2 H), 7,15 (t, 2 H), 4 (m, 2 H), 3,65-3,3 (m, 4 H), 3-2,3 (m, 4 H), 2-1,8 (m, 4 H), 1,4 (s+m, 29 H), 1,2 (2t, 3 H), 0,9/0,8 (2m, 2 H)

35 **Exemplul 59** : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[(4-fluorfenil)metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 59 este obținut pornind de la intermediarul 49 conform procedurii D descris anterior.

40 RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,5 (dd, 2 H), 7,2 (t, 2 H), 4,41/4,21 (2d, 2 H), 3,7/3,31 (2m, 2 H), 3,45/3,1 (2dd, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,25/1,78 (2m, 2 H), 1,95/1,5 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,25/1,1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 359,1532 (359,1535)

Analiză Elementară: C=53,65(53,63);H=6,20(6,75);N=7,83(7,82)

45 **Intermediar 50** : 3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-(furan-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

Intermediarul 50 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-furaldehydă conform procedurii F descris anterior.

50 RMN¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,41 (s, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 6,2 (s, 1 H), 4,09 (s, 2 H), 3,62/3,52 (AB, 2 H), 3,5 (m, 2 H), 3/2,65 (m, 2 H), 2,96/2,52 (m, 2 H), 2,7-1,8 (m, 4 H), 1,5/1,46 (m, 30 H), 1,3 (t, 3 H), 1,01 (m, 1 H)

RN¹P: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 46,14

55 **Exemplul 60** : Acid 3-(4-aminobutil)-1-(furan-2-ilmetil)-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 60 este obținut pornind de la intermediarul 50 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,6 (si, 1 H), 6,7 (tf, 1 H), 6,5 (tf, 1 H), 4,45/4,32 (2d, 2 H), 3,7/3,3 (2*m, 2 H), 3,52/3,12 (2*m, 2 H), 2,98 (m, 2 H), 2,25/1,8 (2*m, 2 H), 1,95/1,5 (2*m, 2 H), 1,62 (m, 2 H), 1,32/1,2 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 331,1422 (331,1422)

5 Analiză Elementară: C=50,48(50,91);H=6,48(7,02);N=8,37(8,48)

Intermediar 51 : 3-{4-[Bis(*terf*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-[[4-(trifluormetil)fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terf*-butil

10 Intermediarul 51 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 4-trifluormetilbenzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,71 (d, 2 H), 7,52 (d, 2 H), 4,03 (m, 2 H), 3,72/3,51 (2*d, 2 H), 3,35 (m, 2 H), 3-2,3 (m, 4 H), 1,98 (m, 4 H), 1,4 (s+m, 29 H), 1,2 (t, 3 H), 0,8 (m, 2 H)

15 **Exemplul 61** : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[[4-(trifluormetil)fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 61 este obținut pornind de la intermediarul 51 conform procedurii D descris anterior.

20 RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,8 (d, 2 H), 7,65 (d, 2 H), 4,5/4,3 (AB, 2 H), 3,7/3,45 (m, 2 H), 3,39/3,11 (m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,28/1,8 (m, 2 H), 1,95/1,49 (m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,2/1,1 (m, 2 H)

RMN¹⁹F: (400 MHz, D₂O) δ ppm -62,5

RMN³¹P: (400 MHz, D₂O) δ ppm 24

25 ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 409,1510 (409,1504)

Analiză Elementară: C=49,86(50,00);H=5,32(5,92);N=6,83(6,86)

Intermediar 52 : 3-{4-[Bis(*terf*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terf*-butil

30

Intermediarul 52 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 4-metoxibenzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,2 (d, 2 H), 6,9 (d, 2 H), 3,98 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,6/3,32 (2*d, 2 H), 3,4 (m, 2 H), 3-2,25 (m, 4 H), 1,9 (m, 4 H), 1,4 (s+m, 29 H), 1,2 (t, 3 H), 0,8 (m, 2 H)

35

Exemplul 62 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

40 Exemplul 62 este obținut pornind de la intermediarul 52 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,41 (d, 2 H), 7,02 (d, 2 H), centrat la 4,25 (AB, 2 H), 3,8 (s, 3 H), 3,7/3,3 (2m, 2 H), 3,45/3,08 (2dd, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,25/1,75 (2m, 2 H), 1,95/1,45 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,25/1,1 (2m, 2 H)

45 ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 371,1712 (371,1730)

Analiză Elementară: C=54,93(55,13);H=7,41(7,35);N=7,56(7,56)

Intermediar 53 : 3-{4-[Bis(*terf*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terf*-butil

50

Intermediarul 53 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 3-tiofenaldehydă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,49 (m, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,02 (m, 1 H), 3,95 (m, 2 H), 3,6/3,49 (AB, 2 H), 3,4 (m, 2 H), 3/2,8 (m, 2 H), 2,8/2,45 (m, 2 H), 1,9 (m, 4 H), 1,4 (m, 29 H), 1,2 (t, 3 H), 0,95/0,85 (m, 2 H)

55

RMN³¹P: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 47/45

Exemplul 63 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 63 este obținut pornind de la intermediarul 53 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,61 (d, 1 H), 7,54 (dd, 1 H), 7,2 (d, 1 H), 4,42/4,28 (2*d, 2 H), 3,71/3,32 (m, 2 H), 3,48/3,06 (m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,25/1,77 (m, 2 H), 1,93/1,46 (m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,26/1,13 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 347,1182 (347,1189)

Analiză Elementară : C=48,14(48,55);H=6,55(6,69);N=7,87(8,09);S=8,65(9,26)

Intermediar 54 : 3-{4-[Bis(*terf*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[(4-hidroxi-3-metoxifenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terf*-butil

Intermediarul 54 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehidă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8,8 (s, 1 H), 6,8 (df, 1 H), 6,7 (d, 1 H), 6,62 (dd, 1 H), 3,95 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,49/3,31 (2d, 2 H), 3,4 (m, 2 H), 3-2,2 (m, 4 H), 2-1,8 (m, 4 H), 1,4 (2s+m, 29 H), 1,2 (2t, 3 H), 1/0,85 (2m, 2 H)

Exemplul 64 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[(4-hidroxi-3-metoxifenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 64 este obținut pornind de la intermediarul 54 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,09 (m, 1 H), 6,94 (m, 2 H), 4,3/4,13 (2*d, 2 H), 3,7/3,3 (2*m, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 3,45/3,07 (2*m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,22/1,77 (2*m, 2 H), 1,92/1,6 (2*m, 2 H), 1,6/1,48 (2*m, 2 H), 1,23/1,11 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 387,1665 (387,1685)

Analiză Elementară : C=53,10(52,85);H=7,01(7,04);N=7,30(7,25)

Intermediar 55 : 3-{4-[Bis(*terf*-butoxicarbonil)amino]butil}-1-[(2-carboxifenil)metil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terf*-butil

Intermediarul 55 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-formilbenzoat de metil conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,65 (d, 1 H), 7,5 (t, 1 H), 7,38 (m, 2 H), 4,05/3,4 (2d, 2 H), 3,95 (m, 2 H), 3,8 (2s, 3 H), 3,3/3,2 (2m, 2 H), 3-2,35 (m, 4 H), 2 (m, 1 H), 1,8-1,6 (m, 3 H), 1,4/1,3 (2s+m, 29 H), 1,2 (2t, 3 H), 0,5/0,35 (2m, 2 H)

Exemplul 65 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[(2-carboxifenil)metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 55 este obținut pornind de la intermediarul 65 conform procedurii D descris anterior.

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 385,1504 (385,1523)

Analiză Elementară : C=53,42(53,12);H=6,25(6,56);N=7,40(7,29)

Intermediar 56 : 3-{4-[Bis(*terf*-butoxicarbonil)amino]butil}-1-[(3-clor-4-hidroxifenil)metil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terf*-butil

Intermediarul 56 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 3-clor-4-hidroxibenzaldehidă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 10,05 (m, 1 H), 7,22 (df, 1 H), 7,02 (dd, 1 H), 6,9 (d, 1 H), 3,98 (m, 2 H), 3,5/3,31 (2d, 2 H), 3,4 (m, 2 H), 3-2,25 (m, 4 H), 2-1,8 (m, 4 H), 1,4 (2s+m, 29 H), 1,2 (2t, 3 H), 1,1-0,8 (2m, 2 H)

Exemplul 66 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[(3-clor-4-hidroxifenil)metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 66 este obținut pornind de la intermediarul 56 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,42 (df, 1 H), 7,2 (dd, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 4,27/4,07 (2*d, 2 H), 3,62/3,22 (2*m, 2 H), 3,39/3 (2*m, 2 H), 2,85 (m, 2 H), 2,18/1,7 (2*m, 2 H), 1,85/1,52 (2*m, 2 H), 1,52/1,4 (2*m, 2 H), 1,18/1,05 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 391,1189 (391,1189)

Analiză Elementară : C=49,09(49,17);H=6,02(6,19);N=7,18(7,17)

Intermediar 57 : 3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[[4-hidroxi-3-(trifluormetoxi)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

Intermediarul 57 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 4-hidroxi-3-(trifluormetil)benzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dmsd-d₆) δ ppm 10,1 (m, 1 H), 7,15 (df, 1 H), 7,08 (dd, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 3,98 (m, 2 H), 3,5/3,4 (2d, 2 H), 3,4 (m, 2 H), 3-2,2 (m, 4 H), 2-1,8 (m, 4 H), 1,4 (2s+m, 29 H), 1,2 (2t, 3 H), 1,1-0,8 (2m, 2 H)

Exemplul 67 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[[4-hidroxi-3-(trifluormetoxi)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 67 este obținut pornind de la intermediarul 57 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,44 (df, 1 H), 7,33 (dd, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 4,38/4,13 (2*d, 2 H), 3,7/3,31 (2*dd, 2 H), 3,44/3,07 (2*dd, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,23/1,78 (2*m, 2 H), 1,94/1,59 (2*m, 2 H), 1,59/1,46 (2*m, 2 H), 1,21/1,1 (2*m, 2 H)

RMN¹⁹F : (400 MHz, D₂O) δ ppm -58,3

RMN³¹P : (400 MHz, D₂O) δ ppm 26

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 441,1403 (441,1402)

Analiză Elementară : C=46,46(46,37);H=4,98(5,49);N=6,42(6,36)

Intermediar 58 : 3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

Intermediarul 58 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehidă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dmsd-d₆) δ ppm 8,09 (s, 1 H), 6,8 (s, 2 H), 3,98 (m, 2 H), 3,49/3,21 (2d, 2 H), 3,35 (m, 2 H), 3-2,2 (m, 4 H), 2,15 (s, 6 H), 2-1,8 (m, 4 H), 1,4 (2s+m, 29 H), 1,2 (2t, 3 H), 0,95-0,82 (2m, 2 H)

Exemplul 68 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 68 este obținut pornind de la intermediarul 58 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,1 (s, 2 H), 4,25-4,1 (d, 2 H), 3,7-3,5 (m, 2 H), 3,25 (m, 1 H), 3,1 (m, 1 H), 2,95 (t, 2 H), 2,2 (s, 6 H), 2,2/1,75 (m, 2 H), 1,95 (m, 1 H), 1,6 (m, 2 H), 1,5 (m, 1 H), 1,3-1,1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 385,1889 (385,1892)

Analiză Elementară : C=55,50(56,24);H=7,07(7,60);N=7,16(7,29)

Intermediar 59 : 3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-(piridin-4-ilmetil)-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

Intermediarul 59 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 4-formilpiridină conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 8,5 (d, 2 H), 7,3 (d, 2 H), 4,1-3,9 (2m, 2 H), 3,65/3,52 (2x2d, 2 H), 3,45 (2m, 2 H), 2,95-2,3 (m, 4 H), 1,98 (m, 4 H), 1,5-1,35 (m+s, 29 H), 1,22 (2t, 3 H), 1,05 (m, 2 H)

5 **Exemplul 69 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-(piridin-4-ilmetil)-1,4-azafosfinan-3-carboxilic**

Exemplul 69 este obținut pornind de la intermediarul 59 conform procedurii D descris anterior.

10 RMN¹H : (400 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 8,5 (d, 2 H), 8,05 (m, 3 H), 7,3 (d, 2 H), 3,55 (AB, 2 H), 3,05/2,3 (2m, 2 H), 2,7 (m, 3 H), 2,5 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H), 1,65-1,15 (m, 7 H) ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 342,1577 (342,1582)
Analiză Elementară : C=52,56(52,78);H=6,70(7,09);N=12,22(12,31)

15 **Intermediar 60 : 3-{4-[Bis(*ter*ț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-(piridin-3-ilmetil)-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *ter*ț-butil**

Intermediarul 60 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 3-formilpiridină conform procedurii F descris anterior.

20 RMN¹H : (400 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 8,5 (d+s, 2 H), 7,7 (2dd, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 4,1-3,9 (2m, 2 H), 3,65/3,52 (2x2d, 2 H), 3,45 (2m, 2 H), 3-2,3 (m, 4 H), 1,9 (m, 4 H), 1,4 (m+s, 30 H), 1,22 (2t, 3 H), 0,82 (m, 1H)

25 **Exemplul 70 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-(piridin-3-ilmetil)-1,4-azafosfinan-3-carboxilic**

Exemplul 70 este obținut pornind de la intermediarul 60 conform procedurii D descris anterior.

30 RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,6 (s+d, 2 H), 8 (dd, 1 H), 7,52 (dd, 1 H), 4,4 (AB, 2 H), 3,7 (m, 1 H), 3,4 (m, 2 H), 3,18 (dd, 1 H), 2,9 (m, 2 H), 2,28/1,8 (2m, 2 H), 1,91 (m, 1 H), 1,6 (m, 2 H), 1,5 (m, 1 H), 1,21/1,1 (2m, 2 H)
ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 342,1568 (342,1582)
Analiză Elementară : C=52,32(52,78);H=6,66(7,09);N=12,32(12,31)

35 **Intermediar 61 : 3-{4-[Bis(*ter*ț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *ter*ț-butil**

Intermediarul 61 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-formilpiridină conform procedurii F descris anterior.

40 RMN¹H : (400 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 8,5 (df, 1 H), 7,75 (t, 1 H), 7,42/7,25 (2dd, 2 H), 4,1-3,9 (2m, 2 H), 3,71/3,6 (2AB, 2 H), 3,5-3,35 (m, 2 H), 3-2,3 (m, 4 H), 2,0-2,9 (m, 4 H), 1,45/1,35 (3s, 27 H), 1,4/1-0,8 (3m, 4 H), 1,22 (2t, 3 H)

45 **Exemplul 71 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,4-azafosfinan-3-carboxilic**

Exemplul 71 este obținut pornind de la intermediarul 61 conform procedurii D descris anterior.

50 RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,6 (dd, 1 H), 7,91 (t, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 7,45 (dd, 1 H), centrat la 4,41 (AB, 2 H), 3,75/3,4 (2m, 2 H), 3,55/3,3 (2dd, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,3/1,78 (2m, 2 H), 1,98 (m, 1 H), 1,65 (m, 2 H), 1,5 (m, 1 H), 1,3/1,2 (2m, 2 H)
ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 342,1592 (342,1582)
Analiză Elementară : C=52,72(52,78);H=6,92(7,09);N=12,25(12,31)

55 **Intermediar 63 : 3-{4-[Bis(*ter*ț-butoxicarbonil)amino]butil}-1-(2-ciclohexiletil)-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *ter*ț-butil**

Intermediarul 63 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-ciclohexilacetaldehidă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 3,98 (m, 2 H), 3,48 (t, 2 H), 2,8 (m, 2 H), 2,5-2,2 (m, 4 H), 2-0,8 (m, 19 H), 1,9 (m, 2 H), 1,45/1,4 (2s, 27 H), 1,2 (t, 3 H)

5 **Exemplul 73 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-(2-ciclohexilet)-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic**

Exemplul 73 este obținut pornind de la intermediarul 63 conform procedurii D descris anterior.

10 RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 3,7-3,5 (m, 2 H), 3,3 (m, 1 H), 3,15 (m, 3 H), 3 (t, 2 H), 2,22/1,8 (2m, 2 H), 2 (m, 1 H), 1,7-0,85 (m, 17 H), 1,65 (m, 1 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 361,2257 (361,2256)

Analiză Elementară : C=56,25(56,65);H=8,92(9,23);N=7,49(7,77)

15 **Intermediar 64 : 3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-[(4-fenilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil**

Intermediarul 64 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 4-fenilbenzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

20 RMN¹H : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,69 (2d, 4 H), 7,5-7,3 (m, 5 H), 4 (m, 2 H), 3,7/3,45 (2d, 2 H), 3,4 (m, 2 H), 3,05-2,3 (m, 4 H), 2,05-1,65 (m, 4 H), 1,4 (m+2s, 29 H), 1,22 (2t, 3 H), 1-0,7 (m, 2 H)

25 **Exemplul 74 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(4-fenilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic**

Exemplul 74 este obținut pornind de la intermediarul 64 conform procedurii D descris anterior.

30 RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,8 (d, 2 H), 7,7 (d, 2 H), 7,55 (d, 2 H), 7,5 (t, 2 H), 7,41 (t, 1 H), 4,45/4,28 (2d, 2 H), 3,75/3,35 (2m, 2 H), 3,5/3,15 (2dd, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,25/1,8 (2m, 2 H), 1,95/1,45 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,25/1,1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 417,1932 (417,1943)

Analiză Elementară : C=63,25(63,45);H=6,64(7,02);N=6,55(6,73)

35 **Intermediar 65 : 3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-[(3-fenoxifenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil**

Intermediarul 65 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 3-fenoxibenzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

40 RMN¹H : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,38 (2t, 3 H), 7,15 (t, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 7,05 (d, 2 H), 6,95 (si, 1 H), 6,9 (d, 1 H), 3,98 (m, 2 H), 3,6/3,45 (2d, 2 H), 3,4 (m, 2 H), 3-2,3 (m, 4 H), 2-1,6 (m, 6 H), 1,4 (2s, 27 H), 1,2 (2t, 3 H), 1-0,75 (m, 2 H)

45 **Exemplul 75 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(3-fenoxifenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic**

Exemplul 75 este obținut pornind de la intermediarul 65 conform procedurii D descris anterior.

50 RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,5-7,3 (2t, 3 H), 7,2-6,95 (m, 6 H), centrat la 4,2 (AB, 2 H), 3,65/3,25 (2m, 2 H), 3,4/3 (2dd, 2 H), 2,82 (m, 2 H), 2,19/1,7 (2m, 2 H), 1,88/1,4 (2m, 2 H), 1,52 (m, 2 H), 1,2-1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 433,1891 (433,1892)

Analiză Elementară : C=60,90(61,10);H=6,58(6,76);N=6,34(6,48)

55 **Intermediar 66 : 3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-(3-fenilpropanil)-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil**

Intermediarul 66 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 3-fenilpropanal conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,29 (t, 2 H), 7,15 (d+t, 3 H), 3,98 (m, 2 H), 3,49 (t, 2 H), 2,9-2,2 (m, 4 H), 2,59 (t, 2 H), 2,35 (m, 2 H), 2-1,6 (m, 7 H), 1,5 (m, 1 H), 1,4 (2s, 27 H), 1,25/1 (2m, 2 H), 1,2 (2t, 3 H)

5 **Exemplul 76 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-(3-fenilpropil)-1,4-azafosfinan-3-carboxilic**

Exemplul 76 este obținut pornind de la intermediarul 66 conform procedurii D descris anterior.

10 RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,38 (t, 2 H), 7,27 (m, 3 H), 3,62/3,28 (2m, 2 H), 3,52 (dd, 1 H), 3,11 (m, 3 H), 3 (td, 2 H), 2,7 (t, 2 H), 2,25/1,75 (2m, 2 H), 2,09 (m, 2 H), 1,95/1,5 (2m, 2 H), 1,65 (m, 2 H), 1,38/1,22 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 369,195 (369,1943)

Analiză Elementară: C=58,46(58,68);H=7,45(7,93);N=7,54(7,60)

15

Intermediar 68 : 3-14-[Bis(*ter*-butoxicarbonil)amino]butil]-4-etoxi-4-oxo-1-[(4-fenoxifenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *ter*-butil

20 Intermediarul 68 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 4-fenoxibenzaldehidă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,4 (t, 2 H), 7,3 (d, 2 H), 7,12 (t, 1 H), 6,98 (2d, 4 H), 3,99 (m, 2 H), 3,6/3,4 (2d, 2 H), 3,38 (m, 2 H), 3-2,25 (m, 4 H), 2-1,65 (m, 6 H), 1,4 (2s, 27 H), 1,2 (2t, 3 H), 1-0,75 (m, 2 H)

25 **Exemplul 78 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(4-fenoxifenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic**

Exemplul 78 este obținut pornind de la intermediarul 68 conform procedurii D descris anterior.

30 RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,44 (d, 2 H), 7,41 (t, 2 H), 7,21 (t, 1 H), 7,08 (d, 2 H), 7,08 (d, 2 H), 4,38/4,21 (2d, 1+1 H), 3,7/3,31 (m+m, 1+1 H), 3,5/3,1 (2d, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 2,23/1,77 (m+m, 1+1 H), 1,93/1,48 (m+m, 1+1 H), 1,6 (cvint, 2 H), 1,24/1,13 (m+m, 1+1 H) RMN¹³C: (400 MHz, D₂O) δ ppm 177,6, 158,2, 155,7, 132,1, 130, 124,3, 124,1, 119,3, 118,7, 59,4, 51,6, 50,9, 38,8, 27, 26,6, 24,8, 20

35 RMN³¹P: (400 MHz, D₂O) δ ppm 25

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 433,1884 (433,1892)

Analiză Elementară: C=60,77(61,10);H=6,27(6,76);N=6,42(6,48)

40 **Exemplul 79 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-(2-fenilmetoxietil)-1,4-azafosfinan-3-carboxilic**

Exemplul 79 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la benziloxiacetaldehidă conform procedurilor F și D descrise anterior.

45 RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,42 (m, 5 H), 4,63 (d, 1 H), 4,55 (d, 1 H), 3,82 (t, 2 H), 3,61 (dd, 1 H), 3,5 (m, 1 H), 3,33 (m, 2 H), 3,26 (m, 1 H), 3,16 (dd, 1 H), 2,92 (t, 2 H), 2,24 (m, 1 H), 1,94 (m, 1 H), 1,71 (m, 1 H), 1,61 (cvint, 2 H), 1,48 (m, 1 H), 1,21 (m, 2 H) RMN³¹P: (400 MHz, D₂O) δ ppm 25,6

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 385,1883 (385,1892)

50 **Exemplul 80 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-(2-hidroxietyl)-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic**

Exemplul 80 este obținut pornind de la Exemplul 79 conform procedurii E descris anterior.

55 RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 3,9 (m, 2 H), 3,72 (dd, 1 H), 3,62 (dd, 1 H), 3,32 (m, 1 H), 3,29 (t, 2 H), 3,25 (dd, 1 H), 2,99 (m, 2 H), 2,29 (m, 1 H), 1,99 (m, 1 H), 1,79 (m, 1 H), 1,67 (cvint, 2 H), 1,52 (m, 1 H), 1,41 (m, 1 H), 1,29 (m, 1 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 295,1424 (295,1422)

Analiză Elementară: C=44,08(44,90);H=7,66(7,88);N=9,23(9,52)

Intermediar 69 : 3-{4-[Bis(*ter*ț-butoxicarbonil)amino]butil}-1-[(3-clorfenil)metil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *ter*ț-butil

Intermediarul 69 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 3-clorbenzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,4-7,2 (m, 4 H), 3,99 (m, 2 H), 3,62/3,43 (AB, 1+1 H), 3,38 (m, 2 H), 2,92/2,36 (m)+(m, 1+1 H), 2,73/2,47 (m)+(m, 1+1 H), 1,96 (m, 2 H), 1,89 (m, 2 H), 1,41 (m, 2 H), 1,37/1,33 (2*(s, 27 H), 1,2 (t, 3 H), 0,81 (m, 2 H)
RMN¹³C : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 127-130, 152,3, 60,9, 60,6, 54,9, 51,6, 45,6, 28,9, 28,9, 27,6, 24,7, 20,6, 133,2, 81,8/81,1

Exemplul 81 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[(3-clorfenil)metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 81 este obținut pornind de la intermediarul 69 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,52-7,35 (m, 4 H), centrat la 4,32 (AB, 2 H), 3,7/3,32 (2m, 2 H), 3,5/3,12 (2dd, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 2,25/1,8 (2m, 2 H), 1,95/1,48 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,25/1,11 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 375,1256 (375,1240)

Analiză Elementară : C=51,26(51,27);H=6,32(6,45);N=7,43(7,47)

Intermediar 70 : 3-{4-[Bis(*ter*ț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[(3-hidroxifenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *ter*ț-butil

Intermediarul 70 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 3-hidroxibenzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 9,25 (s, 1 H), 7,1 (t, 1 H), 6,7-6,55 (m, 3 H), 3,98 (m, 2 H), 3,52/3,4 (2d, 2 H), 3,4 (m, 2 H), 3-2,2 (m, 4 H), 2-1,65 (m, 6 H), 1,4 (2s, 27 H), 1,2 (2t, 3 H), 0,95/0,82 (2m, 2 H)

Exemplul 82 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[(3-hidroxifenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 82 este obținut pornind de la intermediarul 70 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,38 (t, 1 H), 7-6,9 (m, 3 H), centrat la 4,18 (AB, 2 H), 3,7/3,32 (2m, 2 H), 3,45/3,1 (2dd, 2 H), 2,91 (m, 2 H), 2,25/1,8 (2m, 2 H), 1,92/1,48 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,25/1,1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 357,1573 (357,1579)

Analiză Elementară : C=53,22(53,93);H=6,98(7,07);N=7,72(7,86)

Intermediar 71 : 3-{4-[Bis(*ter*ț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[(4-hidroxifenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *ter*ț-butil

Intermediarul 71 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 4-hidroxibenzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 9,25 (s, 1 H), 7,05 (d, 2 H), 6,7 (d, 2 H), 3,98 (m, 2 H), 3,49/3,3 (2d, 2 H), 3,4 (m, 2 H), 3-2,2 (m, 4 H), 2-1,8 (m, 4 H), 1,4 (2s+m, 29 H), 1,2 (2t, 3 H), 0,95/0,82 (2m, 2 H)

Exemplul 83 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[(4-hidroxifenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 83 este obținut pornind de la intermediarul 71 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,38 (d, 2 H), 6,95 (d, 2 H), centrat la 4,25 (AB, 2 H), 3,7/3,3 (2m, 2 H), 3,48/3,05 (2dd, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,21/1,75 (2m, 2 H), 1,95/1,5 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,25/1,11 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 357,1572 (357,1579)

Analiză Elementară : C=53,24(53,93);H=6,89(7,07);N=7,57(7,86)

5 **Intermediar 72 : 3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-1-(furan-3-ilmetil)-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil**

Intermediarul 72 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 3-furaldehidă conform procedurii F descris anterior.

10 RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,61/7,55 (2sl, 2 H), 6,39 (si, 1 H), 3,98 (m, 2 H), 3,49/3,33 (2d, 2 H), 3,45 (m, 2 H), 3-2,2 (m, 4 H), 2-1,8 (m, 4 H), 1,4 (2s+m, 29 H), 1,2 (2t, 3 H), 1,05/0,9 (2m, 2 H)

15 **Exemplul 84 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-(furan-3-ilmetil)-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic**

Exemplul 84 este obținut pornind de la intermediarul 72 conform procedurii D descris anterior.

20 RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,71 (si, 1 H), 7,59 (si, 1 H), 6,58 (si, 1 H), centrat la 4,22 (AB, 2 H), 3,7/3,35 (2m, 2 H), 3,55/3,08 (2dd, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,25/1,8 (2m, 2 H), 1,95/1,5 (2m, 2 H), 1,62 (m, 2 H), 1,31/1,18 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 331,1431 (331,1422)

Analiză Elementară : C=50,45(50,91);H=6,72(7,02);N=8,39(8,48)

25 **Intermediar 73 : 3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[(2-hidroxiifenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil**

Intermediarul 73 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-hidroxibenzaldehidă conform procedurii F descris anterior.

30 RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 9,45 (s, 1 H), 7,1 (d+t, 2 H), 6,78 (d+t, 2 H), 4 (m, 2 H), 3,62/3,52 (2d, 2 H), 3,4 (m, 2 H), 3-2,3 (m, 4 H), 2-1,8 (m, 4 H), 1,42/1,38 (m+2s, 29 H), 1,21 (2t, 3 H), 0,98/0,85 (2m, 2 H)

35 **Exemplul 85 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[(2-hidroxiifenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic**

Exemplul 85 este obținut pornind de la intermediarul 73 conform procedurii D descris anterior.

40 RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,39 (t, 1 H), 7,3 (d, 1 H), 6,95 (d+t, 2 H), 4,28 (AB, 2 H), 3,65/3,28 (2m, 2 H), 3,52/3,2 (2dd, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,2/1,72 (2m, 2 H), 1,98/1,5 (2m, 2 H), 1,62 (m, 2 H), 1,3/1,18 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 357,1591 (357,1579)

Analiză Elementară : C=53,22(53,93);H=6,97(7,07);N=7,71(7,86)

45 **Intermediar 74 : 3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[(2-(4-hidroxiifenil)fenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil**

Intermediarul 74 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-(4-hidroxiifenil)benzaldehidă conform procedurii F descris anterior.

50 RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 9,45 (s, 1 H), 7,45 (dd, 1 H), 7,3 (td, 2 H), 7,16 (dd, 1 H), 7,13 (d, 2 H), 6,81 (d, 2 H), 3,93 (quad., 2 H), 3,54/3,36 (d, 2 H), 3,28 (t, 2 H), 2,85-2,15 (m, 2 H), 2,85-2,15 (m, 2 H), 1,84 (m, 2 H), 1,84 (m, 2 H), 1,47-1,3 (s, 27 H), 1,47-1,3 (s, 2 H), 1,17 (t, 3 H), 0,7 (m, 2 H)

RMN³¹P : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 45,3

55 **Exemplul 86 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[(2-(4-hidroxiifenil)fenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic**

Exemplul 86 este obținut pornind de la intermediarul 74 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,56 (dd, 1 H), 7,55-7,45 (2td, 2 H), 7,37 (dd, 1 H), 7,25 (d, 2 H), 7 (d, 2 H), 4,36 (dd, 2 H), 3,35/3,1 (2m, 2 H), 3,2/2,85 (2m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,05/1,65 (2m, 2 H), 1,85/1,35 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,2-0,95 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 433,1893 (433,1892)

5 Analiză Elementară: C=61,11(61,10);H=6,10(6,76);N=6,68(6,48)

Intermediar 75 : 3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-[(3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

10 Intermediarul 75 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 3-fenil-1H-pirazol-4-carboxaldehidă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 13-12,5 (m, 1 H), 7,9-7,3 (m, 6 H), 4,05-3,9 (m, 2 H), 3,45 (dd, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 3,1-2,2 (m, 6 H), 2-1,7 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,2 (m, 2 H), 1,2 (t, 3 H), 1-0,7 (m, 2 H)

15 ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 691,3829 (691,3835)

Exemplul 87 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

20 Exemplul 87 este obținut pornind de la intermediarul 75 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,95 (si, 1 H), 7,6-7,5 (m, 5 H), 4,45 (dd, 2 H), 3,55/3,15 (2m, 2 H), 3,05/2,7 (2m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,2/1,7 (m, 2 H), 1,8/1,25 (2m, 2 H), 1,5 (m, 2 H), 0,95/0,7 (2m, 2 H)

25 ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 407,1865 (407,1848)

Analiză Elementară: C=55,99(56,15);H=6,40(6,70);N=13,79(13,79)

Intermediar 76 : 3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[[2-(4-metoxifenil)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

30

Intermediarul 76 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-(4-metoxifenil)benzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,47 (d, 1 H), 7,32 (m, 2 H), 7,27 (d, 2 H), 7,19 (d, 1 H), 7 (d, 2 H), 3,93 (m, 2 H), 3,8 (s, 3 H), 3,54/3,37 (2*d, 2 H), 3,32 (m, 2 H), 2,74/2,22 (m, 2 H), 2,74/2,33 (m, 2 H), 1,95-1,75 (m, 2 H), 1,95-1,75 (m, 2 H), 1,41 (s, 18 H), 1,37 (m, 2 H), 1,34 (s, 9 H), 1,18 (t, 3 H), 0,7 (m, 2 H)

35

Exemplul 88 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[[2-(4-metoxifenil)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

40

Exemplul 88 este obținut pornind de la intermediarul 76 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,59 (dd, 1 H), 7,51 (m, 2 H), 7,38 (dd, 1 H), 7,31 (d, 2 H), 7,1 (d, 2 H), 4,44/4,29 (2*d, 2 H), 3,36 (s, 3 H), 3,19/2,94 (m, 2 H), 3,19/2,84 (m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,08/1,65 (m, 2 H), 1,85/1,35 (m, 2 H), 1,58 (m, 2 H), 1,13/1,05 (m, 2 H)

45

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 447,2046 (447,2048)

Analiză Elementară: C=62,04(61,87);H=6,38(7,00);N=6,05(6,27)

Intermediar 77 : 3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-[(4-fenil-1H-pirazol-3-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

50

Intermediarul 77 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 4-fenil-1H-pirazol-3-carboxaldehidă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 13-12,5 (m, 1 H), 8 (m, 1 H), 7,62 (d, 2 H), 7,35 (t, 2 H), 7,2 (t, 1 H), 4,1-3,9 (m, 2 H), 3,8-3,35 (m, 2 H), 3,25 (m, 2 H), 3,15-2,3 (m, 4 H), 2,1-1,9 (m, 2 H), 1,8 (m, 2 H), 1,4-1,2 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,2 (t, 3 H), 0,7 (m, 2 H)

55

Exemplul 89 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(4-fenil-1H-pirazol-3-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 89 este obținut pornind de la intermediarul 77 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,9 (s, 1 H), 7,55-7,35 (m, 5 H), 4,65-4,4 (dd, 2 H), 3,55/3,15 (2m, 2 H), 3,15/2,9 (2m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,15/1,65 (2m, 2 H), 1,8/1,25 (m, 2 H), 1,5 (m, 2 H), 0,95/0,75 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 407,1844 (407,1848)

Analiză Elementară : C=56,58(56,15);H=6,24(6,70);N=13,79(13,79)

Intermediar 78 : 3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-[(5-fenil-1,3-oxazol-4-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

Intermediarul 78 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 5-fenil-1,3-oxazol-4-carboxaldehidă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (300 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8,29 (s, 1 H), 7,78 (m, 2 H), 7,5 (m, 2 H), 7,4 (m, 1 H), 4 (m, 2 H), 3,68 (dd, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 3,05/2,5 (2m, 2 H), 2,95/2,65 (2m, 2 H), 2,05-1,7 (m, 4 H), 1,45 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,25 (m, 2 H), 1,25 (t, 3 H), 0,9 (m, 2 H)

Exemplul 90 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(5-fenil-1,3-oxazol-4-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 90 este obținut pornind de la intermediarul 78 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,28 (s, 1 H), 7,68 (d, 2 H), 7,6-7,5 (m, 3 H), 4,55 (dd, 2 H), 3,65/3,3 (2m, 2 H), 3,4/3,1 (2dd, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,2/1,71 (2m, 2 H), 1,9/1,35 (2m, 2 H), 1,55 (m, 2 H), 1,05/0,95 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 408,1689 (408,1688)

Analiză Elementară : C=55,52(56,02);H=6,16(6,43);N=10,20(10,31)

Intermediar 79 : 3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[[2-(1,2-oxazol-5-il)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

Intermediarul 79 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 218 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (300 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8,6 (d, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 7,55-7,4 (m, 3 H), 6,75 (d, 1 H), 4 (m, 2 H), 3,85/3,5 (dd, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,95/2,4 (2m, 2 H), 2,8/2,55 (2m, 2 H), 2,1-1,6 (2m, 4 H), 1,45 (s, 18 H), 1,35 (m, 2 H), 1,35 (s, 9 H), 1,22 (t, 3 H), 0,9-0,5 (m, 2 H)

Exemplul 91 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[[2-(1,2-oxazol-5-il)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 91 este obținut pornind de la intermediarul 79 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,55 (d, 1 H), 7,85 (m, 1 H), 7,65-7,55 (m, 3 H), 6,85 (d, 1 H), 4,7/4,4 (dd, 2 H), 3,85/3,2 (2m, 2 H), 3,5/3,2 (2dd, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,3/1,8 (2m, 2 H), 1,9/1,45 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,2/1,05 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 408,1685 (408,1688)

Analiză Elementară : C=55,14(56,02);H=5,95(6,43);N=10,14(10,31)

Intermediar 80 : 3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-[(2-pirazol-1-il)fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

Intermediarul 80 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-(1H-pirazol-1-il)-benzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8,04 (d, 1 H), 7,7 (d, 1 H), 7,55-7,35 (m, 4 H), 6,5 (m, 1 H), 3,95 (m, 2 H), 3,65/3,35 (dd, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,8-2,6 (2m, 2 H), 2,4-2,15 (2m, 2 H), 2-1,65 (m, 4 H), 1,5-1,3 (m, 2 H), 1,41 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,19 (t, 3 H), 0,7 (m, 2 H)

Exemplul 92 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(2-pirazol-1-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 92 este obținut pornind de la intermediarul 80 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,05 (d, 1 H), 7,9 (d, 1 H), 7,7-7,45 (m, 4 H), 6,6 (t, 1 H), 4,25 (dd, 2 H), 3,5/3,1 (2dd, 2 H), 3,35/3,15 (2m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,3/1,8 (2m, 2 H), 1,9/1,5 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,3/1,1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 407,1869 (407,1848)

Analiză Elementară : C=56,00(56,15);H=6,16(6,70);N=13,77(13,79)

Intermediar 81 : 3-[4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil]-4-etoxi-1-[[2-fluor-6-(4-metoxifenil)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

Intermediarul 81 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-fluor-6-(4-metoxifenil)benzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,4 (d, 2 H), 7,4 (dd, 1 H), 7,18 (t, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 7 (d, 2 H), 3,92 (m, 2 H), 3,8 (s, 3 H), 3,46 (s, 2 H), 3,22 (m, 2 H), 2,7/2,38 (dd, 2 H), 2,65/2,25 (2*m, 2 H), 2-1,6 (m, 4 H), 1,4 (s, 18 H), 1,34 (s, 9 H), 1,25 (m, 2 H), 1,18 (t, 3 H), 0,63/0,5 (2*m, 2 H)

Exemplul 93 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[[2-fluor-6-(4-metoxifenil)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 93 este obținut pornind de la intermediarul 81 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,54 (m, 1 H), 7,3 (d, 2 H), 7,28 (m, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 7,11 (d, 2 H), 4,42 (dd, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,46/3,09 (m, 2 H), 3,2/2,9 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,11/1,67 (m, 2 H), 1,87/1,37 (m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,11 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 465,1955 (465,1954)

Analiză Elementară : C=59,31(59,48);H=5,75(6,51);N=6,10(6,03)

Intermediar 82 : 3-[4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil]-4-etoxi-1-[[2-(1-metilpirazol-4-il)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

Intermediarul 82 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 235 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,9 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,4-7,35 (m, 2 H), 7,3-7,2 (m, 2 H), 4 (m, 2 H), 3,9 (s, 3 H), 3,61/3,4 (dd, 2 H), 3,3-3,15 (m, 2 H), 2,9/2,35 (2m, 2 H), 2,8/2,45 (2dd, 2 H), 2,05-1,9 (m, 2 H), 1,8 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,25 (m, 2 H), 1,2 (t, 3 H), 0,65 (m, 2 H)

Exemplul 94 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[[2-(1-metilpirazol-4-il)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 94 este obținut pornind de la intermediarul 82 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,75 (s, 1 H), 7,6 (s, 1 H), 7,55-7,35 (m, 4 H), 4,4 (dd, 2 H), 3,9 (s, 3 H), 3,6-3,1 (m, 3 H), 3-2,8 (m, 3 H), 2,05/1,7 (m, 2 H), 1,85/1,35 (m, 2 H), 1,55 (m, 2 H), 1,1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 421,2016 (421,2004)

Analiză Elementară : C=56,61(57,13);H=6,36(6,95);N=13,08(13,33)

Intermediar 83 : 3-[4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil]-4-etoxi-4-oxo-1-[(2-pirimidin-5-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

Intermediarul 83 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 236 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 9,2 (s, 1 H), 8,86 (s, 2 H), 7,5-7,3 (m, 4 H), 3,93 (m, 2 H), 3,46 (dd, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,78-2,6 (2m, 2 H), 2,4 (dd, 1 H), 2,2 (m, 1 H), 2-1,75 (m, 2 H), 1,65 (m, 2 H), 1,4 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,33 (s, 9 H), 1,18 (t, 3 H), 0,6 (m, 2 H)

5 **Exemplul 95 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(2-pirimidin-5-il)fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic**

Exemplul 95 este obținut pornind de la intermediarul 83 conform procedurii D descris anterior.

10 RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 9,19 (s, 1 H), 8,85 (s, 2 H), 7,7 (m, 1 H), 7,68-7,59 (m, 2 H), 7,45 (m, 1 H), 4,38 (dd, 2 H), 3,52/3,15 (2m, 2 H), 3,25/2,9 (2m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,1/1,7 (2m, 2 H), 1,85/1,4 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 419,1856 (419,1848)

Analiză Elementară: C=57,94(57,41);H=6,37(6,50);N=13,40(13,39)

15

Intermediar 84 : 3-{4-[Bis(*ter*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[[2-(2-metilpirazol-3-il)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *ter*-butil

20 Intermediarul 84 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 280 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,56 (dd, 1 H), 7,5 (d, 1 H), 7,47 (td, 1 H), 7,39 (td, 1 H), 7,28 (dd, 1 H), 6,25 (d, 1 H), 3,95 (m, 2 H), 3,58 (s, 3 H), 3,45-3,25 (m, 4 H), 2,8/2,2 (2m, 2 H), 2,7/2,35 (2dd, 2 H), 2-1,75 (m, 4 H), 1,4 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,2 (t, 3 H), 0,7 (m, 2 H)

25

EXEMPLE 96 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[[2-(2-metilpirazol-3-il)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

30 Exemplul 96 este obținut pornind de la intermediarul 84 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,7-7,4 (m, 4 H), 7,63 (d, 1 H), 6,45 (d, 1 H), 4,2 (dd, 2 H), 3,58 (s, 3 H), 3,55-3,05 (m, 4 H), 2,8 (m, 2 H), 2,1/1,7 (2m, 2 H), 1,85/1,4 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,3-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 421,2019 (421,2004)

35 Analiză Elementară: C=57,47(57,13);H=6,44(6,95);N=13,24(13,33)

Intermediar 85 : 3-{4-[Bis(*ter*-butoxicarbonil)amino]butil}-1-[[2-(2-clorfenil)fenil]metil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *ter*-butil

40 Intermediarul 85 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 214 conform procedurii F descris anterior.

45 RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,56 (m, 1 H), 7,56/7,49 (d, 1 H), 7,42 (m, 2 H), 7,42 (m, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,12 (m, 1 H), 3,92 (m, 2 H), 3,5-3,15 (m, 2 H), 3,5-3,15 (m, 2 H), 2,68/2,1 (m, 2 H), 2,68/2,31 (m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 1,42 (s, 18 H), 1,39 (m, 2 H), 1,34 (s, 9 H), 1,16 (2*t, 3 H), 0,73 (m, 2 H)

EXEMPLE 97 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[[2-(2-clorfenil)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

50 Exemplul 97 este obținut pornind de la intermediarul 85 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,7-7,25 (m, 4 H), 7,7-7,25 (m, 4 H), 4,45-3,9 (m, 2 H), 3,75-3 (m, 2 H), 3,45-2,75 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,15/1,69 (m, 2 H), 1,87/1,38 (m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,3-1 (m, 2 H)

55 ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 451,1545 (451,1553)

Analiză Elementară: C=58,81(58,60);H=6,24(6,26);N=6,36(6,21)

Intermediar 86 : 3-{4-[Bis(*terf*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[(2-imidazol-1-ilfenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terf*-butil

Intermediarul 86 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-imidazol-1-ilbenzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,81 (t, 1 H), 7,53 (m, 1 H), 7,5-7,42 (2m, 2 H), 7,41 (t, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,1 (t, 1 H), 4,05-4 (m, 2 H), 3,4 (dd, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,9/2,4 (2m, 2 H), 2,68/2,6 (2dd, 2 H), 1,9-1,6 (m, 4 H), 1,45 (s, 18 H), 1,35 (m, 2 H), 1,35 (s, 9 H), 1,21 (t, 3 H), 1-0,65 (2m, 2 H)

Exemplul 98 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[(2-imidazol-1-ilfenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 98 este obținut pornind de la intermediarul 86 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,9 (si, 1 H), 7,7-7,45 (m, 4 H), 7,36 (si, 1 H), 7,25 (si, 1 H), 4,25 (dd, 2 H), 3,5-3 (m, 4 H), 2,95 (m, 2 H), 2,1/1,7 (2m, 2 H), 1,85/1,4 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,15 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 407,1852 (407,1848)

Analiză Elementară : C=56,41(56,15);H=5,89(6,70);N=13,55(13,79)

Intermediar 87 : 3-{4-[Bis(*terf*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-[(2-piperazin-1-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terf*-butil

Intermediarul 87 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 1-Boc-4(2-formilfenil)piperazină conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,35 (dd, 1 H), 7,24 (td, 1 H), 7,11 (dd, 1 H), 7,07 (td, 1 H), 4,1-4 (m, 2 H), 3,58 (dd, 2 H), 3,46 (m, 4 H), 3,3 (m, 2 H), 2,9-2,5 (m, 8 H), 1,9 (m, 2 H), 1,75 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,4 (s, 9 H), 1,35 (s, 9 H), 1,35 (m, 2 H), 1,25 (t, 3 H), 0,85 (m, 2 H)

Exemplul 99 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(2-piperazin-1-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 99 este obținut pornind de la intermediarul 87 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,6-7,25 (m, 4 H), 4,3 (dd, 2 H), 3,75-3,05 (m, 12 H), 2,9 (m, 2 H), 2,2/1,75 (2m, 2 H), 1,9/1,5 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,3/1,15 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 425,2317 (425,231768)

Analiză Elementară : C=47,64(47,53);H=6,01(6,78);N=11,07(11,09);Br=15,70 (15,81)

Intermediar 88 : 3-{4-[Bis(*terf*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-[[2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terf*-butil

Intermediarul 88 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-(2-oxooxazolidin-3-il)benzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,5-7,3 (m, 4 H), 4,5 (t, 2 H), 4,15-4 (m, 2 H), 4-3,85 (2m, 2 H), 3,5 (dd, 2 H), 3,35 (m, 2 H), 2,9-2,5 (m, 4 H), 2-1,7 (m, 4 H), 1,42 (s, 18 H), 1,4 (m, 2 H), 1,38 (s, 9 H), 1,25 (t, 3 H), 0,85 (m, 2 H)

Exemplul 100 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[[2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 100 este obținut pornind de la intermediarul 88 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,71-7,42 (m, 4 H), 4,64 (t, 2 H), 4,38 (s, 2 H), 4,12/4,03 (m, 2 H), 3,65/3,38 (dd, 2 H), 3,46/3,16 (dd, 2 H), 2,94 (t, 2 H), 2,24/1,76 (m, 2 H), 1,93/1,47 (m, 2 H), 1,6 (t, 2 H), 1,26/1,12 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 426,1782 (426,1793)

Analiză Elementară : C=53,51(53,64);H=6,34(6,63);N=9,71(9,88)

Intermediar 89 : 3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[[2-(3-metilimidazol-4-il)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

5

Intermediarul 89 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 3-(metilimidazol-4-il)benzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,7 (s, 1 H), 7,52 (dd, 1 H), 7,4/7,35 (2t, 2 H), 7,25 (dd, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 4,1-4 (m, 2 H), 3,45-3,25 (m, 2 H), 3,4 (s, 3 H), 3,35 (m, 2 H), 2,95/2,4 (2m, 2 H), 2,85-2,6 (2m, 2 H), 1,95-1,8 (m, 2 H), 1,75 (m, 2 H), 1,45 (s, 18 H), 1,4 (m, 2 H), 1,35 (s, 9 H), 1,25 (t, 3 H), 0,9-0,7 (2m, 2 H)

10

Exemplul 101 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[[2-(3-metilimidazol-4-il)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

15

Exemplul 101 este obținut pornind de la intermediarul 89 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,8 (s, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 7,59 (m, 2 H), 7,45 (m, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 4,24 (dl, 2 H), 3,43 (s, 3 H), 3,36/3,02 (dd, 2 H), 3,19 (m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,15/1,73 (m, 2 H), 1,9/1,44 (m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,15 (dl, 2 H)

20

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 421,1999 (421,2004)

Analiză Elementară : C=58,05(57,13);H=6,09(6,95);N=13,62(13,33)

Intermediar 90 : 3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[[2-(1-metilimidazol-2-il)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

25

Intermediarul 90 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 223 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,55 (dd, 1 H), 7,45/7,35 (2t, 2 H), 7,31 (dd, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 6,98 (d, 1 H), 4 (m, 2 H), 3,5 (dd, 2 H), 3,48 (s, 3 H), 3,4 (m, 2 H), 2,95/2,35 (2m, 2 H), 2,7-2,4 (2m, 2 H), 1,85-1,75 (m, 2 H), 1,7 (m, 2 H), 1,45 (s, 18 H), 1,4 (m, 2 H), 1,35 (s, 9 H), 1,2 (t, 3 H), 0,85 (m, 2 H)

30

Exemplul 102 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[[2-(1-metilimidazol-2-il)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

35

Exemplul 102 este obținut pornind de la intermediarul 90 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,7-7,5 (m, 4 H), 7,23 (d, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 4,17 (dd, 2 H), 3,61 (s, 3 H), 3,46/3,26 (2m, 2 H), 3,37/3,09 (dd, 2 H), 2,8 (m, 2 H), 2,11/1,83 (2m, 2 H), 1,94/1,4 (2m, 2 H), 1,5 (m, 2 H), 1 (m, 2 H)

40

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 421,2013 (421,2004)

Analiză Elementară : C=57,28(57,13);H=7,10(6,95);N=13,21(13,33)

Intermediar 91 : 3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[[4-fluor-2-(4-metoxifenil)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

45

Intermediarul 91 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 221 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,48 (dd, 1 H), 7,33 (d, 2 H), 7,16 (td, 1 H), 7,02 (dd, 1 H), 7,02 (d, 2 H), 4,03 (m, 2 H), 3,8 (s, 3 H), 3,4 (AB, 2 H), 3,32 (m, 2 H), 2,66/2,51/2,41 (3m, 4 H), 1,91-1,66 (m, 4 H), 1,41 (s, 18 H), 1,37 (m, 2 H), 1,34 (s, 9 H), 1,22 (t, 3 H), 0,88/0,76 (2m, 2 H)

50

Exemplul 103 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[[4-fluor-2-(4-metoxifenil)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

55

Exemplul 103 este obținut pornind de la intermediarul 91 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,62 (dd, 1 H), 7,35 (d, 2 H), 7,24 (td, 1 H), 7,17 (dd, 1 H), 7,13 (d, 2 H), 4,36 (AB, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 3,37/3,14 (2m, 2 H), 3,14/2,85 (2m, 2 H), 2,97 (m, 2 H), 2,09/1,66 (2m, 2 H), 1,88/1,38 (2m, 2 H), 1,62 (m, 2 H), 1,09 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 465,1965 (465,1954)

5 Analiză Elementară : C=59,91(59,48);H=6,23(6,51);N=6,25(6,03)

Exemplul 104 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[[4-fluor-2-(4-hidroxifenil)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

10 Exemplul 104 este obținut pornind de la intermediarul 91 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,62 (dd, 1 H), 7,3 (d, 2 H), 7,25 (td, 1 H), 7,18 (dd, 1 H), 7,03 (d, 2 H), 4,39 (AB, 2 H), 3,4/3,13 (2m, 2 H), 3,18/2,88 (2m, 2 H), 2,99 (m, 2 H), 2,12/1,68 (2m, 2 H), 1,89/1,38 (2m, 2 H), 1,63 (m, 2 H), 1,12 (m, 2 H)

15 ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 451,1816 (451,1798)

Analiză Elementară : C=58,99(58,66);H=6,33(6,27);N=6,27(6,22)

Intermediar 92 : 3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-[(2-feniltiofen-3-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

20

Intermediarul 92 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 224 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,55-7,34 (m, 5 H), 7,55-7,34 (m, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 4,04 (m, 2 H), 3,51 (dd, 2 H), 3,34 (m, 2 H), 2,88-2,52 (m, 4 H), 1,91 (m, 2 H), 1,74 (m, 2 H), 1,41 (s, 18 H), 1,38 (m, 2 H), 1,35 (s, 9 H), 1,23 (t, 3 H), 0,89 (m, 2 H)

25

Exemplul 105 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(2-feniltiofen-3-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

30 Exemplul 105 este obținut pornind de la intermediarul 92 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,52 (d, 1 H), 7,4 (m, 5 H), 7,2 (d, 1 H), 4,4-4,25 (m, 2 H), 3,6-3,4 (m, 1 H), 3,2-3,1 (m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,7 (m, 1 H), 2,15 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,65-1,5 (m, 3 H), 1,3 (m, 1 H), 1 (m, 2 H)

35 ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 423,1511 (423,1507)

Analiză Elementară : C=56,99(56,86);H=6,31(6,44);N=6,79(6,63);S=7,29(7,59)

Intermediar 93 : 3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-[(4-feniltiofen-3-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

40

Intermediarul 93 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 252 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,53 (d, 2 H), 7,5/7,47 (2d, 2 H), 7,41 (t, 2 H), 7,33 (t, 1 H), 4,04 (m, 2 H), 3,47 (AB, 2 H), 3,32 (m, 2 H), 2,92-2,4 (m, 4 H), 1,94-1,6 (m, 4 H), 1,43/1,41 (2s, 18 H), 1,34 (2s, 9 H), 1,33 (m, 2 H), 1,22 (t, 3 H), 0,8 (m, 2 H)

45

Exemplul 106 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(4-feniltiofen-3-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

50 Exemplul 106 este obținut pornind de la intermediarul 93 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,75 (d, 1 H), 7,45 (m, 5 H), 7,42 (d, 1 H), 4,4-4,3 (2*d, 2 H), 3,45/3,15 (m, 2 H), 3,15/2,75 (m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,1 (m, 1 H), 1,8 (m, 1 H), 1,7-1,5 (m, 3 H), 1,25 (m, 1 H), 0,95 (m, 2 H)

55 ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 423,1503 (423,1507)

Analiză Elementară : C=57,35(56,86);H=6,30(6,44);N=6,53(6,63);S=7,56(7,59)

Intermediar 94 : 3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-(tiofen-2-ilmetil)-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

Intermediarul 94 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-formiltiofen conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,43 (m, 1 H), 6,97 (m, 2 H), 4,05 (m, 2 H), 3,77 (AB, 2 H), 3,41 (m, 2 H), 2,85/2,55 (2m, 2 H), 2,85/2,66 (2m, 2 H), 2-1,7 (m, 4 H), 1,43 (s, 18 H), 1,41 (m, 2 H), 1,39 (s, 9 H), 1,24 (t, 3 H), 1,01 (m, 2 H)

Exemplul 107 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-(tiofen-2-ilmetil)-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 107 este obținut pornind de la intermediarul 94 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,6 (dl, 1 H), 7,25 (dl, 1 H), 7,12 (t, 1 H), 4,6/4,5 (d, 2 H), 3,75/3,3 (m, 2 H), 3,6/3,12 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,25/1,8 (m, 2 H), 1,95/1,5 (m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,3-1,1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 347,1205 (347,1194)

Analiză Elementară : C=48,94(48,55);H=5,79(6,69);N=7,90(8,09);S=9,22(9,26)

Intermediar 95 : 3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-[[2-(1,3-tazol-2-il)fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

Intermediarul 95 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 225 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,98 (d, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,7 (d, 1 H), 4,45 (m, 3 H), 4,05 (quad, 2 H), 3,45/3,35 (d, 2 H), 3,4/2,5 (m, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,7/2,5 (m, 2 H), 1,8-1,55 (m, 4 H), 1,45-1,35 (m, 2 H), 1,4/1,3 (s, 27 H), 1,2 (t, 3 H), 0,65-0,3 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 708,3453 (708,3447)

Exemplul 108 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[[2-(1,3-tiazol-2-il)fenil] metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 108 este obținut pornind de la intermediarul 95 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,98 (m, 2 H), 7,85 (m, 4 H), 4,6 (d, 1 H), 4,2 (d, 1 H), 3,85 (m, 1 H), 3,45 (m, 2 H), 3,15 (dd, 1 H), 2,9 (m, 2 H), 2,3 (m, 1 H), 1,85 (m, 2 H), 1,55 (m, 3 H), 1,2 (m, 1 H), 1,0 (m, 1 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 424,1443 (424,1459)

Analiză Elementară : C=54,17(53,89);H=5,57(6,19);N=9,91(9,92);S=7,38(7,57)

Intermediar 96 : 3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[(2-naftalen-1-ilfenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

Intermediarul 96 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 228 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8-7,15 (m, 11 H), 4,05-3,8 (m, 2 H), 3,5-3,3 (m, 2 H), 3,3-3 (dd, 2 H), 2,7-2,1 (m, 4 H), 2-1,5 (m, 4 H), 1,5-1,3 (m, 2 H), 1,45 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,2 (t, 3 H), 1-0,5 (m, 2 H)

Exemplul 109 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[(2-naftalen-1-ilfenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 109 este obținut pornind de la intermediarul 96 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 8 (d, 2 H), 7,75-7,3 (m, 9 H), 4,3/4,05 (2*d, 1 H), 3,95/3,8 (2*d, 1 H), 3,55-2,8 (m, 5 H), 2,65 (m, 1 H), 2,2-1,9 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H), 1,7-1,4 (m, 3 H), 1,35-0,7 (m, 3 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 467,2109 (467,2099)

Analiză Elementară : C=67,08(66,94);H=6,21(6,70);N=5,75(6,00)

Intermediar 97 : 3-{4-[Bis(*terf*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-[(4-feniltiofen-2-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terf*-butil

Intermediarul 97 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 4-fenil-2-tiofēncarboxaldehidă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (500 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,75 (d, 1 H), 7,67 (d, 2 H), 7,41 (d, 1 H), 7,39 (t, 2 H), 7,27 (t, 1 H), 4,07 (m, 2 H), 3,8 (AB, 2 H), 3,4 (m, 2 H), 2,95/2,58 (2m, 2 H), 2,89/2,71 (2m, 2 H), 2-1,74 (m, 4 H), 1,43/1,4/1,39/1,37 (5s, 27 H), 1,4 (m, 2 H), 1,24/1,2 (2t, 3 H), 1,1/1 (2m, 2 H)

Exemplul 110 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(4-feniltiofen-2-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 110 este obținut pornind de la intermediarul 97 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,75 (s, 1 H), 7,65 (d, 2 H), 7,6 (s, 1 H), 7,42 (d, 2 H), 7,3 (t, 1 H), 4,6/4,5 (2*d, 2 H), 3,8-3,35 (m, 3 H), 3,1 (m, 1 H), 2,85 (m, 2 H), 2,25/1,8 (m, 2 H), 1,95/1,45 (m, 2 H), 1,55 (m, 2 H), 1,25-1,05 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 423,151 (423,1507)

Analiză Elementară : C=57,05(56,86);H=6,10(6,44);N=6,67(6,63);S=7,51(7,59)

Intermediar 98 : 3-{4-[Bis(*terf*-butoxicarbonil)amino]butil}-1-[(2-brom-4-hidroxi-fenil)metil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terf*-butil

Intermediarul 98 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-brom-4-metoxibenzaldehidă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (300 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,3 (d, 1 H), 7,2 (s, 1 H), 6,95 (dd, 1 H), 4,05 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,6-3,5 (d, 2 H), 3,4-3,3 (m, 2 H), 3-2,6 (m, 4 H), 2,9-1,5 (m, 4 H), 1,42/1,35 (s, 27 H), 1,4 (m, 2 H), 1,22 (t, 3 H), 0,75 (m, 2 H)

RMN³¹P : (300 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 47,5

Exemplul 111 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[(2-brom-4-hidroxifenil)metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 111 este obținut pornind de la intermediarul 98 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,38 (d, 1 H), 7,2 (s, 1 H), 6,9 (dd, 1 H), 4,4-4,3 (2*d, 2 H), 3,8-3,7 (m, 1 H), 3,6-3,4 (m, 2 H), 3,25 (dd, 1 H), 2,95 (m, 2 H), 2,25 (m, 1 H), 1,95 (m, 1 H), 1,8 (m, 1 H), 1,65-1,5 (m, 3 H), 1,3 (m, 1 H), 1,15 (m, 1 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 435,067 (435,0684)

Analiză Elementară : C=44,16(44,15);H=5,06(5,56);N=6,05(6,44)

Intermediar 99 : 3-{4-[Bis(*terf*-butoxicarbonil)amino]butil}-1-[[2-(4-clorfenil)piridin-3-il]metil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terf*-butil

Intermediarul 99 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 291 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8,58 (m, 1 H), 7,9/7,89 (2dd, 1 H), 7,63/7,61 (2d, 2 H), 7,53 (d, 2 H), 7,4 (dd, 1 H), 4,04/3,94 (2m, 2 H), 3,56/3,53 (2AB, 2 H), 3,32 (m, 2 H), 2,76-2,25 (m, 4 H), 1,95-1,65 (m, 4 H), 1,43/1,41 (2s, 18 H), 1,35 (m, 2 H), 1,33/1,32 (2s, 9 H), 1,23/1,18 (2t, 3 H), 0,9/0,74 (2m, 2 H)

Exemplul 112 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[[2-(4-clorfenil)piridin-3-il]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 112 este obținut pornind de la intermediarul 99 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (300 MHz, D₂O) δ ppm 8,61 (dd, 1 H), 8,09 (dd, 1 H), 7,56/7,43 (2d, 4 H), 7,55 (dd, 1 H), 4,42 (AB, 2 H), 3,45/3,1 (2m, 2 H), 3,1/2,87 (2m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,1/1,65 (2m, 2 H), 1,82/1,33 (2m, 2 H), 1,55 (m, 2 H), 1,03 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 452,1508 (452,1505)

5 Analiză Elementară : C=55,90(55,82);H=6,11(6,02);N=8,95(9,30)

Intermediar 100 : 3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-1-[[4-clor-2-(4-clorfenil)fenil]metil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

10 Intermediarul 100 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 292 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (300 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,55-7,35 (m, 6 H), 7,25 (s, 1 H), 4,15-4 (m, 2 H), 3,5-3,3 (m, 4 H), 2,95-2,4 (m, 4 H), 1,95-1,6 (m, 6 H), 1,5-1,3 (3t, 27 H), 1,25 (t, 3 H), 1,15-0,75 (m, 2 H)

15 **Exemplul 113** : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[[4-clor-2-(4-clorfenil)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 113 este obținut pornind de la intermediarul 100 conform procedurii D descris anterior.

20 RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,58 (d, 1 H), 7,54 (d, 2 H), 7,54 (dd, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,33 (d, 2 H), 4,33 (dd, 2 H), 3,41/3,1 (2m, 2 H), 3,15/2,85 (dd, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,1/1,65 (2m, 2 H), 1,85/1,35 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 485,1172 (485,1163)

Analiză Elementară : C=54,57(54,44);H=5,31(5,61);N=5,84(5,77)

25

Intermediar 101 : 3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-[[2-(2-fenilfenil)fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

30 Intermediarul 101 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 238 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (300 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,6-7 (m, 13 H), 4,15-3,9 (m, 2 H), 3,5-3,3 (m, 2 H), 3,3-2,9 (m, 2 H), 2,75-2,2 (m, 4 H), 1,95-1,65 (m, 4 H), 1,6-1,3 (m, 2 H), 1,45 (3s, 27 H), 1,25 (t, 3 H), 1,2-0,7 (m, 2 H)

35 **Exemplul 114** : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[[2-(2-fenilfenil)fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 114 este obținut pornind de la intermediarul 101 conform procedurii D descris anterior.

40 RMN¹H : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,6-7,1 (m, 13 H), 3,8/3,6/3,55 (2*d, 2 H), 3,3/3 (2*m, 2 H), 3,15/2,6 (2*m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,05/1,6 (2*m, 2 H), 1,8/1,3 (2*m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,02 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 493,2273 (493,2256)

Analiză Elementară : C=68,12(68,28);H=6,31(6,75);N=5,77(5,69)

45

Intermediar 102 : 3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-[[2-[3-(trifluorometoxi)fenil]fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

50 Intermediarul 102 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-[3-(trifluorometoxifenil)]benzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,59 (t, 1 H), 7,42 (m, 3 H), 7,42 (m, 3 H), 7,28 (m, 1 H), 3,99 (m, 2 H), 3,54/3,32 (m, 2 H), 3,32 (m, 2 H), 3,1-2,2 (m, 2 H), 3,1-2,2 (m, 2 H), 2-1,6 (m, 2 H), 2-1,6 (m, 2 H), 1,5-1,3 (m, 27 H), 1,3 (m, 2 H), 1,21 (t, 3 H), 0,9-0,5 (m, 2 H)

55 **Exemplul 115** : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[[2-[3-(trifluorometoxi)fenil]fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 115 este obținut pornind de la intermediarul 102 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 7,63 (m, 1 H), 7,59 (t, 1 H), 7,55 (m, 2 H), 7,41 (m, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 7,34 (m, 2 H), 4,41/3,2 (2*d, 2 H), 3,43/3,1 (m, 2 H), 3,2/2,84 (m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,11/1,64 (m, 2 H), 1,86/1,36 (m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,13/1,06 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 501,1759 (501,1766)

5 Analiză Elementară: C=54,63(55,20);H=5,24(5,64);N=5,43(5,60)

Intermediar 103: 3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[(4-fluor-2-fenilfenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

10 Intermediarul 103 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 257 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 22/2,7 (2*m, 2 H), 7,52 (dd, 1 H), 7,47 (t, 2 H), 7,4 (t, 1 H), 7,37 (d, 2 H), 7,2 (dt, 1 H), 7,04 (dd, 1 H), 4-3,7 (m, 2 H), 3,52/3,32 (2*d, 2 H), 3,32 (m, 2 H), 2,7/2,32 (2*m, 2 H), 1,95-1,72 (m, 2 H), 1,95-1,72 (m, 2 H), 1,41/1,35 (2*s, 27 H), 1,38 (m, 2 H), 1,17 (t, 3 H), 0,8-0,6 (m, 2 H)

15

Exemplul 116: Acid 3-(4-aminobutil)-1-[(4-fluor-2-fenilfenil)metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

20 Exemplul 116 este obținut pornind de la intermediarul 103 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,6 (dd, 1 H), 7,49 (m, 3 H), 7,34 (m, 2 H), 7,22 (td, 1 H), 7,15 (dd, 1 H), 4,31 (AB, 2 H), 3,32/3,06 (2m, 2 H), 3,16/2,8 (2m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,05/1,6 (2m, 2 H), 1,82/1,33 (2m, 2 H), 1,56 (m, 2 H), 1,07 (m, 2 H)

25 RMN¹⁹F: (300 MHz, D₂O) δ ppm -111,5

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 435,1854 (435,1848)

Analiză Elementară: C=60,79(60,82);H=6,07(6,50);N=6,19(6,45)

30 **Intermediar 104**: 3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[(4-hidroxi-2-fenilfenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

Intermediarul 104 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 285 conform procedurii F descris anterior.

35 RMN¹H: (400 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 7,45-7,32 (m, 5 H), 7,42 (d, 1 H), 6,95 (dd, 1 H), 6,74 (df, 1 H), 3,92 (m, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,46/3,27 (2*d, 2 H), 3,34 (m, 2 H), 2,75/2,15 (2*m, 2 H), 2,68/2,28 (2*m, 2 H), 1,85-1,65 (m, 2 H), 1,85-1,65 (m, 2 H), 1,69 (m, 2 H), 1,41/1,34 (2*s, 27 H), 1,39 (m, 2 H), 1,17 (t, 3 H)

40 **Exemplul 117**: Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[(4-hidroxi-2-fenilfenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 117 este obținut pornind de la intermediarul 104 conform procedurii D descris anterior.

45 RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,5-7,25 (m, 5 H), 7,3 (d, 1 H), 6,92 (dd, 1 H), 6,82 (d, 1 H), 4,3/4,15 (2*d, 2 H), 3,3/3 (2*m, 2 H), 3,15/2,72 (dd, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2/1,55 (2*m, 2 H), 1,8/1,55 (2*m, 2 H), 1,55/1,3 (2*m, 2 H), 1,05 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 433,1888 (433,1892)

Analiză Elementară: C=60,92(61,10);H=6,44(6,76);N=6,43(6,48)

50 **Intermediar 105**: 3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[[2-(furan-2-il)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

Intermediarul 105 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-(2-furyl)benzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

55 RMN¹H: (400 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 7,77 (d, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 7,37/7,31 (2*m, 2 H), 6,77 (d, 1 H), 6,61 (dd, 1 H), 3,96 (m, 2 H), 3,84/3,49 (2*d, 2 H), 3,3-3,15 (m, 2 H), 2,95/2,38 (2*m, 2 H), 2,77/2,45 (2*m, 2 H), 2,05-1,6 (m, 2 H), 2,05-1,6 (m, 2 H), 1,4/1,32 (2*s, 27 H), 1,3-1,15 (m, 2 H), 1,2 (t, 3 H), 0,7-0,48 (4*m, 2 H)

Exemplul 118 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[[2-(furan-2-il)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 118 este obținut pornind de la intermediarul 105 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,75 (d, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,52 (t, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,4 (t, 1 H), 6,88 (d, 1 H), 6,63 (d, 1 H), 4,63/4,33 (2*d, 2 H), 3,82/3,5 (2*m, 2 H), 3,48/3,18 (dd, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,26/1,8 (2*m, 2 H), 1,9/1,48 (2*m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,2/1,05 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 407,1729 (407,1735)

Analiză Elementară : C=59,18(59,11);H=6,65(6,70);N=6,86(6,89)

Intermediar 106 : 3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-[(2-tiofen-2-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

Intermediarul 106 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-(2-tienil)benzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dmsd-d6) δ ppm 7,62 (dd, 1 H), 7,46-7,33 (m, 4 H), 7,23 (dd, 1 H), 7,14 (dd, 1 H), 4,03-3,88 (m, 2 H), 3,65/3,42 (2*d, 2 H), 3,32-3,15 (m, 2 H), 3-2,7/2,4 (2*m, 2 H), 3-2,7/2,4 (2*m, 2 H), 2,05-1,75 (m, 2 H), 2,05-1,75 (m, 2 H), 1,4/1,34 (2*s, 27 H), 1,39 (m, 2 H), 1,2 (t, 3 H), 0,7-0,45 (m, 2 H)

Exemplul 119 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(2-tiofen-2-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 119 este obținut pornind de la intermediarul 106 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,6 (m, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,52 (m, 2 H), 7,52 (m, 1 H), 7,2 (d, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 4,52/4,42 (2*d, 2 H), 3,48/3,22 (2*m, 2 H), 3,3/2,98 (dd, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 2,13/1,68 (2*m, 2 H), 1,88/1,4 (2*m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,2/1,05 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 423,1493 (423,1507)

Analiză Elementară : C=56,66(56,86);H=6,32(6,44);N=6,64(6,63);S=7,48(7,59)

Intermediar 107 : 3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-[(2-piridin-4-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

Intermediarul 107 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 258 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dmsd-d6) δ ppm 8,62 (d, 2 H), 7,5 (dd, 1 H), 7,46-7,37 (m, 2 H), 7,4 (d, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 3,92 (m, 2 H), 3,58/3,38 (2*d, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,82/2,22 (2*m, 2 H), 2,68/2,37 (2*m, 2 H), 1,85-1,65 (m, 2 H), 1,85-1,65 (m, 2 H), 1,41/1,33 (2*s, 27 H), 1,38 (m, 2 H), 1,18 (t, 3 H), 0,63 (m, 2 H)

RMN¹³C : (400 MHz, dmsd-d6) δ ppm 107, 67, 29/23

Exemplul 120 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(2-piridin-4-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 120 este obținut pornind de la intermediarul 107 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,59 (d, 2 H), 7,62 (m, 1 H), 7,55 (m, 2 H), 7,41 (d, 2 H), 7,41 (m, 1 H), 4,4/4,29 (2*d, 2 H), 3,42/3,09 (2*m, 2 H), 3,18/2,85 (2*m, 2 H), 2,91 (m, 2 H), 2,08/1,65 (2*m, 2 H), 1,82/1,55 (2*m, 2 H), 1,55/1,32 (2*m, 2 H), 1,05 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 418,1891 (418,1895)

Analiză Elementară : C=59,87(60,42);H=6,51(6,76);N=9,86(10,07)

Intermediar 108 : 3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-[(2-piridin-3-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

Intermediarul 108 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-(3-piridil)benzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 8,58 (dd, 1 H), 8,56 (d, 1 H), 7,81 (dt, 1 H), 7,48 (m, 1 H), 7,48 (m, 1 H), 7,41 (m, 2 H), 7,27 (d, 1 H), 3,93 (m, 2 H), 3,55/3,35 (2*d, 2 H), 3,29 (m, 2 H), 2,71/2,2 (m, 2 H), 2,71/2,35 (m, 2 H), 1,95-1,7 (m, 2 H), 1,95-1,7 (m, 2 H), 1,41 (s, 18 H), 1,36 (m, 2 H), 1,34 (s, 9 H), 1,18 (t, 3 H), 0,64 (m, 2 H)

5

Exemplul 121 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(2-piridin-3-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 121 este obținut pornind de la intermediarul 108 conform procedurii D descris anterior.

10

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,58 (dd, 1 H), 8,51 (d, 1 H), 7,86 (dt, 1 H), 7,67 (m, 1 H), 7,58 (m, 1 H), 7,58 (m, 2 H), 7,43 (m, 1 H), 4,42/4,3 (2*d, 2 H), 3,46/3,11 (m, 2 H), 3,2/2,87 (m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,11/1,65 (m, 2 H), 1,86/1,36 (m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,08 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 418,1898 (418,1895)

15

Analiză Elementară: C=60,58(60,42);H=6,51(6,76);N=10,09(10,07)

Intermediar 109 : 3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-[[2-[4-(trifluormetil)fenil]fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

20

Intermediarul 109 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-[4-(trifluormetil)fenil]benzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 7,81 (d, 2 H), 7,62 (d, 2 H), 7,5 (d, 1 H), 7,41 (m, 2 H), 7,27 (d, 1 H), 3,93 (m, 2 H), 3,58/3,34 (2*d, 2 H), 3,28 (m, 2 H), 2,74/2,36 (m, 2 H), 2,74/2,24 (m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,36 (m, 2 H), 1,34 (s, 9 H), 1,17 (t, 3 H), 0,65 (m, 2 H)

25

Exemplul 122 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[[2-[4-(trifluormetil)fenil]fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

30

Exemplul 122 este obținut pornind de la intermediarul 109 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,83 (d, 2 H), 7,64 (m, 1 H), 7,56 (m, 2 H), 7,53 (d, 2 H), 7,43 (m, 1 H), 4,42/4,28 (2*d, 2 H), 3,42/3,09 (m, 2 H), 3,18/2,84 (m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,1/1,64 (m, 2 H), 1,85/1,35 (m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,13/1,05 (m, 2 H)

35

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 485,1800 (485,1817)

Analiză Elementară: C=56,24(57,02);H=5,26(5,83);N=5,65(5,78)

Intermediar 110 : 3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-1-[(2-ciclohexilfenil)metil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

40

Intermediarul 110 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-ciclohexilbenzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 7,28/7,17 (2*d, 2 H), 7,22/7,1 (2*m, 2 H), 3,98 (m, 2 H), 3,5 (s, 2 H), 3,31 (m, 2 H), 3-2,8/2,28 (2*m, 2 H), 3-2,8/2,5 (2*m, 2 H), 3-2,8 (m, 1 H), 2-1,78 (2*m, 2 H), 1,9-1,65 (m, 2 H), 1,9-1,65 (m, 6 H), 1,45-1,25 (m, 2 H), 1,45-1,25 (m, 4 H), 1,41/1,37 (2*s, 27 H), 1,21 (t, 3 H), 0,85-0,65 (m, 2 H)

45

Exemplul 123 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[(2-ciclohexilfenil)metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

50

Exemplul 123 este obținut pornind de la intermediarul 110 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,52-7,4 (m, 2 H), 7,52-7,4/7,3 (2*m, 2 H), 4,4 (t, 2 H), 3,6/3,4 (2*m, 2 H), 3,49/3,24 (2*m, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 2,66 (m, 1 H), 2,21/1,75 (2*m, 2 H), 1,95/1,5 (2*m, 2 H), 1,85-1,1 (m, 10 H), 1,85-1,1 (m, 4 H)

55

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 423,2408 (423,2412)

Analiză Elementară: C=62,46(62,54);H=8,23(8,35);N=6,61(6,63)

Intermediar 111 : 3-{4-[Bis(*terf*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-(1H-indazol-5-ilmetil)-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terf*-butil

5 Intermediarul 111 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 1H-indazole-5-carbaldehidă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 13 (si, 1 H), 8 (s, 1 H), 7,62 (df, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,3 (dd, 1 H), 3,97 (m, 2 H), 3,72/3,52 (2*d, 2 H), 3,4-3,2 (m, 2 H), 2,96/2,32 (2*m, 2 H), 2,83/2,47 (2*m, 2 H), 2-1,8 (m, 2 H), 2-1,8 (m, 2 H), 1,39/1,33 (2*s, 27 H), 1,36 (m, 2 H), 1,2 (t, 3 H), 0,9-0,7 (m, 2 H)

10

Exemplul 124 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-(1H-indazol-5-ilmetil)-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

15 Exemplul 124 este obținut pornind de la intermediarul 111 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,16 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 4,51/4,32 (2*d, 2 H), 3,64/3,35 (2*m, 2 H), 3,48/3,11 (2*m, 2 H), 2,89 (m, 2 H), 2,25/1,77 (2*m, 2 H), 1,91/1,55 (2*m, 2 H), 1,55/1,45 (2*m, 2 H), 1,19/1,05 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 381,1697 (381,1691)

20 Analiză Elementară : C=53,27(53,68);H=6,55(6,62);N=14,52(14,73)

Intermediar 112 : 3-{4-[Bis(*terf*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-[(2-tiofen-3-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terf*-butil

25 Intermediarul 112 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 259 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,61 (dd, 1 H), 7,59 (dd, 1 H), 7,44/7,32 (2*m, 4 H), 7,25 (dd, 1 H), 3,95 (m, 2 H), 3,6/3,4 (2*d, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,8/2,29 (2*m, 2 H), 2,8/2,4 (2*m, 2 H), 2-1,79 (m, 2 H), 2-1,79 (m, 2 H), 1,7 (m, 2 H), 1,4/1,34 (2*s, 27 H), 1,35 (m, 2 H), 1,19 (t, 3 H)

30

Exemplul 125 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(2-tiofen-3-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

35 Exemplul 125 este obținut pornind de la intermediarul 112 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,63-7,43 (m, 2 H), 7,63-7,43 (m, 4 H), 7,19 (dd, 1 H), 4,49/4,34 (2*d, 2 H), 3,39/3,17 (2*m, 2 H), 3,25/2,94 (2*m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,1/1,68 (2*m, 2 H), 1,87/1,59 (2*m, 2 H), 1,59/1,39 (2*m, 2 H), 1,18/1,05 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 423,1504 (423,1507)

40 Analiză Elementară : C=57,17(56,86);H=6,48(6,44);N=6,67(6,63);S=7,11(7,59)

Intermediar 113 : 3-{4-[Bis(*terf*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[[2-(3-fluorfenil)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terf*-butil

45 Intermediarul 113 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-(3-fluorfenil)benzaldehidă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,48 (m, 1 H), 7,48 (m, 1 H), 7,38 (m, 2 H), 7,23 (m, 3 H), 7,23 (m, 1 H), 3,93 (m, 2 H), 3,56/3,36 (2*d, 2 H), 3,29 (m, 2 H), 2,73/2,36 (m, 2 H), 2,73/2,23 (m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 1,41 (s, 18 H), 1,36 (m, 2 H), 1,33 (s, 9 H), 1,17 (t, 3 H), 0,66 (m, 2 H)

50

Exemplul 126 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[[2-(3-fluorfenil)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

55 Exemplul 126 este obținut pornind de la intermediarul 113 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,62 (m, 1 H), 7,54 (m, 2 H), 7,5 (m, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 7,21 (m, 1 H), 7,16 (m, 1 H), 7,14 (m, 1 H), 4,44/4,31 (2*d, 2 H), 3,43/3,11 (m, 2 H), 3,21/2,86 (m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,11/1,64 (m, 2 H), 1,86/1,36 (m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,09 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 435,1841 (435,1848)

Analiză Elementară : C=61,58(60,82);H=5,84(6,50);N=6,51(6,45)

5 **Intermediar 114 : 3-{4-[Bis(*ter*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-[(5-fenil-1,2-oxazol-4-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *ter*-butil**

Intermediarul 114 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 219 conform procedurii F descris anterior.

10 **RMN¹H** : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8,6 (s, 1 H), 7,9 (m, 2 H), 7,55 (m, 3 H), 4 (m, 2 H), 3,6 (dd, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 3,2/3,5 (2m, 2 H), 2,8/2,5 (2dd, 2 H), 2 (m, 2 H), 1,8 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,35 (m, 2 H), 1,2 (t, 3 H), 0,8 (m, 2 H)

15 **Exemplul 127 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(5-fenil-1,2-oxazol-4-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic**

Exemplul 127 este obținut pornind de la intermediarul 114 conform procedurii D descris anterior.

20 **RMN¹H** : (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,66 (s, 1 H), 7,75-7,55 (m, 5 H), 4,5 (dd, 2 H), 3,6/3,28 (2m, 2 H), 3,2/2,9 (dd, 2 H), 2,85 (m, 2 H), 2,2/1,7 (2m, 2 H), 1,85/1,25 (2m, 2 H), 1,5 (m, 2 H), 0,9/0,7 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 408,1661 (408,1688)

25 **Intermediar 115 : 3-{4-[Bis(*ter*-butoxicarbonil)amino]butil}-1-[(5-brom-2-fenilfenil)metil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *ter*-butil**

Intermediarul 115 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 5-brom-2-fenilbenzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

30 **RMN¹H** : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,71 (df, 1 H), 7,53 (dd, 1 H), 7,45 (t, 2 H), 7,4 (dd, 1 H), 7,3 (d, 2 H), 7,16 (t, 1 H), 3,92 (m, 2 H), 3,58/3,35 (2*d, 2 H), 3,4 (m, 2 H), 2,74/2,22 (2*m, 2 H), 2,67/2,34 (2*m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 1,42 (m, 2 H), 1,4/1,35 (2*s, 27 H), 1,17 (t, 3 H), 0,78 (m, 2 H)

35 **Exemplul 128 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[(5-brom-2-fenilfenil)metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic**

Exemplul 128 este obținut pornind de la intermediarul 115 conform procedurii D descris anterior.

40 **RMN¹H** : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,81 (d, 1 H), 7,7 (dd, 1 H), 7,52 (t, 2 H), 7,49 (t, 1 H), 7,37 (d, 2 H), 7,31 (d, 1 H), 4,4/4,28 (2*d, 2 H), 3,32/2,88 (2*m, 2 H), 3,2/3,1 (2*m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,08/1,67 (2*m, 2 H), 1,88/1,6 (2*m, 2 H), 1,6/1,37 (2*m, 2 H), 1,17/1,08 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 495,1041 (495,1048)

Analiză Elementară : C=53,71(53,34);H=5,72(5,70);N=5,89(5,66)

45 **Intermediar 116 : 3-{4-[Bis(*ter*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-[[2-[4-(trifluormetoxi)fenil]fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *ter*-butil**

Intermediarul 116 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 286 conform procedurii F descris anterior.

50 **RMN¹H** : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,65-7,33 (m, 4 H), 7,65-7,33 (m, 3 H), 7,25 (dd, 1 H), 3,94 (m, 2 H), 3,57/3,3 (2*d, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,72/2,23 (2*m, 2 H), 2,72/2,37 (2*m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 1,4/1,34 (2*s, 24 H), 1,35 (m, 2 H), 1,17 (t, 3 H), 0,65 (m, 2 H)

55 **Exemplul 129 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[[2-[4-(trifluormetoxi)fenil]fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic**

Exemplul 129 este obținut pornind de la intermediarul 116 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,62 (m, 1 H), 7,54 (m, 2 H), 7,44 (s, 4 H), 7,4 (m, 1 H), 4,42/4,28 (2*d, 2 H), 3,4/3,12 (2*m, 2 H), 3,2/2,88 (2*m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,1/1,64 (2*m, 2 H), 1,86/1,59 (2*m, 2 H), 1,59/1,38 (2*m, 2 H), 1,15/1,05 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 501,1773 (501,1766)

5 Analiză Elementară : C=55,71(55,20);H=5,27(5,64);N=5,62(5,60)

Intermediar 117 : 3-[4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil]-4-etoxi-1-[[4-fluor-2-(4-fluorfenil)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

10 Intermediarul 117 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 271 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,49 (dd, 1 H), 7,42 (dd, 2 H), 7,29 (t, 2 H), 7,21 (dt, 1 H), 7,06 (dd, 1 H), 3,93 (m, 2 H), 3,49/3,3 (2*d, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,72/2,21 (2*m, 2 H), 2,69/2,34 (2*m, 2 H), 1,95-1,7 (masiv, 2 H), 1,95-1,7 (masiv, 2 H), 1,68 (m, 2 H), 1,41/1,33 (2*s, 27 H),

15 1,38 (m, 2 H), 1,18 (t, 3 H)

Exemplul 130 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[[4-fluor-2-(4-fluorfenil)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

20 Exemplul 130 este obținut pornind de la intermediarul 117 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,66 (dd, 1 H), 7,38 (dd, 2 H), 7,27 (t, 2 H), 7,25 (df, 1 H), 7,18 (dd, 1 H), 4,39/4,28 (2*d, 2 H), 3,38/3,09 (2*m, 2 H), 3,18/2,87 (2*m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,09/1,68 (2*m, 2 H), 1,86/1,6 (2*m, 2 H), 1,6/1,37 (2*m, 2 H), 1,15/1,07 (2*m, 2 H)

25 ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 453,1741 (453,1754)

Analiză Elementară : C=58,67(58,40);H=5,99(6,01);N=6,46(6,19)

Intermediar 118 : 3-[4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil]-1-[[2-[4-clor-3-(trifluormetil)fenil]fenil]metil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

30

Intermediarul 118 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 278 conform procedurii F descris anterior.

35 RMN¹H : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,9 (d, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,42/7,32 (2m, 3 H), 3,95 (m, 2 H), 3,41 (AB, 2 H), 3,2 (m, 2 H), 2,79/2,37 (2m, 2 H), 2,69/2,27 (2m, 2 H), 1,95/1,7 (2m, 2 H), 1,8/1,7 (2m, 2 H), 1,39 (s, 18 H), 1,33 (s, 9 H), 1,27 (m, 2 H), 1,19 (t, 3 H), 0,61/0,48 (2m, 2 H)

Exemplul 131 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[[2-[4-clor-3-(trifluormetil)fenil]fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

40

Exemplul 131 este obținut pornind de la intermediarul 118 conform procedurii D descris anterior.

45 RMN¹H : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,76 (si, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,63 (m, 1 H), 7,54 (dl, 1 H), 7,54 (m, 2 H), 7,38 (m, 1 H), 4,31 (AB, 2 H), 3,46/3,08 (2m, 2 H), 3,13/2,83 (2m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,11/1,64 (2m, 2 H), 1,83/1,34 (2m, 2 H), 1,57 (m, 2 H), 1,06 (m, 2 H)

RMN¹⁹F : (300 MHz, D₂O) δ ppm -62,3

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 519,1442 (519,1427)

Analiză Elementară : C=53,40(53,24);H=4,76(5,24);N=5,43(5,40)

50

Intermediar 119 : 3-[4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil]-1-[[2-(3-clorfenil)fenil]metil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

55 Intermediarul 119 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 213 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,52 (t, 1 H), 7,45 (m, 3 H), 7,4/7,37 (2td, 2 H), 7,33 (dt, 1 H), 7,25 (dd, 1 H), 3,94 (m, 2 H), 3,53/3,32 (AB, 2 H), 3,25 (m, 2 H), 2,76/2,37 (2m, 2 H), 2,7/2,25 (2m, 2 H), 1,95/1,78 (2m, 2 H), 1,82/1,75 (2m, 2 H), 1,41 (s, 18 H), 1,33 (s, 9 H), 1,33 (m, 2 H), 1,18 (t, 3 H), 0,66/0,57 (2m, 2 H)

Exemplul 132 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[[2-(3-clorfenil)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 132 este obținut pornind de la intermediarul 119 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,6 (m, 1 H), 7,52 (m, 2 H), 7,5-7,35 (m, 4 H), 7,26 (m, 1 H), 4,33 (AB, 2 H), 3,41/3,09 (2m, 2 H), 3,16/2,81 (2m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,09/1,64 (2m, 2 H), 1,83/1,34 (2m, 2 H), 1,56 (m, 2 H), 1,05 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 451,1556 (451,1553)

Analiză Elementară : C=58,91(58,60);H=5,83(6,26);N=6,32(6,21)

Intermediar 120 : 3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[[2-(4-metilfenil)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

Intermediarul 120 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 288 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,49 (dd, 1 H), 7,33 (2*m, 2 H), 7,23 (2*d, 4 H), 7,18 (dd, 1 H), 3,92 (m, 2 H), 3,54/3,35 (2*d, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,74/2,2 (2*m, 2 H), 2,74/2,32 (2*m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 1,95-1,75 (m, 2 H), 1,95-1,75 (m, 2 H), 1,41/1,33 (2*s, 27 H), 1,38 (m, 2 H), 1,17 (t, 3 H), 0,71 (m, 2 H)

Exemplul 133 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[[2-(4-metilfenil)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 133 este obținut pornind de la intermediarul 120 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,6 (dd, 1 H), 7,52/7,5 (2*m, 2 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,35 (d, 2 H), 7,25 (d, 2 H), 4,43/4,28 (2*d, 2 H), 3,36/3,1 (2*dd, 2 H), 3,22/2,83 (2*dd, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 2,09/1,64 (2*m, 2 H), 1,86/1,6 (2*m, 2 H), 1,6/1,35 (2*m, 2 H), 1,15/1,05 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 431,2103 (431,2099)

Analiză Elementară : C=64,12(64,17);H=7,45(7,26);N=6,50(6,51)

Intermediar 121 : 3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-1-[[2-(2,4-diclorfenil)fenil]metil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

Intermediarul 121 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 251 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,73 (m, 1 H), 7,51 (m, 1 H), 7,51 (m, 1 H), 7,42/7,35 (m, 2 H), 7,31 (m, 1 H), 7,12 (m, 1 H), 3,92 (m, 2 H), 3,5-3,2 (m, 2 H), 3,5-3,2 (m, 2 H), 2,68/2,12 (m, 2 H), 2,68/2,35 (m, 2 H), 1,81 (m, 2 H), 1,81 (m, 2 H), 1,42 (2*s, 18 H), 1,38 (m, 2 H), 1,35 (2*s, 9 H), 1,17 (2*t, 3 H), 0,74 (m, 2 H)

Exemplul 134 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[[2-(2,4-diclorfenil)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 134 este obținut pornind de la intermediarul 121 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400/500 MHz, D₂O) δ ppm 7,7-7,63 (m, 2 H), 7,6-7,5 (m, 2 H), 7,46 (dd, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 7,3/7,28 (2*d, 1 H), 4,42/4,19/3,99 (m, 2 H), 3,64/3,41/3,14 (m, 2 H), 3,38/3,12/2,99/2,84 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,14/1,67 (m, 2 H), 1,9/1,4 (m, 2 H), 1,58 (m, 2 H), 1,19/1,11 (m, 2 H)

RMN¹³C : (400/500 MHz, D₂O) δ ppm 132,1, 130,6, 129,5, 127,3, 57, 57, 51,8, 38,6, 27, 26,4, 24,5, 20

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 485,1166 (485,1163)

Analiză Elementară : C=54,26(54,44);H=5,33(5,61);N=5,83(5,77)

Intermediar 122 : 3-{4-[Bis(*ter*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[[2-(2-metoxifenil)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *ter*-butil

Intermediarul 122 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 282 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (300 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,5 (d, 1 H), 7,4-7,2 (m, 2 H), 7,4-7,2 (m, 1 H), 7,09 (m, 1 H), 7,09 (m, 2 H), 7,01 (t, 1 H), 3,96 (m, 2 H), 3,7 (s, 3 H), 3,42 (m, 2 H), 3,34 (dd, 2 H), 2,73/2,23 (m, 2 H), 2,73/2,46 (m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 1,47 (s, 18 H), 1,42 (m, 2 H), 1,4 (s, 9 H), 1,21 (t, 3 H), 0,96 (m, 2 H)

Exemplul 135 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[[2-(2-metoxifenil)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 135 este obținut pornind de la intermediarul 122 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,7-7,1 (m, 4 H), 7,7-7,1 (m, 4 H), 4,4-3,9 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,7-3 (m, 2 H), 3,25-2,65 (m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,3-1,3 (m, 2 H), 2,3-1,3 (m, 2 H), 1,61 (m, 2 H), 1,3-0,9 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 447,2031 (447,2048)

Analiză Elementară : C=62,34(61,87);H=6,65(7,00);N=6,46(6,27)

Intermediar 123 : 3-{4-[Bis(*ter*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[[2-(3-metoxifenil)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *ter*-butil

Intermediarul 123 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 281 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,49 (d, 1 H), 7,35 (m, 2 H), 7,35 (m, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 6,95 (dd, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 6,86 (si, 1 H), 3,93 (m, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,55/3,37 (2*d, 2 H), 3,29 (m, 2 H), 2,74/2,21 (m, 2 H), 2,74/2,33 (m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 1,41 (s, 18 H), 1,37 (m, 2 H), 1,33 (s, 9 H), 1,17 (t, 3 H), 0,68 (m, 2 H)

Exemplul 136 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[[2-(3-metoxifenil)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 136 este obținut pornind de la intermediarul 123 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,6 (m, 1 H), 7,53 (m, 2 H), 7,46 (t, 1 H), 7,4 (m, 1 H), 7,07 (dd, 1 H), 6,95 (m, 2 H), 4,43/4,28 (2*d, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,38/3,1 (m, 2 H), 3,2/2,85 (m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,1/1,64 (m, 2 H), 1,86/1,36 (m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,13/1,06 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 447,2064 (447,2048)

Analiză Elementară : C=61,90(61,87);H=6,25(7,00);N=6,35(6,27)

Intermediar 124 : 3-{4-[Bis(*ter*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-[[2-(4-propan-2-ilfenil)fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *ter*-butil

Intermediarul 124 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 289 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,49 (dd, 1 H), 7,33 (2*m, 2 H), 7,31 (d, 2 H), 7,27 (d, 2 H), 7,21 (dd, 1 H), 3,93 (m, 2 H), 3,6/3,35 (2*d, 2 H), 3,33 (m, 2 H), 2,95 (hept., 1 H), 2,73/2,23 (2*m, 2 H), 2,73/2,34 (2*m, 2 H), 1,9-1,75 (m, 2 H), 1,9-1,75 (m, 2 H), 1,41/1,32 (2*s, 27 H), 1,38 (m, 2 H), 1,25 (d, 6 H), 1,18 (t, 3 H), 0,7 (m, 2 H)

Exemplul 137 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[[2-(4-propan-2-ilfenil)fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 137 este obținut pornind de la intermediarul 124 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,61 (dd, 1 H), 7,52 (2*t, 2 H), 7,43 (d, 2 H), 7,38 (dd, 1 H), 7,29 (d, 2 H), 4,42/4,24 (2*d, 2 H), 3,35/3,11 (2*m, 2 H), 3,22/2,83 (2*m, 2 H), 2,97 (m, 1 H),

2,95 (m, 2 H), 2,09/1,67 (2*m, 2 H), 1,85/1,6 (2*m, 2 H), 1,6/1,35 (2*m, 2 H), 1,24 (d, 6 H), 1,15/1,05 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 459,2418 (459,2412)

Analiză Elementară : C=65,54(65,49);H=7,39(7,69);N=6,12(6,11)

5

Intermediar 125 : 3-14-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil]-4-etoxi-1-(1H-indazol-4-ilmetil)-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

10 Intermediarul 125 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 1H-indazol-4-carbaldehidă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 13,01 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 7,27 (dd, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 3,98 (m, 2 H), 3,93/3,71 (2*d, 2 H), 3,29/3,16 (m, 2 H), 3,03/2,37 (m, 2 H), 2,83/2,52 (m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 1,38 (s, 18 H), 1,33 (s, 9 H), 1,24/1,1 (m, 2 H), 1,21 (t, 3 H), 0,65/0,51 (m, 2 H)

15

Exemplul 138 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-(1H-indazol-4-ilmetil)-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

20 Exemplul 138 este obținut pornind de la intermediarul 125 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (300 MHz, D₂O) δ ppm 8,29 (s, 1 H), 7,71 (dl, 1 H), 7,49 (dd, 1 H), 7,3 (dl, 1 H), 4,65 (AB, 2 H), 3,71/3,39 (2m, 2 H), 3,56/3,21 (2m, 2 H), 2,87 (m, 2 H), 2,19/1,74 (2m, 2 H), 1,91/1,45 (2m, 2 H), 1,54 (cvint., 2 H), 1,08 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 381,1707 (381,1691)

25

Analiză Elementară : C=53,52(53,68);H=6,73(6,62);N=14,77(14,73)

Intermediar 126 : 3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-1-[[3-(4-clorfenil)piridin-4-il]metil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

30 Intermediarul 126 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 3-(4-clorfenil)piridin-4-carbaldehidă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8,57 (d, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,56 (d, 2 H), 7,54 (d, 1 H), 7,44 (d, 2 H), 3,94 (m, 2 H), 3,53 (AB, 2 H), 3,36 (m, 2 H), 2,7/2,45 (2m, 2 H), 2,7/2,26 (2m, 2 H), 1,89 (m, 4 H), 1,41 (s, 18 H), 1,41 (m, 2 H), 1,35 (s, 9 H), 1,17 (t, 3 H), 0,78 (m, 2 H)

35

Exemplul 139 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[[3-(4-clorfenil)piridin-4-il]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

40 Exemplul 139 este obținut pornind de la intermediarul 126 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,62 (d, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 7,67 (d, 1 H), 7,58 (d, 2 H), 7,38 (d, 2 H), 4,46/4,35 (2*d, 2 H), 3,47/3,12 (2*m, 2 H), 3,17/2,95 (2*m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,15/1,68 (2*m, 2 H), 1,87/1,61 (2*m, 2 H), 1,59/1,38 (2*m, 2 H), 1,08 (m, 2 H)

RMN³¹P : (400 MHz, D₂O) δ ppm 25,1

45

RMN¹³C : (400 MHz, D₂O) δ ppm 147,4, 146,1, 128,3, 126,4, 122,2, 55, 53,2, 49,9, 36, 24,3, 23,9, 22,1, 17,3

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 452,1516 (452,1505)

Analiză Elementară : C=55,97(55,82);H=5,86(6,02);N=9,28(9,30)

50

Intermediar 127 : 3-14-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil]-4-etoxi-4-oxo-1-[(3-fenil-1-benzotiofen-2-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

55 Intermediarul 127 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 283 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,95 (m, 1 H), 7,55 (t, 2 H), 7,47 (t, 1 H), 7,45-7,3 (m, 3 H), 7,45-7,3 (m, 2 H), 4,05 (m, 2 H), 3,81 (dd, 2 H), 3,42/3,33 (m, 2 H), 2,88/2,53 (m, 2 H), 2,88/2,7 (m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 1,49 (m, 2 H), 1,39 (s, 27 H), 1,23 (t, 3 H), 1,14/1,02 (m, 2 H)

Exemplul 140 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(3-fenil-1-benzotiofen-2-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 140 este obținut pornind de la intermediarul 127 conform procedurii D

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,97 (d, 1 H), 7,56 (m, 3 H), 7,49 (d, 1 H), 7,45 (t, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,35 (m, 2 H), 4,6/4,51 (dd, 2 H), 3,55/3,18 (m, 2 H), 3,26/2,9 (m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,18/1,68 (m, 2 H), 1,86/1,34 (m, 2 H), 1,56 (m, 2 H), 1,04 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 473,1669 (473,1663)

Analiză Elementară : C=61,52(61,00);H=5,76(6,19);N=5,51(5,93);S=6,56(6,79)

Exemplul 141 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(3-fenilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 141 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 3-fenilbenzaldehydă conform procedurilor F și D descrise anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,79-7,4 (m, 9 H), 4,49 (m, 1 H), 4,29 (d, 1 H), 3,76 (m, 1 H), 3,51 (dd, 1 H), 3,39 (m, 1 H), 3,13 (dd, 1 H), 2,89 (m, 2 H), 2,27 (m, 1 H), 1,92 (m, 1 H), 1,79 (m, 1 H), 1,58 (masiv, 2 H), 1,48 (m, 1 H), 1,21 (m, 1 H), 1,09 (m, 1 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 417,1937 (417,1943)

Analiză Elementară : C=64,07(63,45);H=6,72(7,02);N=6,86(6,73)

Exemplul 142 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-(4-fenilbutil)-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 142 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 4-fenilbutanal conform procedurilor F și D descrise anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,29 (t, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 7,19 (t, 1 H), 3,5 (m, 1 H), 3,41 (dd, 1 H), 3,2 (m, 1 H), 3,07 (m, 2 H), 3 (m, 1 H), 2,92 (m, 2 H), 2,61 (m, 2 H), 2,19 (m, 1 H), 1,9 (m, 1 H), 1,75-1,1 (m, 10 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 383,2092 (383,2099)

Analiză Elementară : C=59,51(59,67);H=8,12(8,17);N=7,34(7,33)

Exemplul 143 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-(5-fenilpentil)-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 143 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 5-fenilpentanal conform procedurilor F și D descrise anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,33 (t, 2 H), 7,26 (d, 1 H), 7,21 (t, 1 H), 3,6 (m, 1 H), 3,52 (dd, 1 H), 3,28 (m, 1 H), 3,1 (m, 3 H), 2,99 (m, 2 H), 2,62 (t, 2 H), 2,22 (m, 1 H), 1,98 (m, 1 H), 1,8-1,6 (masiv, 2 H), 1,8-1,15 (m, 10 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 397,2251 (397,2256)

Analiză Elementară : C=61,01(60,59);H=7,98(8,39);N=7,12(7,07)

Exemplul 145 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[(4-metilsulfanilfenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 145 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 4-formiltioanisol conform procedurilor F și D descrise anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,41/7,37 (2*d, 4 H), 4,38/4,17 (2*d, 2 H), 3,7/3,31 (2*m, 2 H), 3,45/3,09 (2*m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 2,22/1,78 (2*m, 2 H), 1,92/1,59 (2*m, 2 H), 1,58/1,47 (2*m, 2 H), 1,22/1,1 (2*m, 2 H)

RMN³¹P : (400 MHz, D₂O) δ ppm 25,9

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 387,1512 (387,1507)

Analiză Elementară : C=52,52(52,84);H=6,70(7,04);N=7,35(7,25);S=8,34(8,30)

Exemplul 146 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[(3-carboxifenil)metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 146 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 3-formilbenzoat de metil conform procedeele F și D descrise anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,03 (2*m, 2 H), 7,7 (d, 1 H), 7,59 (t, 1 H), 4,52/4,3 (2*d, 2 H), 3,75/3,4 (2*m, 2 H), 3,4/3,12 (2*m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,25/1,81 (2*m, 2 H), 1,95/1,58 (2*m, 2 H), 1,62-1,43 (masiv, 2 H), 1,2/1,1 (2*m, 2 H)

RMN³¹P : (400 MHz, D₂O) δ ppm 25

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 385,1522 (385,1528)

Analiză Elementară : C=53,60(53,12);H=6,54(6,56);N=7,42(7,29)

Exemplul 147 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[(4-carboxifenil)metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 147 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 4-formilbenzoat de metil conform procedeele F și D descrise anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 8 (d, 2 H), 7,6 (d, 2 H), 4,52/4,3 (2*d, 2 H), 3,75/3,4 (2*m, 2 H), 3,45/3,13 (dd, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,28/1,8 (2*m, 2 H), 1,9/1,55 (2*m, 2 H), 1,55/1,5 (m, 2 H), 1,2/1,1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 385,1524 (385,1528)

Analiză Elementară : C=52,66(53,12);H=6,04(6,56);N=7,33(7,29)

Exemplul 148 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[[4-(difluormetoxi)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 148 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 4-(difluormetoxi)benzaldehydă conform procedeele F și D descrise anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,5 (d, 2 H), 7,25 (d, 2 H), 6,83 (t, 1 H), 4,4/4,22 (2*d, 2 H), 3,7/3,32 (dd, 2 H), 3,45/3,1 (dd, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,25/1,78 (2*m, 2 H), 1,9/1,6 (2*m, 2 H), 1,6/1,46 (2*m, 2 H), 1,22/1,1 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 407,1551 (407,1547)

Analiză Elementară : C=50,33(50,25);H=5,97(6,20);N=7,02(6,89)

Exemplul 149 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(1S)-1-feniletil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 149 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la acetofenonă conform procedeele F și D descrise anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,5 (m, 5 H), 4,67 (quad., 1 H), 3,72/3,53 (2*m, 1 H), 3,62/3,41 (2*m, 1 H), 3,29/3,13 (2*m, 1 H), 3,09-2,9 (m, 1 H), 3,09-2,9 (m, 2 H), 2,28/2,11 (2*m, 1 H), 2-1,65 (m, 1 H), 2-1,65 (m, 2 H), 1,7 (2*d, 3 H), 1,7-1,05 (m, 2 H), 1,7-1,05 (m, 2 H)

RMN³¹P : (400 MHz, D₂O) δ ppm 26,4/26,2

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 355,1807 (355,1781)

Analiză Elementară : C=57,43(57,62);H=7,57(7,68);N=7,96(7,90)

Exemplul 150 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[(3,4-difluorfenil)metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 150 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 3,4-difluorbenzaldehydă conform procedeele F și D descrise anterior.

RMN¹H : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,46-7,22 (m, 3 H), 4,28 (AB, 2 H), 3,69/3,42 (2m, 2 H), 3,34/3,1 (m+dd, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,23/1,77 (2m, 2 H), 1,92/1,46 (2m, 2 H), 1,59 (cvint., 2 H), 1,22/1,09 (2m, 2 H)

RMN¹⁹F : (300 MHz, D₂O) δ ppm -135,5

RMN³¹P : (300 MHz, D₂O) δ ppm 23

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 377,1416 (377,1441)

Analiză Elementară : C=50,40(51,06);H=6,20(6,16);N=7,38(7,44)

Exemplul 151 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[[3-[(dimetilamino)metil]-4-hidroxifenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

- Exemplul 151 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 3-(dimetilaminometil)-4-hidroxi-benzaldehidă conform procedeelelor F și D descrise anterior.
- 5 RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,45 (d, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 4,35/4,18 (2*d, 2 H), 4,32/4,28 (2*d, 2 H), 3,7/3,3 (2*m, 2 H), 3,44/3,08 (dd, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,8 (d, 6 H), 2,2/1,75 (2*m, 2 H), 1,9/1,45 (2*m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,25/1,1 (2*m, 2 H)
- ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 414,2155 (414,2157)
- 10 Analiză Elementară : C=46,97(47,82);H=5,90(6,31);N=7,67(7,97)

Exemplul 152 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[(2-fluorfenil)metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

- Exemplul 152 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-fluorbenzaldehydă conform procedeelelor F și D descrise anterior.
- 15 RMN¹H : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,5 (m, 2 H), 7,26 (m, 2 H), 4,41 (si, 2 H), 3,7/3,35 (2m, 2 H), 3,52/3,21 (2m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,22/1,77 (2m, 2 H), 1,95/1,49 (2m, 2 H), 1,61 (cvint., 2 H), 1,28/1,14 (2m, 2 H)
- 20 RMN¹⁹F : (300 MHz, D₂O) δ ppm -115
- RMN³¹P : (300 MHz, D₂O) δ ppm 25,6
- ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 359,1530 (359,1535)
- Analiză Elementară : C=53,34(53,63);H=6,46(6,75);N=7,77(7,82)

EXEMPLE 153 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[(3-fluorfenil)metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

- Exemplul 153 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 3-fluorbenzaldehydă conform procedeelelor F și D descrise anterior.
- 30 RMN¹H : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,48 (m, 1 H), 7,24 (m, 3 H), 4,31 (AB, 2 H), 3,71/3,35 (2m, 2 H), 3,45/3,12 (2m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,24/1,77 (2m, 2 H), 1,93/1,46 (2m, 2 H), 1,58 (cvint., 2 H), 1,22/1,1 (2m, 2 H)
- RMN¹⁹F : (300 MHz, D₂O) δ ppm -112
- RMN³¹P : (300 MHz, D₂O) δ ppm 22,9
- 35 ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 359,1536 (359,1535)
- Analiză Elementară : C=53,15(53,63);H=6,41(6,75);N=7,83(7,82)

Exemplul 154 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

- 40 Exemplul 154 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-(Boc-amino)piridin-5-carboxaldehidă conform procedeelelor F și D descrise anterior.
- RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,97 (d, 1 H), 7,61 (dd, 1 H), 6,71 (d, 1 H), 4,18 (AB, 2 H), 3,67/3,29 (2m, 2 H), 3,42/3,05 (2m, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 2,22/1,77 (2m, 2 H), 1,93/1,47 (2m, 2 H), 1,59 (cvint., 2 H), 1,25/1,11 (2m, 2 H)
- 45 RMN³¹P : (400 MHz, D₂O) δ ppm 23,2
- ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 357,1696 (357,1691)
- Analiză Elementară : C=51,09(50,56);H=6,51(7,07);N=15,78(15,72)

Exemplul 155 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(2-fenoxifenil)-metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

- Exemplul 155 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-fenoxibenzaldehydă conform procedeelelor F și D descrise anterior.
- 55 RMN¹H : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,47 (t, 1 H), 7,41 (t, 2 H), 7,27-7,09 (m, 4 H), 7,05 (d, 2 H), 4,27 (AB, 2 H), 3,68/3,3 (2m, 2 H), 3,46/3,07 (2m, 2 H), 2,91 (m, 2 H), 2,23/1,76 (2m, 2 H), 1,93/1,46 (2m, 2 H), 1,6 (cvint., 2 H), 1,15 (m, 2 H)
- RMN³¹P : (300 MHz, D₂O) δ ppm 25,8
- ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 433,1894 (433,1892)

Analiză Elementară : C=61,51(61,10);H=6,57(6,76);N=6,61(6,48)

Exemplul 156 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[[2-(4-clorfenil)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

5

Exemplul 156 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-(4-clorfenil)benzaldehydă conform procedeelelor F și D descrise anterior.

RMN¹H : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,6/7,52/7,4 (m, 3 H), 7,52/7,34 (2d, 4 H), 4,35 (AB, 2 H), 3,4/3,1 (2m, 2 H), 3,17/2,86 (2m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,09/1,64 (2m, 2 H), 1,85/1,35 (2m, 2 H), 1,58 (m, 2 H), 1,08 (m, 2 H)

10

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 451,1559 (451,1553)

Analiză Elementară : C=58,24(58,60);H=5,82(6,26);N=6,48(6,21)

Exemplul 157 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[(2-bromfenil)metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

15

Exemplul 157 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-brombenzaldehydă conform procedeelelor F și D descrise anterior.

RMN¹H : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,75 (dl, 1 H), 7,53 (dd, 1 H), 7,45 (tl, 1 H), 7,39 (td, 1 H), 4,44 (AB, 2 H), 3,74/3,43 (2m, 2 H), 3,5/3,28 (2m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,24/1,79 (2m, 2 H), 1,95/1,5 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,26/1,1 (2m, 2 H)

20

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 419,0732 (419,0735)

Analiză Elementară : C=45,33(45,84);H=5,29(5,77);N=7,00(6,68)

Exemplul 159 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(2-oxo-1,3-dihidroindol-5-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

25

Exemplul 159 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la oxindol-5-carboxaldehydă conform procedeelelor F și D descrise anterior.

RMN¹H : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,35 (d, 1 H), 7,3 (dd, 1 H), 7 (d, 1 H), 4,35/4,15 (dd, 2 H), 3,7/3,3 (2m, 2 H), 3,6 (dd, 2 H), 3,4/3,1 (2dd, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,2/1,75 (2m, 2 H), 1,9/1,45 (2m, 2 H), 1,58 (m, 2 H), 1,3-1 (2m, 2 H)

30

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 396,1692 (396,1688)

Analiză Elementară : C=54,70(54,68);H=6,42(6,63);N=10,57(10,63)

35

Exemplul 160 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 160 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzaldehydă conform procedeelelor F și D descrise anterior.

40

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,26 (d, 1 H), 7,72 (m, 2 H), 7,65 (d, 1 H), 4,78/4,36 (2*d, 2 H), 4/3,55 (m, 2 H), 3,44/3,25 (m, 2 H), 2,91 (m, 2 H), 2,5 (s, 3 H), 2,31/1,88 (m, 2 H), 1,88/1,49 (m, 2 H), 1,58 (m, 2 H), 1,22/1,02 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 423,1801 (423,1797)

45

Analiză Elementară : C=53,57(54,02);H=6,25(6,44);N=12,77(13,26)

Exemplul 161 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[[2-[2-metil-5-(trifluormetil)pirazol-3-il]fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 156 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-[1-metil-3(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il]benzaldehydă conform procedeelelor F și D descrise anterior.

50

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,71 (d, 1 H), 7,67 (t, 1 H), 7,63 (t, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 4,3/4,18 (dl, 2 H), 3,53/3,21 (m, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 3,27/3,03 (m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,18/1,71 (m, 2 H), 2,18/1,43 (m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,18/1,1 (m, 2 H)

55

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 489,1903 (489,1878)

Analiză Elementară : C=51,66(51,64);H=5,61(5,78);N=11,25(11,47)

Exemplul 162 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[[2-(2,4-difluorfenil)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

- Exemplul 162 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 287 conform procedeelelor F și D descrise anterior.
- 5 RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,65 (m, 1 H), 7,57 (m, 2 H), 7,4 (m, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 7,1 (2*m, 2 H), 4,45-4 (m, 2 H), 3,7-2,8 (m, 2 H), 3,7-2,8 (m, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 2,15/1,66 (2*m, 2 H), 1,88/1,6 (2*m, 2 H), 1,6/1,38 (2*m, 2 H), 1,15/1,05 (2*m, 2 H)
- ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 453,1745 (453,1754)
- 10 Analiză Elementară : C=58,27(58,40);H=6,09(6,01);N=6,17(6,19)

Exemplul 163 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[[2-fluor-6-(4-hidroxifenil)fenil]-metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

- Exemplul 163 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-fluor-6-(4-hidroxifenil)benzaldehydă conform procedeelelor F și D descrise anterior.
- 15 RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,52 (m, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,22 (d, 2 H), 7,19 (m, 1 H), 6,98 (d, 2 H), 4,41 (dd, 2 H), 3,45/3,09 (m, 2 H), 3,16/2,9 (m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,09/1,64 (m, 2 H), 1,86/1,35 (m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,08 (m, 2 H)
- 20 ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 451,1813 (451,1798)
- Analiză Elementară : C=58,33(58,66);H=5,35(6,27);N=6,49(6,22)

Exemplul 164 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[[2-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

- Exemplul 164 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 279 conform procedeelelor F și D descrise anterior.
- 25 RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8,2-7,9 (s, 3 H), 7,45 (d, 1 H), 7,3 (m, 2 H), 7,15 (d, 1 H), 6,95 (dd, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 6,8 (dd, 1 H), 6,05 (s, 2 H), 3,5 (d, 1 H), 3,4 (d, 1 H), 2,9 (m, 1 H), 2,7 (t, 2 H), 2,55 (m, 1 H), 2,35 (m, 1 H), 2,25 (m, 1 H), 1,7 (m, 1 H), 1,6-1 (m, 7 H)
- 30 ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 461,1854 (461,1841)
- Analiză Elementară : C=60,04(59,99);H=6,06(6,35);N=5,62(6,08)

EXEMPLE 165 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[[2-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] metil] -4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

- Exemplul 165 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-(6-metoxi-3-piridinil)benzaldehydă conform procedeelelor F și D descrise anterior.
- 40 RMN¹H : (300 MHz, D₂O) δ ppm 8,05 (s, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,6 (m, 1 H), 7,5 (m, 2 H), 7,35 (m, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 4,4 (d, 1 H), 4,25 (d, 1 H), 3,9 (s, 3 H), 3,55-3,3 (m, 1 H), 3,3-3,1 (m, 1 H), 3,1 (m, 1 H), 2,95 (t, 2 H), 2,85 (m, 1 H), 2,1 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,75-1,5 (m, 3 H), 1,35 (m, 1 H), 1,2-0,95 (m, 2 H)
- ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 448,1996 (448,2001)
- 45 Analiză Elementară : C=59,45(59,05);H=6,75(6,76);N=9,12(9,39)

Exemplul 166 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[[2-(6-oxo-1H-piridin-3-il)fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

- Exemplul 166 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 237 conform procedeelelor F și D descrise anterior.
- 50 RMN¹H : (300/400 MHz, D₂O) δ ppm 7,7 (dd, 1 H), 7,6 (s, 1 H), 7,6-7,3 (2*m, 2 H), 6,7 (d, 1 H), 4,35 (m, 2 H), 3,6-3,4 (m, 1 H), 3,4-3,05 (m, 2 H), 3 (m, 1 H), 2,9 (t, 2 H), 2,1 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,7 (m, 1 H), 1,6 (m, 2 H), 1,4 (m, 1 H), 1,25-0,95 (m, 2 H)
- ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 434,1860 (434,1844)
- 55 Analiză Elementară : C=58,86(58,19);H=6,27(6,51);N=9,89(9,69)

EXEMPLE 167 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[(2-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilfenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

- Exemplul 167 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 227 conform procedeelelor F și D descrise anterior.
- 5 RMN¹H : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,98 (d, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,65 (m, 2 H), 7,52 (m, 1 H), 7,45 (dd, 1 H), 7,22 (m, 1 H), 6,98 (t, 1 H), 4,25 (m, 2 H), 3,45/3,1 (2*m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,85 (m, 2 H), 2,12/1,55 (2*m, 2 H), 1,8/1,55 (2*m, 2 H), 1,55/0,95 (2*m, 2 H), 1,28/0,95 (2*m, 2 H)
- 10 ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 457,2004 (457,20046)
Analiză Elementară : C=59,82(60,52);H=5,48(6,40);N=11,98(12,27)

Exemplul 168 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[(2-clorfenil)metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

- Exemplul 168 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-clorbenzaldehydă conform procedeelelor F și D descrise anterior.
- 15 RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,58/7,53 (2*d, 2 H), 7,48/7,4 (2*m, 2 H), 4,44 (m, 2 H), 3,71/3,41 (2*m, 2 H), 3,51/3,28 (2*m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,22/1,78 (2*m, 2 H), 1,95/1,61 (2*m, 2 H), 1,6/1,49 (2*m, 2 H), 1,28/1,11 (2*m, 2 H)
- 20 RMN³¹P : (400 MHz, D₂O) δ ppm -25,5
ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 375,1235 (375,1240)
Analiză Elementară : C=51,58(51,27);H=6,22(6,45);N=7,65(7,47)

Exemplul 169 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

- Exemplul 169 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la acetofenonă conform procedeelelor F și D descrise anterior.
- 30 RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,5 (m, 5 H), 4,67 (cvad., 1 H), 3,72/3,53 (2*m, 1 H), 3,62/3,41 (2*m, 1 H), 3,29/3,13 (2*m, 1 H), 3,09-2,9 (m, 1 H), 3,09-2,9 (m, 2 H), 2,28/2,11 (2*m, 1 H), 2-1,65 (m, 1 H), 2-1,65 (m, 2 H), 1,7 (2*d, 3 H), 1,7-1,05 (m, 2 H), 1,7-1,05 (m, 2 H)
- 35 RMN³¹P : (400 MHz, D₂O) δ ppm 26,4/26,2
ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 355,1783 (355,1786)
Analiză Elementară : C=58,22(57,62);H=7,85(7,68);N=8,04(7,90)

EXEMPLE 170 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(2-fenilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

- Exemplul 170 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-fenilbenzaldehydă conform procedeelelor F și D descrise anterior.
- 40 RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,65-7,3 (m, 6 H), 4,33 (AB, 2 H), 3,43-3 (m, 3 H), 2,92 (dd, 1 H), 2,82 (m, 2 H), 2,06/1,57 (2m, 2 H), 1,83/1,33 (2m, 2 H), 1,57 (m, 2 H), 1,08 (m, 2 H)
- 45 ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 417,1945 (417,1943)
Analiză Elementară : C=63,68(63,45);H=6,84(7,02);N=6,85(6,73)

EXEMPLE 171 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[[2-(furan-3-il)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

- Exemplul 171 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 290 conform procedeelelor F și D descrise anterior.
- 50 RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,68 (m, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 7,58-7,44 (m, 4 H), 6,63 (m, 1 H), 4,49/4,4 (2*d, 2 H), 3,5/3,22 (2*m, 2 H), 3,34/3,01 (2*m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,1/1,68 (2*m, 2 H), 1,69/1,6 (2*m, 2 H), 1,59/1,41 (2*m, 2 H), 1,18/1,08 (2*m, 2 H)
- 55 ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 407,1736 (407,1735)
Analiză Elementară : C=59,20(59,11);H=7,12(6,70);N=7,00(6,89)

EXEMPLE 172 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[[2-(3-hidroxfenil)fenil]-metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

- Exemplul 172 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 281 conform procedeelelor F și D descrise anterior.
- 5 RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,52 (m, 2 H), 7,39 (m, 1 H), 7,39 (m, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 6,95 (dd, 1 H), 6,9 (dl, 1 H), 6,85 (si, 1 H), 4,44/4,29 (d, 2 H), 3,38/3,13 (m, 2 H), 3,2/2,85 (m, 2 H), 3,13/1,36 (m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,1-1,65 (m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,13/1,05 (m, 2 H)
- ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 433,1895 (433,1892)
- 10 Analiză Elementară : C=61,64(61,10);H=6,51(6,76);N=6,73(6,48)

Exemplul 173 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[[2-(4-clorfenil)-4-fluorfenil]-metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

- 15 Exemplul 173 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 220 conform procedeelelor F și D descrise anterior.
- RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,59 (dd, 1 H), 7,51 (d, 2 H), 7,32 (d, 2 H), 7,23 (td, 1 H), 7,14 (dd, 1 H), 4,3 (AB, 2 H), 3,37/3,06 (2m, 2 H), 3,11/2,81 (2m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,06/1,62 (2m, 2 H), 1,83/1,33 (2m, 2 H), 1,56 (m, 2 H), 1,05 (m, 2 H)
- 20 ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 469,1470 (469,1459)
- Analiză Elementară : C=56,07(56,35);H=5,39(5,80);N=6,03(5,97)

Exemplul 174 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(2-propan-2-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

- 25 Exemplul 174 este obținut pornind de la intermediarul 21 și de la 2-izopropilbenzaldehydă conform procedeelelor F și D descrise anterior.
- RMN¹H : (500 MHz, D₂O) δ ppm 7,49 (d, 1 H), 7,45 (t, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,28 (t, 1 H), 4,39 (dd, 2 H), 3,65 (dd, 1 H), 3,5 (dd, 1 H), 3,35 (m, 1 H), 3,21 (dd, 1 H), 3,09 (m, 1 H), 2,91 (m, 2 H), 2,17 (m, 1 H), 1,93 (m, 1 H), 1,74 (m, 1 H), 1,58 (m, 2 H), 1,47 (m, 1 H), 1,24 (m, 1 H), 1,2/1,18 (2*s, 6 H), 1,1 (m, 1 H)
- 30 ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 383,2097 (383,2099)
- Analiză Elementară : C=59,45(59,67);H=8,00(8,17);N=7,60(7,33)

- 35 **Exemplul 175 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-[[2-(3,4-diclorfenil)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic**

- Exemplul 175 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 215 conform procedeelelor F și D descrise anterior.
- 40 RMN¹H : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,62 (d, 1 H), 7,6 (m, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,52 (m, 2 H), 7,37 (m, 1 H), 7,24 (dd, 1 H), 4,34 (AB, 2 H), 3,45/3,07 (2m, 2 H), 3,12/2,83 (2m, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 2,1/1,63 (2m, 2 H), 1,84/1,33 (2m, 2 H), 1,57 (m, 2 H), 1,04 (m, 2 H)
- ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 485,1158 (485,1163)
- 45 Analiză Elementară : C=54,91(54,44);H=5,37(5,61);N=5,35(5,77)

Exemplul 176 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(3-feniltiofen-2-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

- Exemplul 176 este obținut pornind de la intermediarii 21 și 284 conform procedeelelor F și D descrise anterior.
- 50 RMN¹H : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,62 (d, 1 H), 7,49 (t, 2 H), 7,44 (t, 1 H), 7,4 (d, 2 H), 7,17 (d, 1 H), 4,6 (AB, 2 H), 3,52/3,13 (2m, 2 H), 3,13/2,73 (2m, 2 H), 2,91 (m, 2 H), 2,12/1,66 (2m, 2 H), 1,81/1,26 (2m, 2 H), 1,55 (m, 2 H), 0,97 (m, 2 H)
- ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 423,1525 (423,1507)
- 55 Analiză Elementară : C=56,76(56,86);H=6,46(6,44);N=7,19(6,63);S=7,30(7,59)

Procedeul G : Separare chirală a diastereoizomerilor intermediarului 20b

Intermediar 128: (3S)-3-{4-[Bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]butil}-1-benzil-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *tert*-butil

5 Intr-un balon de 1L cu trei gaturi echipat cu agitare mecanică se introduc succesiv, sub o atmosferă de argon, DMSO (30 mL) și NaH de 60% (6,78 g, 186,6 mmoli, 1,6 eq). Balonul este menținut la temperatura ambiantă cu ajutorul unei băi de apă. Apoi se adaugă picătură cu picătură o soluție a intermediarului 204 (41,1 g, 116,7 mmoli, 1,1 eq) în DMSO (25 mL) timp de 5 minute.

10 După aceasta este adăugată picătură cu picătură o soluție de intermediar 19 (37,54 g, 106 mmoli) în DMSO (100 mL) menținând temperatura sub 20°C. În fapt, adăugarea provoacă o încălzire importantă ca și o îngroșare puternică a mediului de reacție. După terminarea adăugării se adaugă 100 mL de THF anhidru pentru a putea menține agitarea. După 3h, amestecul de reacție este răcit cu ajutorul unei băi de apă cu gheață și este hidrolizat prin adăugarea a 500 mL de soluție saturată

15 de NH₄Cl. Amestecul este după aceasta extras cu AcOEt (3 x 300 mL). Fazele organice sunt apoi reunite, sunt spalate cu o soluție saturată de NaCl (2 x 300 mL) și sunt uscate pe MgSO₄ înainte de a fi concentrate la presiune redusă pentru a conduce la un solid gălbui (69,94 g), amestec de 4 diastereoizomeri. Cei 4 diastereoizomeri ai intermediarului 20b sunt separați pe o coloană chirală de tip (*R,R*)-Whelk-O-1 de 2,5 kg per lot de 8 g, fiecare lot necesitând 2 treceri în următoarele

20 condiții :

Prima trecere :

25 Amestecul conținând cei 4 diastereoizomeri ai intermediarului 20b (8 g de brut) se depune pe o coloană chirală de tip (*R,R*)-Whelk-O-1 de 2,5 kg utilizând ca fază mobilă DCM/heptan (55:45) + 10% NEt₃ pentru a izola diastereoizomerul 4 (număr atribuit conform ordinei de ieșire din coloană) al intermediarului 20b.

A doua trecere :

30 Amestecul conținând cei 3 diastereoizomeri rămași ai intermediarului 20b este depus pe o coloană chirală de tip (*R,R*)-Whelk-O-1 de 2,5 kg utilizând ca fază mobilă MTBE + 10% DEA pentru a izola diastereoizomerul 2.

35 După 9 injectări, fracțiile conținând diastereoizomerii 2 și 4 ai intermediarului 20b sunt reunite și evaporate la presiune redusă pentru a conduce la intermediarul 128 (25,2 g, 40,3 mmoli), carbon cuaternar cu configurație (*S*) cu un randament de 38%.

RMN¹H : (400 MHz, dmsd-d₆) δ ppm 7,3 (m, 5 H), 4 (m, 2 H), 3,6 (d, 1 H), 3,4 (d, 1 H), 3,35 (m, 2 H), 2,9 (m, 1H), 2,8 (dd, 1 H), 2,45 (dd, 1 H), 2,3 (m, 1 H), 1,9 (m, 4 H), 1,4 (m, 2 H), 1,38 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,2 (t, 3 H), 0,8 (3, 2 H).

40 **IR (cm⁻¹) :** 1760-1680 cm⁻¹ (C=O), 1124 cm⁻¹ (P=O), 1124 cm⁻¹ (C-O-C).

Intermediar 129: (3S)-3-{4-[Bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *tert*-butil

45 Intr-un balon de 500 mL la temperatura ambiantă și sub flux de argon se introduc succesiv intermediarul 128 (30,35 g, 48,6 moli), etanol (200 mL), Pd/C (3,03 g, 10% masic) și HCl de 37% (3 mL, 0,8 eq). Argonul este după aceasta înlocuit cu o atmosferă de hidrogen. Reacția este urmărită prin LC/MS. După 4h, reacția este totală și catalizatorul este filtrat pe fibră de sticlă. Filtratul este evaporat la sec pentru a obține un ulei galben care este reluat cu AcOEt

50 (200 mL) și cu o soluție de NaHCO₃ de 10% (200 mL). După decantare, faza apoasă este extrasă cu AcOEt (3 x 100 mL). Fazele organice sunt reunite, apoi sunt spalate cu o soluție saturată de NaCl (400 mL), sunt uscate pe MgSO₄ și sunt concentrate pentru a conduce la intermediarul 129 sub forma unui solid alb (23,12 g, 43,24 mmoli) cu un randament de 89%.

55 **RMN¹H :** (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 4,01 la 3,88 (m, 2 H), 3,47 (m, 2 H), 2,95-2,68 (2m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,23 (m, 1 H), 1,92-1,68 (m, 4 H), 1,48 (m, 2 H), 1,44 (s, 9 H), 1,41 (s, 9 H), 1,3 (s, 9 H), 1,27/0,97 (2m, 2 H), 1,24/0,97 (2t, 3 H).

IR (cm⁻¹) : 1715-1692 cm⁻¹ (C=O), 1125 cm⁻¹ (C-O-C).

Exemplul 177: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-benzil-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 177 este obținut pornind de la intermediarul 128 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,49 (m, 5 H), 4,41/4,21 (2d, 2 H), 3,7/3,32 (2m, 2 H), 3,5/3,1 (2m, 2 H), 2,91 (m, 2 H), 2,22/1,78 (2m, 2 H), 1,92 (m, 1 H), 1,6 (m, 2 H), 1,45 (m, 1 H), 1,22/1,1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 341,1638 (341,1630)

Analiză Elementară: C=56,43(56,46);H=7,33(7,40);N=8,20(8,23)

PR: -45,630 (589 nm, T=20°C, C=1,1)

Intermediar 131: (3S)-3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-1-[[2-(3,4-dimetoxifenil)-4-fluorfenil]metil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

Intermediarul 131 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 229 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,5 (dd, 1 H), 7,15 (m, 1 H), 7,05 (m, 2 H), 6,9 (m, 2 H), 3,95 (m, 2 H), 3,8 (2s, 6 H), 3,55 (d, 1 H), 3,35 (d, 1 H), 3,3 (m, 2 H), 2,85-2,65 (m, 2 H), 2,35 (dd, 1 H), 2,25 (m, 1 H), 2-1,75 (m, 4 H), 1,45-1,3 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,2 (t, 3 H), 0,8-0,6 (m, 2 H).

Exemplul 179: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[[2-(3,4-dimetoxifenil)-4-fluorfenil] metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 179 este obținut pornind de la intermediarul 131 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,6 (dd, 1 H), 7,2 (td, 1 H), 7,1 (m, 1 H), 7 (dd, 1 H), 6,9 (dd, 1 H), 4,4/4,25 (2 d, 2 H), 3,8 (2 s, 6 H), 3,35 (m, 1 H), 3,2-2,75 (m, 5 H), 2,05 (m, 1 H), 1,8 (m, 1 H), 1,6 (m, 3 H), 1,3 (m, 1 H), 1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 495,2056 (495,2060)

Analiză Elementară: C=58,64(58,29);H=6,44(6,52);N=5,72(5,67)

PR: -23,170 (589 nm, T=21°C, C=0,8)

Intermediar 132: (3S)-3-14-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[[4-fluor-2-(4-metilfenil)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

Intermediarul 132 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 272 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,51 (dd, 1 H), 7,26 (s, 4 H), 7,18 (td, 1 H), 7,01 (dd, 1 H), 3,93 (m, 2 H), 3,42 (AB, 2 H), 3,34 (m, 2 H), 2,72/2,2 (2m, 2 H), 2,72/2,32 (2m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 1,9-1,7 (m, 4 H), 1,41 (s, 18 H), 1,37 (m, 2 H), 1,34 (s, 9 H), 1,17 (t, 3 H), 0,7 (m, 2 H)

Exemplul 180: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[[4-fluor-2-(4-metilfenil)fenil]-metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 180 este obținut pornind de la intermediarul 132 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,61 (dd, 1 H), 7,36 (d, 2 H), 7,26 (d, 2 H), 7,23 (td, 1 H), 7,15 (dd, 1 H), 4,41/4,26 (2*d, 2 H), 3,35/3,09 (m, 2 H), 3,17/2,81 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,08/1,64 (m, 2 H), 1,85/1,35 (m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,13/1,05 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 449,2005 (449,2005)

Analiză Elementară: C=61,57(61,60);H=6,53(6,74);N=6,45(6,25)

PR: -15,640 (589 nm, T=20°C, C=1,0)

Intermediar 133: (3S)-3-{4-[Bis(*ter*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-[(2-fenilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *ter*-butil

Intermediarul 133 este obținut pornind de la intermediarul 129 și de la 2-fenilbenzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,52-7,2 (m, 9 H), 4,06-3,86 (m, 2 H), 3,55/3,36 (AB, 2 H), 3,36 (m, 2 H), 2,71/2,32/2,19 (3m, 4 H), 1,95-1,65 (m, 4 H), 1,42/1,34 (2s, 27 H), 1,37 (m, 2 H), 1,21/1,17 (2t, 3 H), 0,68 (m, 2 H)

Exemplul 181: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(2-fenilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 181 este obținut pornind de la intermediarul 133 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,65-7,3 (m, 9 H), 4,3 (AB, 2 H), 3,43/3 (m, 3 H), 2,92 (dd, 1 H), 2,82 (m, 2 H), 2,06-1,57 (2m, 2 H), 1,83/1,33 (2m, 2 H) 1,57 (m, 2 H), 1,08 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 417,1938 (417,1943)

Analiză Elementară : C=62,99(63,45);H=6,45(7,02);N=6,93(6,73)

Intermediar 134: (3S)-3-{4-[Bis(*ter*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-[(2-pirimidin-5-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *ter*-butil

Intermediarul 134 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 236 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (300 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 9,2 (s, 1 H), 8,85 (s, 2 H), 7,45 (m, 3 H), 7,35 (d, 1 H), 3,95 (m, 2 H), 3,55 (d, 1 H), 3,4 (d, 1 H), 3,3 (m, 2 H), 2,8-2,55 (m, 2 H), 2,45-2,15 (2*m, 2 H), 2,15-1,7 (m, 2 H), 2-1,55 (m, 4 H), 1,5-1,25 (3s, 27 H), 1,2 (t, 3 H), 0,6 (m, 2 H)

Exemplul 182: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(2-pirimidin-5-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 182 este obținut pornind de la intermediarul 134 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 9,15 (s, 1 H), 8,82 (s, 2 H), 7,7-7,55 (m, 3 H), 7,43 (d, 1 H), 4,4/4,3 (2d, 2 H), 3,6-3,35 (m, 1 H), 3,3-3,1 (m, 1 H), 3,1 (m, 1 H), 2,95 (m, 3 H), 2,1 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,65 (m, 1 H), 1,62-1,45 (m, 2 H), 1,35 (m, 1 H), 1,15-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 419,1855 (419,1848)

Analiză Elementară : C=57,01(57,41);H=6,57(6,50);N=13,45(13,39)

PR: -20,520 (589 nm, T=20°C, C=1,0)

Intermediar 135: (3S)-3-{4-[Bis(*ter*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-[(2-tiofen-2-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *ter*-butil

Intermediarul 135 este obținut pornind de la intermediarul 129 și de la 2-(2-tienil)benzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (300 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,62 (d, 1 H), 7,45-4,3 (m, 4 H), 7,25 (d, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 4,1-3,9 (quad., 2 H), 3,65/3,45 (d, 2 H), 3,4-3,2 (m, 2 H), 2,9-2,7 (m, 2 H), 2,4-2,3 (m, 2 H), 1,9-1,7 (m, 4 H), 1,5-1,3 (m, 2 H), 1,4/1,35 (2*s, 27 H), 1,2 (t, 3 H), 0,7-0,5 (m, 2 H)

Exemplul 183: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(2-tiofen-2-ilfenil) metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 183 este obținut pornind de la intermediarul 135 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,6 (d, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 7,48 (m, 2 H), 7,45 (d, 1 H), 7,15 (dd, 1 H), 7,1 (t, 1 H), 4,5/1,4 (2*d, 2 H), 3,5-3,2 (m, 3 H), 3-2,85 (m, 3 H), 2,15/1,7 (m, 4 H), 1,88 (m, 1 H), 1,55 (m, 2 H), 1,2-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 423,1505 (423,1507)

Analiză Elementară : C=57,14(56,86);H=6,12(6,44);N=6,61(6,63);S=7,33(7,59)

PR : -18,340 (589 nm, T=20°C, C=0,9)

Intermediar 136: (3S)-3-{4-[Bis(*terf*-butoxtcarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-[(2-piridin-3-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terf*-butil

5

Intermediarul 136 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 260 conform procedurii F descris anterior.

10 RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8,59 (dd, 1 H), 8,56 (dd, 1 H), 7,82 (dt, 1 H), 7,49 (dd, 1 H), 7,48 (ddd, 1 H), 7,42/7,39 (2td, 2 H), 7,27 (dd, 1 H), 3,92 (m, 2 H), 3,44 (AB, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,7/2,2 (2m, 2 H), 2,7/2,35 (2m, 2 H), 1,95-1,66 (m, 4 H), 1,42 (s, 18 H), 1,35 (m, 2 H), 1,33 (s, 9 H), 1,17 (t, 3 H), 0,63 (m, 2 H)

Exemplul 184: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(2-piridin-3-ilfenil) metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

15

Exemplul 184 este obținut pornind de la intermediarul 136 conform procedurii D descris anterior.

20 RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8,57 (d, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 7,57 (m, 1 H), 7,57 (m, 2 H), 7,4 (m, 1 H), 4,41/4,29 (dd, 2 H), 3,44/3,12 (dd, 2 H), 3,2/2,86 (dd, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 2,1/1,67 (2*m, 2 H), 1,85/1,35 (2*m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,08 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 418,1871 (418,1895)

Analiză Elementară : C=60,35(60,42);H=6,74(6,76);N=9,70(10,07)

PR: -20,940 (589 nm, T=28°C, C=0,9)

25 **Intermediar 137: (3S)-3-{4-[Bis(*terf*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[[4-fluor-2-(3-metoxifenil)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terf*-butil**

30 Intermediarul 137 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 222 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,51 (dd, 1 H), 7,36 (t, 1 H), 7,2 (td, 1 H), 7,05 (dd, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 6,91 (m, 1 H), 6,9 (m, 1 H), 3,93 (m, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,52/3,33 (2*d, 2 H), 3,33 (m, 2 H), 2,72/2,21 (m, 2 H), 2,72/2,32 (m, 2 H), 2-1,75 (m, 4 H), 1,4 (s, 18 H), 1,37 (m, 2 H), 1,34 (s, 9 H), 1,17 (t, 3 H), 0,69 (m, 2 H)

35

Exemplul 185: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[[4-fluor-2-(3-metoxifenil)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

40 Exemplul 185 este obținut pornind de la intermediarul 137 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,62 (dd, 1 H), 7,46 (t, 1 H), 7,25 (td, 1 H), 7,16 (dd, 1 H), 7,08 (dd, 1 H), 6,97 (dl, 1 H), 6,96 (si, 1 H), 4,41/4,27 (2*d, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,37/3,09 (m, 2 H), 3,16/2,83 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,09/1,66 (m, 2 H), 1,86/1,35 (m, 2 H), 1,66 (m, 2 H), 1,13/1,06 (m, 2 H)

45 ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 465,1941 (465,1949)

Analiză Elementară : C=59,94(59,48);H=6,44(6,51);N=6,11(6,03)

PR : -19,240 (589 nm, T=20°C, C=0,6)

50 **Intermediar 138: (3S)-3-{4-[Bis(*terf*-butoxicarbonil)amino]butil}-1-[[3-(4-aclorfenil)piridin-2-il]metil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terf*-butil**

Intermediarul 138 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 291 conform procedurii F descris anterior.

55 RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8,55 (d, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 7,55 (m, 4 H), 7,42 (dd, 1 H), 3,94 (m, 2 H), 3,63/3,44 (2*d, 2 H), 3,19 (m, 2 H), 2,98/2,51 (2*m, 2 H), 2,64/2,36 (2*m, 2 H), 1,91/1,75 (2*m, 2 H), 1,75/1,62 (2*m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,33 (s, 9 H), 1,23 (m, 2 H), 1,18 (t, 3 H), 0,59/0,34 (m, 2 H)

Exemplul 186: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[[3-(4-clorfenil)piridin-2-il]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 186 este obținut pornind de la intermediarul 138 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,6 (d, 1 H), 7,8 (d, 1 H), 7,5 (m, 3 H), 7,3 (d, 2 H), 4,4 (m, 2 H), 3,5-3,3 (m, 2 H), 3,2 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,2 (m, 1 H), 1,9 (m, 1 H), 1,65 (m, 1 H), 1,6 (m, 2 H), 1,45 (m, 1 H), 1,3-1,1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 452,1502 (452,1500)

Analiză Elementară: C=55,89(55,82);H=5,56(6,02);N=9,17(9,30)

PR: -5,260 (589 nm, T=20°C, C=1,0)

Intermediar 139: (3S)-3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[[4-fluor-2-(4-metoxifenil)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

Intermediarul 139 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 221 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dmsd-d6) δ ppm 7,49 (dd, 1 H), 7,31 (d, 2 H), 7,17 (m, 1 H), 7,01 (m, 1 H), 7,01 (d, 2 H), 3,93 (m, 2 H), 3,8 (s, 3 H), 3,5/3,32 (2*d, 2 H), 3,32 (m, 2 H), 2,75/2,21 (2*m, 2 H), 2,72/2,33 (2*m, 2 H), 2-1,78 (masiv, 2 H), 2-1,78 (masiv, 2 H), 1,4/1,33 (2*s, 27 H), 1,38 (m, 2 H), 1,18 (t, 3 H), 0,7 (m, 2 H)

Exemplul 187: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[[4-fluor-2-(4-metoxifenil)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 187 este obținut pornind de la intermediarul 139 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,57 (dd, 1 H), 7,3 (d, 2 H), 7,19 (td, 1 H), 7,12 (dd, 1 H), 7,08 (d, 2 H), 4,32 (AB, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,33/3,07 (2m, 2 H), 3,13/2,8 (2m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,05/1,62 (2m, 2 H), 1,83/1,32 (2m, 2 H), 1,57 (m, 2 H), 1,05 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 465,1960 (465,1954)

Analiză Elementară: C=59,41(59,48);H=6,76(6,51);N=6,09(6,03)

PR: -13,770 (589 nm, T=20°C, C=0,9)

Intermediar 140: (3S)-3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[[2-(4-metilfenil)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

Intermediarul 140 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 288 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dmsd-d6) δ ppm 7,49 (dd, 1 H), 7,33 (2*m, 2 H), 7,23 (2*d, 4 H), 7,18 (dd, 1 H), 3,92 (m, 2 H), 3,54/3,35 (2*d, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,74/2,2 (2*m, 2 H), 2,74/2,32 (2*m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 1,95-1,75 (m, 2 H), 1,95-1,75 (m, 2 H), 1,41/1,33 (2*s, 27 H), 1,38 (m, 2 H), 1,17 (t, 3 H), 0,71 (m, 2 H)

Exemplul 188: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[[2-(4-metilfenil)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 188 este obținut pornind de la intermediarul 140 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,6-7,35 (m, 4 H), 7,33/7,22 (2d, 4 H), 4,33 (AB, 2 H), 3,33/3,07 (2m, 2 H), 3,19/2,8 (2m, 2 H), 2,91 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,06/1,58 (2m, 2 H), 1,82/1,32 (2m, 2 H), 1,57 (m, 2 H), 1,07 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 431,2097 (431,2099)

Analiză Elementară: C=64,03(64,17);H=6,92(7,26);N=6,45(6,51)

PR: -13,150 (589 nm, T=20°C, C=0,9)

Intermediar 141: (3S)-3-{4-[Bis(*terf*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[[4-fluor-2-(4-fluorfenil)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terf*-butil

Intermediarul 141 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 271 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,49 (dd, 1 H), 7,42 (dd, 2 H), 7,29 (t, 2 H), 7,21 (td, 1 H), 7,06 (dd, 1 H), 3,92 (m, 2 H), 3,49/3,32 (2*d, 2 H), 3,32 (m, 2 H), 2,71/2,2 (2*m, 2 H), 2,7/2,34 (2*m, 2 H), 1,9-1,65 (m, 2 H), 1,9-1,65 (m, 2 H), 1,4/1,33 (2*s, 27 H), 1,38 (m, 2 H), 1,18 (t, 3 H), 0,67 (m, 2 H)

Exemplul 189: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[[4-fluor-2-(4-fluorfenil)fenil]-metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 189 este obținut pornind de la intermediarul 141 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,59 (dd, 1 H), 7,35 (m, 2 H), 7,23 (td, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,14 (dd, 1 H), 4,31 (AB, 2 H), 3,36/3,07 (2m, 2 H), 3,16/2,83 (2m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,06/1,58 (2m, 2 H), 1,84/1,33 (2m, 2 H), 1,58 (m, 2 H), 1,07 (m, 2 H)

RMN¹⁹F: (300 MHz, D₂O) δ ppm -111,4/-114,1

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 453,1750 (453,1754)

Analiză Elementară: C=58,26(58,40);H=5,79(6,01);N=6,18(6,19)

PR: -17,770 (589 nm, T=20°C, C=1,2)

Intermediar 142: (3S)-3-{4-[Bis(*terf*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[(4-fluor-2-piridin-3-ilfenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terf*-butil

Intermediarul 142 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 261 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8,6 (dd, 1 H), 8,58 (dl, 1 H), 7,84 (dt, 1 H), 7,51 (m, 2 H), 7,26 (td, 1 H), 7,15 (dd, 1 H), 3,93 (m, 2 H), 3,42 (AB, 2 H), 3,33 (m, 2 H), 2,67/2,2 (2m, 2 H), 2,67/2,35 (2m, 2 H), 1,96-1,62 (m, 4 H), 1,41 (s, 18 H), 1,36 (m, 2 H), 1,34 (s, 9 H), 1,17 (t, 3 H), 0,65 (m, 2 H)

Exemplul 190: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[(4-fluor-2-piridin-3-ilfenil)metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 190 este obținut pornind de la intermediarul 142 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (300 MHz, D₂O) δ ppm 8,62 (dd, 1 H), 8,54 (d, 1 H), 7,89 (dt, 1 H), 7,7 (dd, 1 H), 7,6 (dd, 1 H), 7,34 (td, 1 H), 7,23 (dd, 1 H), 4,35 (AB, 2 H), 3,46/3,12 (2m, 2 H), 3,18/2,87 (2m, 2 H), 2,97 (m, 2 H), 2,12/1,67 (2m, 2 H), 1,88/1,37 (2m, 2 H), 1,61 (m, 2 H), 1,11 (m, 2 H)

RMN¹⁹F: (300 MHz, D₂O) δ ppm -111

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 436,1794 (436,1801)

Analiză Elementară: C=57,69(57,93);H=5,69(6,25);N=9,60(9,65)

PR: -19,680 (589 nm, T=20°C, C=0,7)

Intermediar 143: (3S)-3-{4-[Bis(*terf*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[(4-metoxi-2-fenilfenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terf*-butil

Intermediarul 143 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 285 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,47-7,32 (m, 5 H), 7,35 (d, 1 H), 6,95 (dd, 1 H), 6,75 (d, 1 H), 3,92 (quad., 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,47/3,27 (dd, 2 H), 3,32 (t, 2 H), 2,75/2,28 (dd, 2 H), 2,67/2,16 (dd, 2 H), 1,85/1,72 (dd, 2 H), 1,79 (t, 2 H), 1,41 (s, 18 H), 1,36 (m, 2 H), 1,34 (s, 9 H), 1,16 (t, 3 H), 0,68 (m, 2 H)

Exemplul 191: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[(4-hidroxi-2-fenilfenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 191 este obținut pornind de la intermediarul 143 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,54-7,44 (m, 3 H), 7,54-7,44 (m, 1 H), 7,34 (d, 2 H), 6,97 (dd, 1 H), 6,86 (df, 1 H), 4,34/4,19 (2*d, 2 H), 3,33/3,05 (2*m, 2 H), 3,19/2,78 (2*m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,07/1,63 (2*m, 2 H), 1,85/1,35 (2*m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,2-1 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 433,1887 (433,1887)

Analiză Elementară: C=60,81(61,10);H=6,31(6,76);N=6,49(6,48)

PR: -39,130 (589 nm, T=20°C, C=0,9)

Intermediar 144: (3S)-3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[(4-fluor-2-piridin-4-ilfenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

Intermediarul 144 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 262 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dmsd-d6) δ ppm 8,65 (m, 2 H), 7,53 (dd, 1 H), 7,44 (m, 2 H), 7,28 (td, 1 H), 7,14 (dd, 1 H), 3,93 (m, 2 H), 3,44 (AB, 2 H), 3,32 (m, 2 H), 2,69/2,21 (2m, 2 H), 2,69/2,35 (2m, 2 H), 1,96-1,62 (m, 4 H), 1,41 (s, 18 H), 1,36 (m, 2 H), 1,33 (s, 9 H), 1,17 (t, 3 H), 0,66/0,58 (2m, 2 H)

Exemplul 192: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[(4-fluor-2-piridin-4-ilfenil)metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 192 este obținut pornind de la intermediarul 144 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,63 (d, 2 H), 7,67 (dd, 1 H), 7,45 (d, 2 H), 7,33 (td, 1 H), 7,21 (dd, 1 H), 4,4/4,29 (2*d, 2 H), 3,44/3,08 (m, 2 H), 3,16/2,88 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,1/1,65 (m, 2 H), 1,86/1,36 (m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,08 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 436,1804 (436,1801)

Analiză Elementară: C=58,11(57,93);H=5,71(6,25);N=9,79(9,65)

PR: -16,250 (589 nm, T=20°C, C=1,0)

Intermediar 146: (3S)-3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-1-[[2-(3-clorfenil)fenil]metil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

Intermediarul 146 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 213 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dmsd-d6) δ ppm 7,52 (si, 1 H), 7,45 (m, 2 H), 7,45/7,38/7,25 (3m, 4 H), 7,33 (dt, 1 H), 3,94 (m, 2 H), 3,53/3,32 (AB, 2 H), 3,25 (m, 2 H), 2,76/2,37 (2m, 2 H), 2,7/2,25 (2m, 2 H), 1,95/1,78 (2m, 2 H), 1,82/1,75 (2m, 2 H), 1,41 (s, 18 H), 1,33 (s, 9 H), 1,33 (m, 2 H), 1,18 (t, 3 H), 0,66/0,57 (2m, 2 H)

Exemplul 194: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[[2-(3-clorfenil)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 194 este obținut pornind de la intermediarul 146 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,63-7,23 (m, 8 H), 4,33 (AB, 2 H), 3,42/3,1 (2m, 2 H), 3,17/2,82 (2m, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 2,1/1,63 (2m, 2 H), 1,84/1,34 (2m, 2 H), 1,57 (m, 2 H), 1,07 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 451,1539 (451,1548)

Analiză Elementară: C=58,76(58,60);H=6,46(6,26);N=6,38(6,21)

PR: -15,780 (589 nm, T=20°C, C=1,2)

Intermediar 147: (3S)-3-[4-[Bis(*terf*-butoxicarbonil)amino]butil]-1-[[4-clor-2-(4-clorfenil)fenil]metil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terf*-butil

Intermediarul 147 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 292 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,52 (d, 2 H), 7,5 (d, 1 H), 7,45 (dd, 1 H), 7,41 (d, 2 H), 7,27 (d, 1 H), 3,94 (m, 2 H), 3,5/3,33 (dd, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,8-2,6 (2m, 2 H), 2,35 (dd, 1 H), 2,2 (m, 1 H), 2-1,7 (m, 4 H), 1,41 (s, 18 H), 1,4-1,3 (m, 2 H), 1,33 (s, 9 H), 1,18 (t, 3 H), 0,68 (m, 2 H)

Exemplul 195: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[[4-clor-2-(4-clorfenil)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 195 este obținut pornind de la intermediarul 147 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,55-7,5 (2d, 2 H), 7,5 (d, 2 H), 7,4 (d, 1 H), 7,28 (d, 2 H), 4,3 (dd, 2 H), 3,35/3,05 (2m, 2 H), 3,15/2,8 (2m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,05/1,65 (2m, 2 H), 1,8/1,3 (2m, 2 H), 1,55 (m, 2 H), 1,05 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 485,1162 (485,1163)

Analiză Elementară: C=55,11(54,44);H=5,26(5,61);N=5,87(5,77)

PR: -17,410 (589 nm, T=19°C, C=1,0)

Intermediar 148: (3S)-3-[4-[Bis(*terf*-butoxicarbonil)amino]butil]-4-etoxi-1-[2-(6-metoxipiridin-3-il)benzil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terf*-butil

Intermediarul 148 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 237 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8,1 (d, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,5-7,2 (m, 4 H), 6,9 (d, 1 H), 3,9 (s, 3 H), 3,9 (m, 2 H), 3,55/3,35 (dd, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,75/2,2 (2m, 2 H), 2,7/2,35 (2dd, 2 H), 1,9/1,8 (2m, 2 H), 1,8 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (m, 2 H), 1,35 (s, 9 H), 1,2 (t, 3 H), 0,65 (m, 2 H)

Exemplul 196: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[2-(6-metoxipiridin-3-il)benzil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 196 este obținut pornind de la intermediarul 148 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,05 (d, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,6 (m, 1 H), 7,5 (m, 2 H), 7,4 (m, 1 H), 7 (d, 1 H), 4,3 (dd, 2 H), 3,9 (s, 3 H), 3,45/3,15 (2m, 2 H), 3,2/2,85 (2dd, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,1/1,7 (2m, 2 H), 1,8/1,35 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 448,2009 (448,2001)

Analiză Elementară: C=58,81(59,05);H=6,79(6,76);N=9,31(9,39)

PR: -11,510 (589 nm, T=19°C, C=0,9)

Intermediar 149: (3S)-3-[4-[Bis(*terf*-butoxicarbonil)amino]butil]-4-etoxi-1-[2-(4-fluorfenil)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terf*-butil

Intermediarul 149 este obținut pornind de la intermediarul 129 și de la 2-(4-fluorfenil)benzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,47 (dd, 1 H), 7,39/7,33 (2*m, 2 H), 7,39 (dd, 2 H), 7,27 (t, 2 H), 7,21 (dd, 1 H), 3,93 (m, 2 H), 3,52/3,34 (2*d, 2 H), 3,38-3,22 (m, 2 H), 2,75/2,21 (2*m, 2 H), 2,7/2,35 (2*m, 2 H), 1,98-1,72 (m, 2 H), 1,98-1,72 (m, 2 H), 1,41/1,34 (2*s, 27 H), 1,37 (m, 2 H), 1,19 (t, 3 H), 0,68 (m, 2 H)

Exemplul 197: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[2-(4-fluorfenil)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 197 este obținut pornind de la intermediarul 149 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,6 (d, 1 H), 7,52 (m, 2 H), 7,4 (d, 1 H), 7,35 (dd, 2 H), 7,24 (dd, 2 H), 4,41/4,29 (dd, 2 H), 3,39/3,1 (2*m, 2 H), 3,19/2,88 (2*m, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 2,09/1,65 (2*m, 2 H), 1,85/1,59 (2*m, 2 H), 1,59/1,35 (2*m, 2 H), 1,2-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 435,1843 (435,1843)

5 Analiză Elementară: C=60,70(60,82);H=6,56(6,50);N=6,49(6,45)

PR: -23,350 (589 nm, T=20°C, C=0,7)

10 **Intermediar 150: (3S)-3-{4-[Bis(*ter*ț-butoxicarbonil)amino]butil}-1-[[2-(4-clorfenil)-4-fluorfenil]metil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *ter*ț-butil**

Intermediarul 150 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 220 conform procedurii F descris anterior.

15 RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,52 (d, 2 H), 7,5 (m, 1 H), 7,42 (d, 2 H), 7,22 (dt, 1 H), 7,07 (dd, 1 H), 4-3,86 (m, 2 H), 3,5/3,32 (2*d, 2 H), 3,4-3,25 (m, 2 H), 2,71/2,21 (2*m, 2 H), 2,71/2,35 (2*m, 2 H), 1,99-1,72 (m, 2 H), 1,99-1,72 (m, 2 H), 1,41/1,33 (2*s, 27 H), 1,38 (m, 2 H), 1,19 (t, 3 H), 0,68 (m, 2 H)

20 **Exemplul 198: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[[2-(4-clorfenil)-4-fluorfenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic**

Exemplul 198 este obținut pornind de la intermediarul 150 conform procedurii D descris anterior.

25 RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,62 (dd, 1 H), 7,54 (d, 2 H), 7,35 (d, 2 H), 7,25 (td, 1 H), 7,17 (dd, 1 H), 4,39/4,28 (2*d, 2 H), 3,4/3,09 (2*m, 2 H), 3,13/2,84 (2*m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,09/1,65 (2*m, 2 H), 1,86/1,36 (2*m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,09 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 469,1452 (469,1454)

Analiză Elementară: C=56,19(56,35);H=5,57(5,80);N=5,97(5,97)

PR: -12,560 (589 nm, T=20°C, C=0,7)

30 **Intermediar 151: (3S)-3-{4-[Bis(*ter*ț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[(2-naftalen-1-ilfenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *ter*ț-butil**

35 Intermediarul 151 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 228 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8 (m, 2 H), 7,65-7,2 (m, 9 H), 3,85 (m, 2 H), 3,4 (m, 2 H), 3,35-3 (2dd, 2 H), 2,65/2,2 (2m, 2 H), 2,5/2 (2m, 2 H), 1,9-1,5 (m, 4 H), 1,4 (2s, 18 H), 1,35 (m, 2 H), 1,3 (2s, 9 H), 1,1 (t, 3 H), 0,65 (m, 2 H)

40 **Exemplul 199: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[(2-naftalen-1-ilfenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic**

Exemplul 199 este obținut pornind de la intermediarul 151 conform procedurii D descris anterior.

45 RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 8 (m, 2 H), 7,75-7,3 (m, 9 H), 4,35-3,8 (2dd, 2 H), 3,4/2,95 (2m, 2 H), 3,2/2,7 (2m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,05/1,55 (2m, 2 H), 1,75/1,25 (2m, 2 H), 1,5 (m, 2 H), 1,2-0,7 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 467,2109 (467,2099)

Analiză Elementară: C=66,50(66,94);H=6,26(6,70);N=6,08(6,00)

50 PR: -25,420 (589 nm, T=19°C, C=1,0)

Intermediar 152: (3S)-3-{4-[Bis(*ter*ț-butoxicarboxi)amino]butil}-1-[(2-*ter*ț-butilfenil)metil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *ter*ț-butil

55 Intermediarul 152 este obținut pornind de la intermediarul 129 și de la 2-*ter*ț-butilbenzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,6-7,15 (3m, 4 H), 4 (m, 2 H), 3,75 (dd, 2 H), 3,45-3,3 (m, 2 H), 3-2,75 (2m, 2 H), 2,5 (dd, 2 H), 2,4 (m, 2 H), 2-1,85 (m, 2 H), 1,4 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,4 (t, 9 H), 1,35 (s, 9 H), 1,2 (t, 3 H), 0,95-0,7 (m, 2 H)

Exemplul 200: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[(2-terț-butilfenil)metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 200 este obținut pornind de la intermediarul 152 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,57/7,46 (2m, 2 H), 7,36 (m, 2 H), 4,65 (AB, 2 H), 3,68/3,41 (2m, 2 H), 3,46/3,22 (2m, 2 H), 2,89 (m, 2 H), 2,25/1,75 (2m, 2 H), 1,9/1,46 (2m, 2 H), 1,56 (cvint., 2 H), 1,35 (s, 9 H), 1,13 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 397,2253 (397,2256)

Analiză Elementară: C=61,19(60,59);H=8,40(8,39);N=7,29(7,07)

PR: -41,120 (589 nm, T=19°C, C=0,9)

Intermediar 153: (3S)-3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[[4-fluor-2-(4-fluor-3-metoxifenil)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

Intermediarul 153 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 273 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dmsd-d6) δ ppm 7,51 (dd, 1 H), 7,28 (dd, 1 H), 7,21 (dt, 1 H), 7,09 (m, 1 H), 7,09 (m, 1 H), 6,93 (m, 1 H), 3,93 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,52/3,35 (2*d, 2 H), 3,4-3,25 (m, 2 H), 2,72/2,21 (2*m, 2 H), 2,72/2,34 (2*m, 2 H), 1,9-1,65 (m, 2 H), 1,9-1,65 (m, 2 H), 1,41/1,33 (2*s, 27 H), 1,38 (m, 2 H), 1,18 (t, 3 H), 0,7 (m, 2 H)

Exemplul 201: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[[4-fluor-2-(4-fluor-3-metoxifenil)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 201 este obținut pornind de la intermediarul 153 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dmsd-d6) δ ppm 7,6 (dd, 1 H), 7,25 (m, 2 H), 7,15 (m, 2 H), 6,95 (m, 1 H), 4,4/4,3 (2*d, 2 H), 3,9 (s, 3 H), 3,5-3,3 (m, 1 H), 3,2-3,05 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,9 (dd, 1 H), 2,05 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,65 (m, 1 H), 1,6 (m, 2 H), 1,35 (m, 1 H), 1,2-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 483,1854 (483,1855)

Analiză Elementară: C=57,37(57,26);H=5,95(6,06);N=5,86(5,81)

PR: -21,910 (589 nm, T=21°C, C=1,1)

Intermediar 154: (3S)-3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[(2-izochinolin-4-ilfenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

Intermediarul 154 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 264 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dmsd-d6) δ ppm 9,35 (d, 1 H), 8,32 (d, 1 H), 8,21 (m, 1 H), 7,71 (m, 2 H), 7,6 (2*d, 1 H), 7,5 (2*t, 1 H), 7,42 (t, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 3,87 (m, 2 H), 3,45-3,3 (m, 2 H), 3,32/3,2/3,05 (m, 2 H), 2,62/2,2 (m, 2 H), 2,58/2 (m, 2 H), 1,8-1,25 (m, 6 H), 1,6 (m, 2 H), 1,42/1,4 (2*s, 18 H), 1,32/1,3 (2*s, 9 H), 1,1 (m, 3 H)

RMN³¹P: (400 MHz, dmsd-d6) δ ppm 44,94

Exemplul 202: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[(2-izochinolin-4-ilfenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 202 este obținut pornind de la intermediarul 154 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 9,3 (s, 1 H), 8,35/8 (2*s, 1 H), 8,2 (m, 1 H), 7,8-7,4 (m, 7 H), 4,4-3,8 (2AB, 2 H), 3,6-3,2/3 (m, 2 H), 3,1/2,7 (m, 2 H), 2,91 (m, 2 H), 2,1/1,55 (m, 2 H), 1,75/1,25 (m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,15-0,75 (m, 2 H)

RMN³¹P: (400 MHz, D₂O) δ ppm 25,29

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 468,2046 (468,2047)

Analiză Elementară: C=64,83(64,23);H=5,86(6,47);N=9,17(8,99)

Intermediar 155: (3*S*)-3-4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[[2-(2-metoxipiridin-4-il)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

Intermediarul 155 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 244 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8,2 (d, 1 H), 7,5 (m, 1 H), 7,45-7,3 (2m, 2 H), 7,25 (m, 1 H), 7 (dd, 1 H), 6,8 (si, 1 H), 3,9 (m, 2 H), 3,9 (s, 3 H), 3,6/3,35 (dd, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,75/2,35 (dd, 2 H), 2,7/2,25 (2m, 2 H), 1,95/1,75 (2m, 2 H), 1,75 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,3 (m, 2 H), 1,2 (t, 3 H), 0,7-0,5 (m, 2 H)

Exemplul 203: Acid (3*S*)-3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[[2-(2-metoxipiridin-4-il)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 203 este obținut pornind de la intermediarul 155 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,18 (d, 1 H), 7,65-7,35 (m, 4 H), 7,02 (d, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 4,35 (dd, 2 H), 3,9 (s, 3 H), 3,65-3 (m, 3 H), 3-2,8 (m, 3 H), 2,1/1,7 (2m, 2 H), 1,85/1,35 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 448,1989 (448,2001)

Analiză Elementară : C=59,15(59,05);H=6,25(6,76);N=9,64(9,39)

PR : -11,440 (589 nm, T=19,5°C, C=0,9)

Exemplul 204: Acid (3*S*)-3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[[2-(2-oxo-1*H*-piridin-4-il)fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 204 este obținut pornind de la intermediarul 155 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,65-7,3 (m, 4 H), 7,6 (d, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 6,5 (d, 1 H), 4,35 (dd, 2 H), 3,5 (2m, 2 H), 3,25/2,9 (2m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,15/1,7 (2m, 2 H), 1,85/1,4 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 434,1838 (434,1839)

Analiză Elementară : C=58,88(58,19);H=6,31(6,51);N=9,95(9,69)

PR : -10,530 (589 nm, T=19°C, C=1,0)

Intermediar 156: (3*S*)-3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-4-oxo-1-{2-[1-(tetrahidro-2*H*-pyran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]benzil}-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

Intermediarul 156 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 293 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,6 (d, 1 H), 7,6-7,2 (m, 4 H), 6,3 (d, 1 H), 4,9-4,8 (dd, 1 H), 4-3,8 (m, 4 H), 3,5-3,2 (m, 4 H), 2,85-2,6 (m, 2 H), 2,5-2,1 (m, 3 H), 2-1,65 (m, 6 H), 1,5-1,25 (m, 5 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,2 (t, 3 H), 0,85-0,6 (m, 2 H)

Exemplul 205: Acid (3*S*)-3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[2-(1*H*-pirazol-3-il)benzil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 205 este obținut pornind de la intermediarul 156 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (300/400/500 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,62 (d, 1 H), 7,6 (d, 1 H), 7,38 (t, 1 H), 7,33 (d, 1 H), 7,26 (t, 1 H), 6,55 (d, 1 H), 4,32/4,05 (dd, 2 H), 3,59/3,19 (dd, 2 H), 3,33/2,93 (dd, 2 H), 2,74 (m, 2 H), 2,11/1,61 (2*m, 2 H), 1,73/1,29 (2*m, 2 H), 1,41 (m, 2 H), 1,04/0,88 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 407,1843 (407,1848)

Analiză Elementară : C=56,28(56,15);H=6,42(6,70);N=13,82(13,79)

PR : -84,390 (589 nm, T=19°C, C=1,1)

Intermediar 157: (3S)-3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-1-[[2-(2-clorfenil)-4-fluorfenil]metil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

5 Intermediarul 157 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 253 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (300/400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,65-7,4 (m, 4 H), 7,25 (m, 2 H), 7 (m, 1 H), 3,9 (m, 2 H), 3,35 (d, 1 H), 3,3 (m, 2 H), 3,15 (d, 1 H), 2,8-2,55 (m, 2 H), 2,3 (m, 1 H), 2,1 (m, 1 H), 1,95-1,7 (m, 4 H), 1,45 (m, 2 H), 1,45/1,35 (2*s, 27 H), 1,15 (t, 3 H), 0,75 (m, 2 H) RMN¹⁹F: (300/400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm -114,5

10 ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 753,3436 (753,3441)

Exemplul 206: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[[2-(2-clorfenil)-4-fluorfenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

15 Exemplul 206 este obținut pornind de la intermediarul 157 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (300/400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,7-7,35 (m, 4 H), 7,35-7,2 (m, 2 H), 7,1 (m, 1 H), 4,1 (si, 2 H), 3,7-3 (m, 3 H), 3-2,7 (m, 3 H), 2,2-2 (m, 1 H), 1,8 (m, 1 H), 1,65 (m, 1 H), 1,55 (m, 2 H), 1,45-1 (m, 3 H)

20 ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 469,1456 (469,1454)

Analiză Elementară: C=56,86(56,35);H=5,21(5,80);N=5,91(5,97)

PR: -15,060 (589 nm, T=20°C, C=1,0)

Intermediar 158: (3S)-3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-1-[[2-(2,3-dimetoxifenil)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

25 Intermediarul 158 este obținut pornind de la intermediarul 129 și de la 2-(2,3-dimetoxifenil)benzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

30 RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,5 (m, 1 H), 7,35-7,2 (2m, 2 H), 7,1 (m, 1 H), 7,05-7 (2m, 2 H), 6,7 (dd, 1 H), 3,9 (m, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,45 (s, 3 H), 3,4 (m, 2 H), 3,35 (dd, 2 H), 2,7/2,4 (2m, 2 H), 2,65/2,2 (2m, 2 H), 1,95-1,7 (m, 4 H), 1,45 (s, 18 H), 1,4 (m, 2 H), 1,35 (s, 9 H), 1,2 (t, 3 H), 0,9 (m, 2 H)

35 ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 761,4136 (761,4142)

Exemplul 207: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[[2-(2,3-dimetoxifenil)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

40 Exemplul 207 este obținut pornind de la intermediarul 158 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,65-7,35 (m, 4 H), 7,25 (m, 1 H), 7,2 (m, 1 H), 6,9-6,8 (2dd, 1 H), 4,35-3,9 (2dd, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,7-2,65 (m, 4 H), 3,4-3,35 (2s, 3 H), 2,9 (m, 2 H), 2,5-1,6 (m, 4 H), 1,6 (m, 2 H), 1,5-0,9 (m, 2 H)

45 ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 477,2149 (477,2154)

Analiză Elementară: C=61,06(60,50);H=6,99(6,98);N=5,97(5,88)

Intermediar 159: (3S)-3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-hidroxi-1-[[2-(2-metilsulfonilfenil)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

50 Intermediarul 159 este obținut pornind de la intermediarul 129 și de la 2-(2-metilsulfonilfenil)benzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (300/400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8,1 (d, 1 H), 7,8-7,65 (2*m, 2 H), 7,55 (d, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,3 (d, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 3,95 (m, 2 H), 3,5-3,25 (m, 4 H), 3,1 (dd, 1 H), 2,9-2,6 (2*m, 2 H), 2,85 (2*s, 3 H), 2,45 (m, 1 H), 2,3 (m, 1 H), 2,1 (m, 1 H), 2-1,65 (m, 4 H), 1,5-1,3 (4s, 27 H), 1,2 (m, 3 H), 0,75 (m, 2 H)

55 ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 779,3696 (779,3701)

Exemplul 208: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[[2-(2-metilsulfonilfenil)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 208 este obținut pornind de la intermediarul 159 conform procedurii D

- 5 descris anterior.
RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8,2 (d, 1 H), 7,9/7,8 (2*m, 2 H), 7,8-7,4 (m, 4 H), 7,55 (d, 1 H), 4,4-3,8 (4d, 2 H), 3,8-3,5 (m, 1 H), 3,5-2,85 (m, 5 H), 3,1/3 (2*s, 3 H), 2,4-1,85 (m, 2 H), 1,8 (m, 1 H), 1,7 (m, 2 H), 1,6-1,1 (m, 3 H)
ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 495,1716 (495,1713)
 10 Analiză Elementară: C=55,39(55,86);H=5,77(6,32);N=5,61(5,66);S=6,24(6,48)

Intermediar 160: (3S)-3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[(2-naftalen-2-ilfenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

Intermediarul 160 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 240 conform

- 15 procedurii F descris anterior.
RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8-7,3 (m, 11 H), 3,9 (m, 2 H), 3,6/3,4 (dd, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,75/2,3 (2dd, 2 H), 2,7/2,2 (2m, 2 H), 1,9/1,7 (2m, 2 H), 1,75 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,3 (m, 2 H), 1,3 (s, 9 H), 1,15 (t, 3 H), 0,65 (m, 2 H)

- 20 **Exemplul 209: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[(2-naftalen-2-ilfenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic**

Exemplul 209 este obținut pornind de la intermediarul 160 conform procedurii D

- 25 descris anterior.
RMN¹H: (300 MHz, D₂O) δ ppm 8-7,4 (m, 11 H), 4,35 (dd, 2 H), 3,35/3 (2m, 2 H), 3,1/2,7 (2dd, 2 H), 2,8 (m, 2 H), 2/1,6 (2m, 2 H), 1,75/1,2 (2m, 2 H), 1,5 (m, 2 H), 0,9 (m, 2 H) ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 467,2095 (467,2099)
Analiză Elementară: C=67,07(66,94);H=6,46(6,70);N=5,88(6,00)
 30 PR: -8,570 (589 nm, T=19°C, C=0,8)

Intermediar 161: (3S)-3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-1-[[4-clor-2-(4-fluorfenil)fenil]metil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

Intermediarul 161 este obținut pornind de la intermediarul 129 și de la 4-clor-2-(4-fluorfenil)benzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

- 35 RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,5 (d, 1 H), 7,45 (dd, 1 H), 7,4 (dd, 2 H), 7,29 (t, 2 H), 7,25 (d, 1 H), 3,92 (m, 2 H), 3,5/3,3 (AB, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,72/2,2 (2*m, 2 H), 2,67/2,35 (2*m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 1,8 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (m, 2 H), 1,32 (s, 9 H), 1,18 (t, 3 H), 0,7 (m, 2 H)
 40 RMN³¹P: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 44,88, -113,8

EXEMPLE 210: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[[4-clor-2-(4-fluorfenil)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 210 este obținut pornind de la intermediarul 161 conform procedurii D

- 45 descris anterior.
RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,57 (d, 1 H), 7,51 (dd, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,36 (m, 2 H), 7,24 (t, 2 H), 4,4/4,27 (AB, 2 H), 3,38/3,1 (m, 2 H), 3,2/2,85 (m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,09/1,65 (m, 2 H), 1,85/1,35 (m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,1 (m, 2 H)
 50 RMN³¹P: (400 MHz, D₂O) δ ppm 25,4, -110,5
ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 469,1455 (469,1454)
Analiză Elementară: C=56,27(56,35);H=5,43(5,80);N=5,97(5,97);Cl=7,28(7,56)
PR: -28,440 (589 nm, T=20°C, C=0,9)

- 55 **Intermediar 162: (3S)-3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[[4-fluor-2-(4-hidroxifenil)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil**

Intermediarul 162 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 265 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 9,6 (si, 1 H), 7,49 (dd, 1 H), 7,18 (d, 2 H), 7,12 (td, 1 H), 6,98 (dd, 1 H), 6,81 (d, 2 H), 3,92 (m, 2 H), 3,5/3,3 (AB, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,72/2,2 (2*m, 2 H), 2,67/2,35 (2*m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 1,8 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (m, 2 H), 1,32 (s, 9 H), 1,18 (t, 3 H), 0,7 (m, 2 H)

5 RMN³¹P: (400 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 45,1, -114,8

EXEMPLE 211: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[[4-fluor-2-(4-hidroxiifenil)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

10 Exemplul 211 este obținut pornind de la intermediarul 162 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,47 (dd, 1 H), 7,12 (d, 2 H), 7,09 (td, 1 H), 7,01 (dd, 1 H), 6,88 (d, 2 H), 4,3/4,16 (AB, 2 H), 3,23/2,98 (m, 2 H), 3/2,7 (m, 2 H), 2,81 (m, 2 H), 1,96/1,55 (m, 2 H), 1,72/1,21 (m, 2 H), 1,49 (m, 2 H), 0,95 (m, 2 H)

15 RMN³¹P: (400 MHz, D₂O) δ ppm 25,4, -113

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 451,1794 (451,1793)

Analiză Elementară: C=58,16(58,66);H=5,71(6,27);N=6,30(6,22)

PR: -16,520 (589 nm, T=20°C, C=0,9)

20 **Intermediar 163: (3S)-3-{4-[Bis(*ter*ț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[4-fluor-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *ter*ț-butil**

25 Intermediarul 163 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 250 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (300 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 8 (s, 1 H), 7,7 (s, 1 H), 7,4 (dd, 1 H), 7,2 (dd, 1 H), 7,05 (td, 1 H), 3,97 (m, 2 H), 3,9 (s, 3 H), 3,6/3,4 (dd, 2 H), 3,25 (m, 2 H), 3/2,35 (2m, 2 H), 2,8/2,45 (2m, 2 H), 2 (m, 2 H), 1,8 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,3 (m, 2 H), 1,2 (t, 3 H), 0,65 (m, 2 H)

30 **Exemplul 212: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[4-fluor-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic**

Exemplul 212 este obținut pornind de la intermediarul 163 conform procedurii D descris anterior.

35 RMN¹H: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,81 (s, 1 H), 7,7 (s, 1 H), 7,6 (dd, 1 H), 7,2 (m, 2 H), 4,45 (dd, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 3,5/3,25 (2m, 2 H), 3,3/3 (2m, 2 H), 3 (m, 2 H), 2,1/1,75 (2m, 2 H), 1,9/1,4 (2m, 2 H), 1,65 (m, 2 H), 1,15 (m, 2 H)

RMN¹⁹F: (300 MHz, D₂O) δ ppm -110,5

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 439,1905 (439,1910)

40 Analiză Elementară: C=54,79(54,79);H=6,05(6,44);N=12,61(12,78)

PR: -18,620 (589 nm, T=19°C, C=0,9)

Intermediar 164: (3S)-3-{4-[Bis(*ter*ț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[(4-fluor-2-tiofen-2-ilfenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *ter*ț-butil

45

Intermediarul 164 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 246 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (300 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 7,66 (dd, 1 H), 7,47 (dd, 1 H), 7,31 (dd, 1 H), 7,25 (dd, 1 H), 7,2 (dd, 1 H), 7,16 (td, 1 H), 3,97 (m, 2 H), 3,63/3,4 (dd, 2 H), 3,25 (m, 2 H), 2,88/2,32 (2m, 2 H), 2,79/2,42 (dd, 2 H), 2,05-1,9 (m, 2 H), 1,82 (m, 2 H), 1,39 (s, 18 H), 1,33 (s, 9 H), 1,3 (m, 2 H), 1,2 (t, 3 H), 0,7-0,4 (2m, 2 H)

50

RMN¹⁹F: (300 MHz, dms^o-d₆) δ ppm -113,9

Exemplul 213: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[(4-fluor-2-tiofen-2-ilfenil)metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

55

Exemplul 213 este obținut pornind de la intermediarul 164 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (300 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,65 (dd, 1 H), 7,55 (dd, 1 H), 7,29 (dd, 1 H), 7,2 (td, 1 H), 7,15 (m, 2 H), 4,5 (dd, 2 H), 3,5/3,2 (2m, 2 H), 3,3/2,9 (2m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,1/1,75 (2m, 2 H), 1,85/1,4 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,1 (m, 2 H)

RMN¹⁹F: (300 MHz, dms_o-d₆) δ ppm -110

5 ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 441,1405 (441,1413)

Analiză Elementară: C=54,66(54,54);H=5,90(5,95);N=6,35(6,36);S=7,27(7,28)

PR: -13,110 (589 nm, T=19,5°C, C=0,7)

10 **Intermediar 165: (3S)-3-{4-Bis(*ter*_ț-butoxicarbonil)amino}butil}-4-etoxi-1-[(2-izochinolin-5-ilfenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *ter*_ț-butil**

Intermediarul 165 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 216 conform procedurii F descris anterior.

15 RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 9,4 (s, 1 H), 8,45 (d, 1 H), 8,2 (m, 1 H), 7,75 (m, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 7,6-7,4 (m, 3 H), 7,2 (m, 1 H), 7,15 (2*d, 1 H), 3,95-3,7 (m, 2 H), 3,5-3 (m, 4 H), 3,5-3,3 (m, 2 H), 2,7-2,4 (m, 2 H), 2,2 (m, 1 H), 2 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,8 (m, 2 H), 1,7-1,5 (m, 1 H), 1,5-1,25 (4s, 27 H), 1,1 (t, 3 H), 0,75-0,5 (m, 2 H)

20 **Exemplul 214: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[(2-izochinolin-5-ilfenil) metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic**

Exemplul 214 este obținut pornind de la intermediarul 165 conform procedurii D descris anterior.

25 RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 9,25 (s, 1 H), 8,3 (dd, 1 H), 8,2 (m, 1 H), 7,85-7,55 (m, 5 H), 7,35 (m, 1 H), 7,3 (d, 1 H), 4,45-3,8 (4d, 2 H), 3,65-3,05 (m, 2 H), 3,05-2,8 (m, 3 H), 2,7 (m, 1 H), 2,1 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H), 1,7-1,5 (m, 3 H), 1,35-0,6 (m, 3 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 468,2051 (468,2047)

Analiză Elementară: C=64,96(64,23);H=6,08(6,47);N=9,03(8,99)

30 **Intermediar 166: (3S)-3-{4-[Bis(*ter*_ț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[(4-fluor-2-naftalen-2-ilfenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *ter*_ț-butil**

Intermediarul 166 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 247 conform procedurii F descris anterior.

35 RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8-7,9 (m, 3 H), 7,9 (si, 1 H), 7,6-7,5 (m, 4 H), 7,25 (td, 1 H), 7,15 (dd, 1 H), 3,9 (m, 2 H), 3,6/3,4 (dd, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,75/2,3 (2m, 2 H), 2,7/2,2 (2m, 2 H), 1,9/1,75 (2m, 2 H), 1,75 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,3 (s, 9 H), 1,3 (m, 2 H), 1,15 (t, 3 H), 0,7 (m, 2 H)

40 **Exemplul 215: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[(4-fluor-2-naftalen-2-ilfenil)metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic**

Exemplul 215 este obținut pornind de la intermediarul 166 conform procedurii D descris anterior.

45 RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,08 (d, 1 H), 8 (m, 2 H), 7,95 (d, 1 H), 7,7 (dd, 1 H), 7,65 (m, 2 H), 7,54 (dd, 1 H), 7,3 (m, 1 H), 7,3 (dd, 1 H), 4,65-4,2 (m, 2 H), 3,35/3,05 (2m, 2 H), 3,05/2,8 (2m, 2 H), 2,85 (m, 2 H), 2/1,65 (2m, 2 H), 1,85/1,35 (2m, 2 H), 1,55 (m, 2 H), 0,9 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 485,2002 (485,2005)

Analiză Elementară: C=63,97(64,45);H=6,21(6,24);N=5,93(5,78)

50 PR: -6,790 (589 nm, T=19°C, C=0,7)

Intermediar 167: (3S)-3-{4-[Bis(*ter*_ț-butiloxycarbonil)amino]butil}-1-[[2-(1-benzotiofen-2-il)-4-fluorfenil]metil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *ter*_ț-butil

55 Intermediarul 167 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 217 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8,05 (d, 1 H), 7,9 (d, 1 H), 7,6 (s, 1 H), 7,55 (dd, 1 H), 7,4 (m, 2 H), 7,35 (d, 1 H), 7,3 (m, 1 H), 3,95 (m, 2 H), 3,75 (d, 1 H), 3,5 (d, 1 H), 3,25 (m, 2 H), 2,95

(m, 1 H), 2,8 (m, 1 H), 2,45 (dd, 1 H), 2,35 (m, 1 H), 2,05-1,6 (m, 4 H), 1,42 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,2 (t, 3 H), 0,65 (m, 1 H), 0,55 (m, 1 H)

5 **Exemplul 216: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[[2-(1-benzotiofen-2-il)-4-fluorfenil] metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic**

Exemplul 216 este obținut pornind de la intermediarul 167 conform procedurii D descris anterior.

10 **RMN¹H**: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,95/7,9 (2*d, 2 H), 7,65 (m, 1 H), 7,45 (m, 2 H), 7,4 (s, 1 H), 7,3 (m, 2 H), 4,55/4,4 (2*d, 2 H), 3,6-3,4 (m, 1 H), 3,25 (m, 1 H), 3,15 (m, 1 H), 2,9 (dd, 1 H), 2,85 (m, 2 H), 2,1 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,65 (m, 1 H), 1,6-0,85 (m, 5 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 491,1565 (491,1564)

Analiză Elementară: C=59,10(58,77);H=5,38(5,75);N=5,84(5,71);S=6,42(6,54)

15 **PR**: 0,930 (589 nm, T=20,5°C, C=1,0)

Intermediar 168: (3S)-3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[4-fluor-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)benzil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

20 Intermediarul 168 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 248 conform procedurii F descris anterior.

25 **RMN¹H**: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,75 (s, 1 H), 7,56 (2d, 1 H), 7,29 (2t, 1 H), 7,15 (2d, 1 H), 6,9 (s, 1 H), 3,95 (m, 2 H), 3,5-3,25 (m, 4 H), 3,4 (s, 3 H), 2,9/2,2 (2m, 2 H), 2,65/2,3 (2m, 2 H), 1,95/1,85 (2m, 2 H), 1,85 (m, 2 H), 1,4 (m, 2 H), 1,4 (2s, 18 H), 1,35 (2s, 9 H), 1,2 (t, 3 H), 1,1-0,65 (m, 2 H)

Exemplul 217: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[4-fluor-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il) benzil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

30 Exemplul 217 este obținut pornind de la intermediarul 168 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,8 (s, 1 H), 7,68 (dd, 1 H), 7,33 (td, 1 H), 7,22 (dd, 1 H), 7,1 (s, 1 H), 4,25/4,18 (AB, 2 H), 3,6/3,2 (2m, 2 H), 3,45 (s, 3 H), 3,3/3 (2m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,12/1,71 (2m, 2 H), 1,9/1,42 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,3-1 (m, 2 H)

35 **RMN¹⁹F**: (400 MHz, D₂O) δ ppm -109,75

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 439,1905 (439,1905)

Analiză Elementară: C=54,41(54,79);H=6,12(6,44);N=12,74(12,78)

PR: -27,720 (589 nm, T=20°C, C=0,7)

40 **Intermediar 169: (3S)-3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-1-[[4-clor-2-(4-metilfenil)fenil]metil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil**

45 Intermediarul 169 este obținut pornind de la intermediarul 129 și de la 4-clor-2-(4-metilfenil)benzaldehydă conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,52 (d, 1 H), 7,4 (dd, 1 H), 7,25 (dd, 4 H), 7,2 (d, 1 H), 3,9 (m, 2 H), 3,5/2,8 (dd, 2 H), 2,8 (m, 2 H), 2,75/2,2 (2m, 2 H), 2,65/2,3 (2dd, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 1,95/1,8 (2m, 2 H), 1,8 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (m, 2 H), 1,35 (s, 9 H), 1,18 (t, 3 H), 0,7 (m, 2 H)

50 **Exemplul 218: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[[4-clor-2-(4-metilfenil)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic**

Exemplul 218 este obținut pornind de la intermediarul 169 conform procedurii D descris anterior.

55 **RMN¹H**: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,58 (d, 1 H), 7,5 (dd, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,38 (d, 2 H), 7,23 (d, 2 H), 4,4/4,25 (AB, 2 H), 3,35/3,1 (2m, 2 H), 3,2/2,81 (2m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,09/1,68 (2m, 2 H), 1,85/1,35 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,2-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 465,1707 (465,1704)

Analiză Elementară: C=60,11(59,42);H=6,34(6,50);N=6,09(6,03)

PR : -26,100 (589 nm, T=20°C, C=0,3)

Intermediar 170: (3S)-3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-1-[2-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-4-fluorbenzil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

Intermediarul 170 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 274 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (300/400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,55 (dd, 1 H), 7,2 (m, 1 H), 7 (d, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 4,05-3,7 (m, 4 H), 3,5-3,3 (2*d, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 3-2,2 (m, 4 H), 2,35 (s, 3 H), 2-1,3 (m, 6 H), 1,4 (3s, 27 H), 1,25 (m, 3 H), 0,85 (m, 2 H)

Exemplul 219: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[2-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-4-fluorbenzil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 219 este obținut pornind de la intermediarul 170 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,75 (dd, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,5 (m, 1 H), 7,3 (dd, 1 H), 4,25 (s, 2 H), 3,55 (m, 1 H), 3,45 (s, 3 H), 3,4 (m, 1 H), 3,25 (m, 1 H), 3,15 (dd, 1 H), 2,95 (t, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 2,15 (m, 1 H), 1,9 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H), 1,65 (m, 2 H), 1,45 (m, 1 H), 1,3 (m, 1 H), 1,15 (m, 1 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 453,2058 (453,2061)

Analiză Elementară : C=46,18(47,29);H=5,24(5,86);N=10,02(10,50)

PR : -28,200 (589 nm, T=20°C, C=1,0)

Intermediar 171: (3S)-3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[(4-fluor-2-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilfenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

Intermediarul 171 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 234 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (300 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,9 (d, 1 H), 7,65 (m, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 7,35-7,2 (m, 3 H), 6,9 (m, 1 H), 3,9 (quad., 2 H), 3,35 (t, 2 H), 3,35/3,25 (2*d, 2 H), 2,8-2,4 (m, 3 H), 2,4 (dd, 1 H), 2,2 (m, 1 H), 1,9-1,6 (m, 3 H), 1,5-1,3 (m, 2 H), 1,45 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,15 (t, 3 H), 1-0,75 (m, 2 H)

Exemplul 220: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[(4-fluor-2-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilfenil)metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 220 este obținut pornind de la intermediarul 171 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,05 (d, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,7 (d, 1 H), 7,7 (s, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,4 (m, 1 H), 7,3 (d, 1 H), 7 (m, 1 H), 4,6-4 (m, 2 H), 3,45 (m, 1 H), 3,05 (m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,8 (dd, 1 H), 2,1 (m, 1 H), 1,8 (m, 1 H), 1,65 (m, 1 H), 1,55 (m, 2 H), 1,3 (m, 1 H), 0,95 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 475,1906 (475,1905)

Analiză Elementară : C=58,69(58,22);H=5,71(5,95);N=11,94(11,81)

PR : -27,190 (589 nm, T=20°C, C=1,0)

Intermediar 172: (3S)-3-{4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[(4-fluor-2-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terț*-butil

Intermediarul 172 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 249 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8,23 (d, 1 H), 7,52 (dd, 1 H), 7,26 (td, 1 H), 7,11 (dd, 1 H), 7,01 (dd, 1 H), 6,85 (si, 1 H), 3,94 (m, 2 H), 3,9 (s, 3 H), 3,53/3,34 (dd, 2 H), 3,31 (m, 2 H), 2,74/2,24 (2m, 2 H), 2,68/2,37 (2dd, 2 H), 1,93/1,75 (2m, 2 H), 1,86-1,66 (m, 2 H), 1,41 (s, 18 H), 1,36 (m, 2 H), 1,35 (s, 9 H), 1,19 (2m, 2 H), 0,69/0,61 (t, 3 H)

Exemplul 221: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[[4-fluor-2-(2-metoxipiridin-4-il)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

5 Exemplul 221 este obținut pornind de la intermediarul 172 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,17 (d, 1 H), 7,64 (dd, 1 H), 7,29 (td, 1 H), 7,17 (dd, 1 H), 7,01 (dd, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 4,32 (dd, 2 H), 3,9 (s, 3 H), 3,45/3,07 (2m, 2 H), 3,17/2,84 (2m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,1/1,68 (2m, 2 H), 1,85/1,35 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,07 (m, 2 H)

10 ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 466,1905 (466,1902)

Analiză Elementară: C=56,79(56,77);H=6,15(6,28);N=8,94(9,03)

PR: -9,530 (589 nm, T=19°C, C=1,0)

Exemplul 222: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[[4-fluor-2-(2-oxo-1H-piridin-4-il)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

15 Exemplul 222 este obținut pornind de la intermediarul 172 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,64 (dd, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,29 (td, 1 H), 7,18 (dd, 1 H), 6,57 (d, 1 H), 6,53 (dd, 1 H), 4,3 (dd, 2 H), 3,51/3,15 (2m, 2 H), 3,24/2,95 (2m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,13/1,7 (2m, 2 H), 1,86/1,38 (2m, 2 H), 1,58 (m, 2 H), 1,1 (m, 2 H)

RMN¹⁹F: (400 MHz, D₂O) δ ppm -109,6

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 452,1745 (452,1745)

Analiză Elementară: C=56,06(55,87);H=5,96(6,03);N=9,21(9,31)

25 PR: -10,270 (589 nm, T=19°C, C=0,9)

Intermediar 173: (3S)-3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[[4-hidroxi-2-(4-metilfenil)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

30

Intermediarul 173 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 266 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 9,4 (s, 1 H), 7,2 (s, 4 H), 7,2 (d, 1 H), 6,75 (dd, 1 H), 6,7 (t, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 3,95 (m, 2 H), 3,4 (d, 1 H), 3,25 (d, 1 H), 2,8 (m, 3 H), 2,7 (dd, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 2,25 (dd, 1 H), 2,15 (m, 1 H), 1,9 (m, 1 H), 1,85-1,7 (m, 3 H), 1,35 (2s, 18 H), 1,25 (m, 2 H), 1,2 (t, 3 H), 0,75 (m, 2 H)

35

Exemplul 223: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[[4-hidroxi-2-(4-metilfenil)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

40

Exemplul 223 este obținut pornind de la intermediarul 173 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,47 (d, 1 H), 7,35 (d, 2 H), 7,22 (d, 2 H), 6,95 (dd, 1 H), 6,83 (d, 1 H), 4,32/4,19 (AB, 2 H), 3,32/3,05 (2m, 2 H), 3,18/2,77 (2m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 2,09/1,68 (2m, 2 H), 1,85/1,35 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,2-1 (m, 2 H)

45

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 447,2045 (447,2043)

Analiză Elementară: C=62,20(61,87);H=6,77(7,00);N=6,19(6,27)

PR: -32,320 (589 nm, T=20°C, C=0,7)

Intermediar 174: (3S)-3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[4-metoxi-2-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

50

Intermediarul 174 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 267 conform procedurii F descris anterior.

55

iRMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,98 (d, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,5 (s, 1 H), 7,29 (t, 1 H), 7,1 (dd, 1 H), 6,98 (d, 1 H), 6,9 (t, 1 H), 3,9 (m, 2 H), 3,8 (s, 3 H), 3,35 (m, 2 H), 3,35/3,19 (AB, 2 H), 2,7/2,25 (m, 2 H), 2,62/2,1 (m, 2 H), 1,85/1,7 (m, 2 H), 1,65 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (m, 2 H), 1,3 (s, 9 H), 1,15 (t, 3 H), 0,65 (m, 2 H)

Exemplul 224: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[4-hidroxi-2-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 224 este obținut pornind de la intermediarul 174 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 8 (d, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,59 (d, 1 H), 7,42 (t, 1 H), 7,09 (dd, 1 H), 6,99 (t, 1 H), 6,96 (df, 1 H), 4,15 (m, 2 H), 3,4/3,02 (m, 2 H), 3,02/2,72 (m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,1/1,6 (m, 2 H), 1,75/1,22 (m, 2 H), 1,5 (m, 2 H), 0,92 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 473,1950 (473,1948)

Analiză Elementară: C=58,82(58,47);H=6,00(6,19);N=11,80(11,86)

PR: -34,930 (589 nm, T=18°C, C=0,9)

Intermediar 175: (3S)-3-{4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[(4-metoxi-2-piridin-4-ilfenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

Intermediarul 175 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 268 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dmsd-d₆) δ ppm 8,61 (d, 2 H), 7,41 (d, 2 H), 7,38 (d, 1 H), 7 (dd, 1 H), 6,8 (d, 1 H), 3,92 (m, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,49/3,3 (AB, 2 H), 2,73/2,18 (m, 2 H), 2,73 (m, 2 H), 2,67/2,3 (m, 2 H), 1,95-1,8 (m, 2 H), 1,7 (m, 2 H), 1,35 (2s, 18 H), 1,22 (m, 2 H), 1,18 (t, 3 H), 0,69/0,55 (m, 2 H)

Exemplul 225: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[(4-hidroxi-2-piridin-4-ilfenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 225 este obținut pornind de la intermediarul 175 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,6 (d, 2 H), 7,5 (d, 1 H), 7,41 (d, 2 H), 7,01 (dd, 1 H), 6,88 (d, 1 H), 4,31/4,2 (AB, 2 H), 3,41/3,05 (m, 2 H), 3,15/2,8 (m, 2 H), 2,97 (m, 2 H), 2,09/1,65 (m, 2 H), 1,85/1,35 (m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,09 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 434,1841 (434,1839)

Analiză Elementară: C=58,51(58,19);H=5,87(6,51);N=9,77(9,69)

PR: -28,730 (589 nm, T=18°C, C=0,6)

Intermediar 176: (3S)-3-[4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil]-4-etoxi-1-[[4-fluor-2-(3-fluorfenil)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de terț-butil

Intermediarul 176 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 269 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dmsd-d₆) δ ppm 7,52-7,08 (m, 7 H), 3,92 (m, 2 H), 3,51/3,32 (AB, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,72/2,21 (m, 2 H), 2,69/2,36 (m, 2 H), 2-1,85 (m, 2 H), 1,78 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,34 (m, 2 H), 1,31 (s, 9 H), 1,18 (m, 3 H), 0,65 (t, 2 H)

RMN¹⁹F: (400 MHz, dmsd-d₆) δ ppm -112/-114

Exemplul 226: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[[4-fluor-2-(3-fluorfenil)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 226 este obținut pornind de la intermediarul 176 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,65 (dd, 1 H), 7,5 (m, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,25-7,1 (m, 3 H), 4,4 (d, 1 H), 4,3 (d, 1 H), 3,5-3,35 (m, 1 H), 3,2 (m, 1 H), 3,15 (m, 1 H), 2,95 (m, 2 H), 2,85 (dd, 1 H), 2,1 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,7 (m, 1 H), 1,6 (m, 2 H), 1,35 (m, 1 H), 1,2-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 453,1748 (453,1749)

Analiză Elementară: C=58,06(58,40);H=6,00(6,01);N=6,14(6,19)

PR: -15,830 (589 nm, T=20,5°C, C=1,0)

Intermediar 177: (3S)-3-{4-[Bis(*terf*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[(4-hidroxi-2-tiofen-2-ilfenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terf*-butil

Intermediarul 177 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 255 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 9,55 (s, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,2 (d, 1 H), 7,1 (m, 1 H), 6,8 (s, 1 H), 6,75 (dd, 1 H), 4 (m, 2 H), 3,5 (d, 1 H), 3,3 (d, 1 H), 3,25 (m, 2 H), 2,95-2,8 (m, 2 H), 2,4 (dd, 1 H), 2,25 (m, 1 H), 2,05-1,8 (m, 4 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,3 (m, 2 H), 1,2 (t, 3 H), 0,65 (m, 2 H)

Exemplul 227: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[(4-hidroxi-2-tiofen-2-ilfenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 227 este obținut pornind de la intermediarul 177 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,55 (d, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,2 (m, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 6,95 (m, 2 H), 4,45 (d, 1 H), 4,35 (d, 1 H), 3,55-3,4 (m, 1 H), 3,35-3,25 (m, 1 H), 3,15 (m, 1 H), 2,95 (m, 2 H), 2,9 (dd, 1 H), 2,15 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,7 (m, 1 H), 1,6 (m, 2 H), 1,4 (m, 1 H), 1,2 (m, 1 H), 1,1 (m, 1 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 439,1450 (439,1451)

Analiză Elementară: C=55,29(54,78);H=6,41(6,21);N=6,46(6,39);S=7,06(7,31)

PR: -36,090 (589 nm, T=20,5°C, C=1,0)

Intermediar 178: (3S)-3-{4-[Bis(*terf*-butoxicarbonil)amino]butil}-4-etoxi-1-[[2-(4-fluorfenil)-4-hidroxifenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terf*-butil

Intermediarul 178 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 270 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 9,5 (s, 1 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,24 (dd, 1 H), 7,2 (d, 1 H), 6,75 (dd, 2 H), 6,6 (d, 2 H), 3,92 (m, 2 H), 3,31/3,21 (AB, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,72/2,12 (2*m, 2 H), 2,67/2,3 (2*m, 2 H), 2-1,8 (m, 2 H), 1,8 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (m, 2 H), 1,32 (s, 9 H), 1,18 (t, 3 H), 0,7 (m, 2 H),

RMN³¹P: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm -114,8

Exemplul 228: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[[2-(4-fluorfenil)-4-hidroxifenil] metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 228 este obținut pornind de la intermediarul 178 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,47 (d, 1 H), 7,32 (dd, 2 H), 7,22 (dd, 2 H), 6,98 (dd, 1 H), 6,85 (d, 1 H), 4,32/4,2 (AB, 2 H), 3,37/3,05 (m, 2 H), 3,15/2,8 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,09/1,65 (m, 2 H), 1,85/1,35 (m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,1 (m, 2 H)

RMN¹⁹F: (400 MHz, D₂O) δ ppm -113,5

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 451,1792 (451,1793)

Analiză Elementară: C=58,29(58,66);H=6,12(6,27);N=6,20(6,22)

PR: -36,630 (589 nm, T=21°C, C=1,0)

Intermediar 179: (3S)-3-{4-[Bis(*terf*-butoxicarbonil)amino]butil}-1-[[2-(3,4-dimetoxifenil)-4-hidroxifenil]metil]-4-etoxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilat de *terf*-butil

Intermediarul 179 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 256 conform procedurii F descris anterior.

RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 9,4 (m, 1 H), 7,2 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 6,85 (m, 2 H), 6,7 (dd, 1 H), 6,6 (dd, 1 H), 3,95 (m, 2 H), 3,8 (2s, 6 H), 3,4/3,25 (2d, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,8 (m, 1 H), 2,7 (m, 1 H), 2,3 (dd, 1 H), 2,15 (m, 1 H), 1,9 (m, 1 H), 1,8 (m, 3 H), 1,4/1,25 (2m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,2 (t, 3 H), 0,75 (cvint, 2 H)

Exemplul 229: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[[2-(3,4-dimetoxifenil)-4-hidroxifenil] metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 229 este obținut pornind de la intermediarul 179 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,05 (s, 1 H), 7-6,85 (dd;d, 2 H), 6,85 (d, 1 H), 6,25 (dd, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 3,75 (s, 6 H), 3,2 (d, 1 H), 3,05 (d, 1 H), 3-2,85 (m, 1 H), 2,8-2,65 (m, 1 H), 2,45-2,25 (m, 3 H), 2,15 (m, 1 H), 1,85-1,7 (m, 2 H), 1,65 (m, 1 H), 1,3-1,15 (m, 3 H), 0,9 (m, 1 H), 0,8 (m, 1 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : ESI-HR +/- : [M+H]⁺ = 493,2098 (493,2098)

Analiză Elementară : C=58,52(58,53);H=6,32(6,75);N=5,48(5,69)

PR : -32,470 (589 nm, T=20°C, C=0,9)

Exemplul 230: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[(4-hidroxifenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 230 este obținut pornind de la intermediarul 129 și de la 4-hidroxibenzaldehidă conform procedurilor F și D descrise anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,32 (d, 2 H), 6,9 (d, 2 H), centrat la 4,2 (AB, 2 H), 3,7/3,28 (2m, 2 H), 3,45/3,05 (2dd, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,21/1,75 (2m, 2 H), 1,9/1,45 (2m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,22/1,1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 357,1577 (357,1574)

Analiză Elementară : C=54,12(53,93);H=6,96(7,07);N=7,93(7,86)

PR : -56,580 (589 nm, T=20°C, C=1,0)

Exemplul 231: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[[2-(4-clorfenil)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 231 este obținut pornind de la intermediarul 129 și de la 2-(4-clorfenil)benzaldehydă conform procedurilor F și D descrise anterior.

RMN¹H : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,59 (m, 1 H), 7,51 (m, 2 H), 7,51 (d, 2 H), 7,38 (m, 1 H), 7,31 (d, 2 H), 4,33 (AB, 2 H), 3,39/3,08 (2m, 2 H), 3,15/2,83 (2m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,07/1,62 (2m, 2 H), 1,83/1,34 (2m, 2 H), 1,56 (m, 2 H), 1,06 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 451,1541 (451,1553)

Analiză Elementară : C=58,91(58,60);H=6,12(6,26);N=5,85(6,21)

PR : -10,140 (589 nm, T=20°C, C=0,8)

Exemplul 232: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[[2-[2-metil-5-(trifluormetil)pirazol-3-il]fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 232 este obținut pornind de la intermediarul 129 și de la 2-[1-metil-3(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il]benzaldehydă conform procedurilor F și D descrise anterior.

RMN¹H : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,63/7,46 (m, 4 H), 6,81 (s, 1 H), 4,21 (AB, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 3,5/3,19 (2m, 2 H), 3,26/3 (2m, 2 H), 2,91 (m, 2 H), 2,15/1,69 (2m, 2 H), 1,87/1,4 (2m, 2 H), 1,58 (m, 2 H), 1,11 (m, 2 H)

RMN¹⁹F : (300 MHz, D₂O) δ ppm -61,8

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 489,1869 (489,1878)

Analiză Elementară : C=51,64(51,64);H=6,03(5,78);N=11,47(11,47)

PR : -27,030 (589 nm, T=20°C, C=0,9)

Exemplul 233: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 233 este obținut pornind de la intermediarul 129 și de la 2-trifluormetilbenzaldehydă conform procedurilor F și D descrise anterior.

RMN¹H : (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,88-7,6 (m, 4 H), 4,51 (AB, 2 H), 3,69/3,43 (2m, 2 H), 3,48/3,25 (2m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,22/1,78 (2m, 2 H), 1,93/1,49 (2m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,23/1,09 (2m, 2 H)

RMN¹⁹F : (300 MHz, D₂O) δ ppm -58,3

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 409,1492 (409,1499)

Analiză Elementară : C=49,52(50,00);H=5,85(5,92);N=7,00(6,86)

PR : -38,120 (589 nm, T=20°C, C=1,0)

Exemplul 234: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[(4-fluor-2-pirimidin-5-ilfenil)metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 234 este obținut pornind de la intermediarul 129 și de la 4-fluor-(2-pirimidin-5-il)benzaldehydă conform procedeelelor F și D descrise anterior.

5 RMN¹H: (300 MHz, D₂O) δ ppm 9,2 (s, 1 H), 8,82 (s, 2 H), 7,7 (dd, 1 H), 7,35 (td, 1 H), 7,2 (dd, 1 H), 4,38/4,28 (2*d, 2 H), 3,5/3,15 (2*m, 2 H), 3,25/2,9 (2*m, 2 H), 2,9 (t, 2 H), 2,1/1,6 (2*m, 2 H), 1,85/1,6 (2*m, 2 H), 1,6/1,1 (2*m, 2 H), 1,38/1,1 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 437,1740 (437,1753)

10 Analiză Elementară: C=54,96(55,04);H=4,82(6,00);N=12,78(12,84)

PR: -23,070 (589 nm, T=20°C, C=1,1)

EXAMPLE 235: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[[2-(2-metilpirazol-3-il)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

15 Exemplul 235 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 280 conform procedeelelor F și D descrise anterior.

RMN¹H: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,7-7,35 (m, 4 H), 7,65 (d, 1 H), 6,45 (d, 1 H), 4,25/4,15 (dd, 2 H), 3,6 (s, 3 H), 3,5/3,2 (2m, 2 H), 3,3/3 (dd, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,15/1,7 (2m, 2 H), 1,9/1,4 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,3-1 (m, 2 H)

20 ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 421,1998 (421,2004)

Analiză Elementară: C=57,19(57,13);H=7,08(6,95);N=13,43(13,33)

PR: -29,970 (589 nm, T=19,5°C, C=1,0)

EXAMPLE 236: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[[4-fluor-2-(2-metilpirazol-3-il)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 236 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 277 conform procedeelelor F și D descrise anterior.

30 RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,7 (dd, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,39 (td, 1 H), 7,24 (dd, 1 H), 6,5 (d, 1 H), 4,25/4,13 (AB, 2 H), 3,61 (s, 3 H), 3,48/3,18 (m, 2 H), 3,29/3 (m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,17/1,7 (m, 2 H), 1,9/1,41 (m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,2/1,1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 439,1903 (439,1905)

Analiză Elementară: C=54,74(54,79);H=6,38(6,44);N=12,57(12,78)

35 PR: -26,790 (589 nm, T=21°C, C=1,0)

Exemplul 237: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[(2-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilfenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 237 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 227 conform procedeelelor F și D descrise anterior.

40 RMN¹H: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,98 (d, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,65 (m, 2 H), 7,52 (m, 1 H), 7,45 (dd, 1 H), 7,22 (m, 1 H), 6,98 (t, 1 H), 4,25 (m, 2 H), 3,45/3,1 (2*m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,85 (m, 2 H), 2,12/1,55 (2*m, 2 H), 1,8/1,55 (2*m, 2 H), 1,55/0,95 (2*m, 2 H), 1,28/0,95 (2*m, 2 H)

45 ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 457,1993 (457,1999)

Analiză Elementară: C=60,73(60,52);H=6,00(6,40);N=12,29(12,27)

PR: -33,550 (589 nm, T=19°C, C=0,9)

Exemplul 238: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[[4-fluor-2-(3-hidroxifenil)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 238 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 254 conform procedeelelor F și D descrise anterior.

55 RMN¹H: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,6 (dd, 1 H), 7,4 (m, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 6,95 (dd, 1 H), 6,9 (dd, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 4,4 (d, 1 H), 4,25 (d, 1 H), 3,5-3,3 (m, 1 H), 3,25-3 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,85 (dd, 1 H), 2,1 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,65 (m, 1 H), 1,6 (m, 2 H), 1,35 (m, 1 H), 1,2-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 451,1794 (451,1793)

Analiză Elementară: C=58,81(58,66);H=5,81(6,27);N=6,19(6,22)

PR : -19,520 (589 nm, T=21°C, C=1,0)

Exemplul 239: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[[4-fluor-2-(6-metoxipiridin-3-il)fenil] metil] -4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

5

Exemplul 239 este obținut pornind de la intermediarul 129 și de la 4-fluor-2-(6-metoxi-3-piridinil)benzaldehydă conform procedeele F și D descrise anterior.

10 RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,1 (d, 1 H), 7,8 (dd, 1 H), 7,65 (dd, 1 H), 7,3 (td, 1 H), 7,15 (dd, 1 H), 7 (d, 1 H), 4,4/4,3 (2 d, 2 H), 3,9 (s, 3 H), 3,45 (m, 1 H), 3,2 (dd, 1 H), 3,1 (m, 1 H), 2,95 (m, 2 H), 2,85 (dd, 1 H), 2,1 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,65 (m, 1 H), 1,6 (m, 2 H), 1,35 (m, 1 H), 1,1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 466,1903 (466,1902)

Analiză Elementară : C=57,18(56,77);H=6,17(6,28);N=9,05(9,03)

PR : -11,850 (589 nm, T=20°C, C=0,9)

15

Exemplul 240: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[[2-(6-hidroxipiridin-3-il)fenil] metil] -4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

20 Exemplul 240 este obținut pornind de la intermediarul 129 și de la 2-(6-metoxi-3-piridinil)benzaldehydă conform procedeele F și D descrise anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,7 (dd, 1 H), 7,6 (d, 1 H), 7,55-7,4 (2 m, 4 H), 6,7 (d, 1 H), 4,4 (2 d coal., 2 H), 3,5 (m, 1 H), 3,3 (dd, 1 H), 3,2 (m, 1 H), 3 (dd, 1 H), 2,95 (m, 2 H), 2,1 (m, 1 H), 1,9 (m, 1 H), 1,7 (m, 1 H), 1,6 (m, 2 H), 1,4 (m, 1 H), 1,1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 434,1840 (434,1839)

25 Analiză Elementară : C=58,14(58,19);H=6,38(6,51);N=9,60(9,69)

PR : -8,440 (589 nm, T=20°C, C=0,8)

Exemplul 241: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[[4-fluor-2-(6-hidroxipiridin-3-il)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

30

Exemplul 241 este obținut pornind de la intermediarul 129 și de la 4-fluor-2-(6-metoxi-3-piridinil)benzaldehydă conform procedeele F și D descrise anterior.

35 RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,7 (dd, 1 H), 7,6 (m, 2 H), 7,3 (td, 1 H), 7,2 (dd, 1 H), 6,7 (d, 1 H), 4,35 (2 d coal., 2 H), 3,5 (m, 1 H), 3,25 (m, 1 H), 3,2 (m, 1 H), 3 (dd, 1 H), 2,95 (m, 2 H), 2,1 (m, 1 H), 1,9 (m, 1 H), 1,7 (m, 1 H), 1,6 (cvint, 2 H), 1,4 (m, 1 H), 1,1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 452,1746 (452,1745)

Analiză Elementară : C=55,62(55,87);H=5,85(6,03);N=9,16(9,31)

PR : -7,630 (589 nm, T=20°C, C=0,7)

EXEMPLE 242: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[[4-hidroxi-2-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

40 Exemplul 242 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 230 conform procedeele F și D descrise anterior.

45 RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,95 (d, 1 H), 7,6 (dd, 1 H), 7,4 (d, 1 H), 6,9 (m, 2 H), 6,7 (d, 1 H), 4,2-4,1(2d., 2 H), 3,8 (s, 3 H), 3,3-2,95 (2m, 2 H), 3,1-2,7 (2m, 2 H), 2,85 (m, 2 H), 2,0-1,5 (2m, 2 H), 1,75-1,25 (2m, 2 H), 1,5 (m, 2 H), 1,0 (m, 2 H)

Analiză Elementară : C=56,79(57,01);H=6,62(6,52);N=8,99(9,07)

PR : -27,320 (589 nm, T=20°C, C=0,8)

50

Exemplul 243: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

55 Exemplul 243 este obținut pornind de la intermediarul 129 și de la 2-oxo-1,3-dihidrobenzotazole-5-carbaldehydă conform procedeele F și D descrise anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,25 (s, 1 H), 7,2 (m, 2 H), 4,45 (d, 1 H), 4,25 (d, 1 H), 3,8-3,65 (m, 1 H), 3,55-3,4 (m, 1 H), 3,35 (m, 1 H), 3,1 (dd, 1 H), 2,95 (m, 2 H), 2,3-2,15 (m, 1 H), 2-1,85 (m, 1 H), 1,85-1,7 (m, 1 H), 1,6 (m, 2 H), 1,55-1,4 (m, 1 H), 1,3-1 (m, 2 H) ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 397,1635 (397,1635)

Exemplul 244: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[[4-fluor-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 244 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 231 conform procedeeleor F și D descrise anterior.

RMN¹H: (300 MHz, D₂O) δ ppm 8,2 (t, 1 H), 7,8 (dd, 1 H), 7,7 (dd, 1 H), 7,55 (m, 2 H), 7,2 (d, 1 H), 4,7 (d, 1 H), 4,5 (d, 1 H), 4,2 (s (+m, 3 H), 3,9 (m, 1 H), 3,6 (m, 3 H), 3,2 (t (+m, 2 H), 2,6 (m, 1 H), 2,05 (m, 2 H), 1,8 (m, 2 H), 1,7 (m, 1 H), 1,4/1,3 (2m, 2 H)

RMN¹⁹F: (300 MHz, D₂O) δ ppm -110,9

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 466,1901 (466,1902)

Analiză Elementară: C=57,09(56,77);H=6,16(6,28);N=8,87(9,03)

PR: -69,790 (589 nm, T=19°C, C=0,8)

Exemplul 245: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[[4-fluor-2-(1,3-tazol-2-il)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 245 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 232 conform procedeeleor F și D descrise anterior.

RMN¹H: (300 MHz, D₂O) δ ppm 8 (d, 1 H), 7,7 (m, 2 H), 7,7 (dd, 1 H), 7,3 (td, 1 H), 4,5 (d, 1 H), 4,3 (d, 1 H), 3,85 (m, 1 H), 3,45 (m, 2 H), 3,15 (dd, 1 H), 2,9 (m, 2 H), 2,3 (m, 1 H), 1,85 (m, 2 H), 1,55 (m, 3 H), 1,2 (m, 1 H), 1 (m, 1 H)

RMN¹⁹F: (300 MHz, D₂O) δ ppm -109

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 442,1358 (442,1360)

Analiză Elementară: C=51,13(51,69);H=5,30(5,71);N=9,42(9,52);S=7,25(7,26)

PR: -99,540 (589 nm, T=18°C, C=0,8)

EXEMPLE 246: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[[4-hidroxi-2-(3-metil-imidazol-4-il)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic, bromhidrat

Exemplul 246 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 276 conform procedeeleor F și D descrise anterior.

RMN¹H: (300 MHz, D₂O) δ ppm 8,85 (s, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,6 (s, 1 H), 7,2 (dd, 1 H), 7 (d, 1 H), 4,4 (m, 1 H), 4,15 (m, 1 H), 3,7 (m, 1 H), 3,6 (s, 3 H), 3,55-3,2 (2 m, 2 H), 3,1 (m, 1 H), 2,9 (m, 2 H), 2,15 (m, 1 H), 1,9 (m, 2 H), 1,6 (m, 3 H), 1,25 (2 m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 437,1947 (437,1948)

Analiză Elementară: C=39,13(40,15);H=5,22(5,22);N=8,85(9,37)

PR: -15,390 (589 nm, T=21°C, C=1,0)

Exemplul 247: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[[4-hidroxi-2-(2-metilpirazol-3-il)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 247 este obținut pornind de la intermediarul 129 și de la 4-hidroxi-2-(2-metilpirazol-3-il)benzaldehydă conform procedeeleor F și D descrise anterior.

RMN¹H: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,63 (s, 1 H), 7,52 (dd, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 6,9 (s, 1 H), 6,44 (d, 1 H), 4,18/4,05 (2m, 2 H), 3,61 (s, 3 H), 3,45/3,15 (2m, 2 H), 3,26/2,95 (2dd, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,15/1,68 (2m, 2 H), 1,9/1,4 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,2/1,1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 437,1947 (437,1948)

Analiză Elementară: C=55,22(55,04);H=6,48(6,70);N=12,72(12,84)

PR: -44,210 (589 nm, T=20°C, C=1,0)

Exemplul 248: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[[2-(3,4-dimetoxifenil)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

Exemplul 248 este obținut pornind de la intermediarul 129 și de la 2-(3,4-dimetoxifenil)benzaldehydă conform procedeeleor F și D descrise anterior.

RMN¹H: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,6 (dd, 1 H), 7,5 (m, 2 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,1 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 6,9 (dd, 1 H), 4,45/4,3 (2 d, 2 H), 3,85 (2 s, 6 H), 3,35/3,1 (2 m, 2 H), 3,1/2,9 (m + dd, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,1/1,65 (2 m, 2 H), 1,85/1,35 (2 m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,05 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS: [M+H]⁺ = 477,2147 (477,2149)

Analiză Elementară : C=60,13(60,50);H=6,84(6,98);N=5,68(5,88)

PR : -21,710 (589 nm, T=18°C, C=1,0)

5 **Exemplul 249: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[[2-(2,3-dimetilimidazol-4-il)-4-hidroxi-fenil]metil] -4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic**

Exemplul 249 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 275 conform procedeeleor F și D descrise anterior.

10 RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,55 (d, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,15 (dd, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 4,15 (si, 2 H), 3,65-3,5 (m, 1 H), 3,45 (s, 3 H), 3,35 (m, 1 H), 3,2 (m, 1 H), 2,95 (dd, 1 H), 2,95 (t, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 2,15 (m, 1 H), 1,9 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H), 1,6 (m, 2 H), 1,45 (m, 1 H), 1,35-1,05 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 451,2102 (451,2105)

15 Analiză Elementară : C=46,98(47,47);H=6,05(6,07);N=10,40(10,54)

PR : -37,730 (589 nm, T=20,5°C, C=1,0)

Exemplul 250: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[[2-(2,3-dimetilimidazol-4-il)fenil]metil] -4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

20 Exemplul 250 este obținut pornind de la intermediarii 129 și 226 conform procedeeleor F și D descrise anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,75-7,45 (m, 4 H), 7,45 (s, 1 H), 4,25 (m, 2 H), 3,5/3,2 (2m, 2 H), 3,4/3,1 (m, 2 H), 3,4 (s, 3 H), 2,9 (m, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 2,1/1,7 (2m, 2 H), 1,9/1,45 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,25/1,1 (2m, 2 H)

25 ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 435,2179 (435,2161)

Analiză Elementară : C=49,57(50,37);H=5,92(5,88);N=9,92(10,21)

PR : -23,310 (589 nm, T=20°C, C=0,9)

30 **Exemplul 251: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[[4-fluor-2-(4-fluor-3-hidroxi-fenil)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic**

Exemplul 251 este obținut pornind de la intermediarul 129 și de la 4-fluor-2-(4-fluor-3-hidroxi-fenil)benzaldehydă conform procedeeleor F și D descrise anterior.

35 RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,6 (d, 1 H), 7,25 (2*m, 2 H), 7,15 (d, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 6,8 (m, 1 H), 4,4 (d, 1 H), 4,3 (d, 1 H), 3,5-3,35 (m, 1 H), 3,2-3,05 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,85 (dd, 1 H), 2,1 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,65 (m, 1 H), 1,6 (m, 2 H), 1,35 (m, 1 H), 1,2-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 469,1696 (469,1698)

Analiză Elementară : C=56,82(56,41);H=5,77(5,81);N=6,02(5,98)

40 PR : -12,950 (589 nm, T=21°C, C=1,0)

Exemplul 252: Acid (3S)-3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(2-piridin-4-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-carboxilic

45 Exemplul 252 este obținut pornind de la intermediarul 129 și de la 2-(4-piridyl)benzaldehydă conform procedeeleor F și D descrise anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,6 (d, 2 H), 7,64 (m, 1 H), 7,57 (m, 2 H), 7,42 (d, 2 H), 7,41 (m, 1 H), 4,42/4,3 (dd, 2 H), 3,44/3,09 (dd, 2 H), 3,18/2,88 (dd, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 2,09/1,64 (2*m, 2 H), 1,85/1,35 (2*m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,08 (m, 2 H)

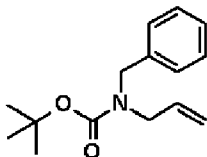
ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 418,1897 (418,1895)

50 Analiză Elementară : C=61,00(60,42);H=6,62(6,76);N=10,20(10,07)

PR : -17,980 (589 nm, T=28°C, C=0,9)

Procedeul H : Sinteza azafosfepanilor**Intermediar 180**

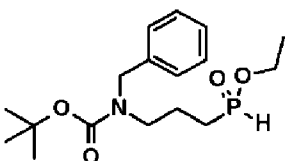
5



La o suspensie din NaH de 60% (11,45 g, 285 mmoli, 1,5 eq) în THF (100 mL) și sub atmosferă de argon este adăugată picătură cu picătură o soluție de *N*-Boc alilamină (30 g, 190 mmoli) în THF (170 mL). Amestecul este lăsat în contact 1h30 apoi se adaugă bromură de benzil (34 mL, 285 mmoli, 1,5 eq) în soluție în THF (30 mL). Mediul de reacție este agitat la temperatura ambiantă timp de 48h. THF-ul este evaporat la presiune redusă și evaporatul este reluat în DCM (10 mL), este răcit într-o baie de gheață apă apoi este turnat lent peste H₂O (100 mL). Faza organică este decantată, faza apoasă este reextrasă cu DCM (2 x 100 mL). Fazele organice reunite sunt spalate cu H₂O (2 x 50 mL), sunt uscate pe MgSO₄ apoi sunt evaporate. Reziduul obținut este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizând ca eluant un gradient de heptan/DCM (de la 50:50 până la 0:100). Intermediarul 180 este obținut sub forma unui ulei incolor (39,8 g, 160,92 mmol) cu un randament de 85%.

RMN¹H : (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,65 (t, 2 H), 7,22 (m, 3 H), 5,75 (m, 1 H), 5,1 (m, 2 H), 4,33 (s, 2 H), 3,75 (m, 2 H), 1,39 (s, 9 H)

20

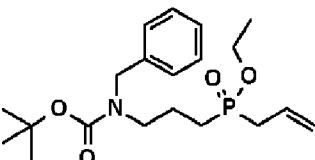
Intermediar 181 :

La o soluție de acid hipofosforos (11,42 g, 173 mmoli, 2 eq) în acetonitril (224 mL), la 0°C și sub atmosferă de argon, este adăugat picătură cu picătură tetraetoxisilan (38,35 mL, 173 mmoli, 2 eq). După revenire la temperatura ambiantă, la mediul de reacție se adaugă (degazat cu argon) intermediarul 180 (21,4 g, 86,5 mmoli) în soluție în MeCN (44,7 mL), Xantfos (0,55 g, 11 mmol) apoi Pd₂dba₃ (0,396 g, 5 mmoli). Amestecul este încălzit la reflux timp de 16h. După concentrare la presiune redusă, reziduul obținut este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizand ca eluant un gradient de AcOEt/EtOH (de la 95:5 până la 90:10). Intermediarul 181 este obținut sub forma unui ulei incolor (10,1 g, 29,58 mmoli) cu un randament de 34%.

RMN¹H : (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,32 (t, 2 H), 7,22 (m, 3 H), 6,95 (d, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 3,99 (m, 2 H), 3,19 (m, 2 H), 1,65 (m, 4 H), 1,4 (m, 9 H), 1,21 (t, 3 H)

RMN³¹P : (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 40,7

35

Intermediar 182 :

40

La o soluție din intermediarul 181 (10,1 g, 29,6 mmoli) în THF (100 mL), degazat în prealabil cu argon, se adaugă o soluție 1M de LiHMDS în THF (29,6 mL, 29,6 mmoli, 1 eq). După 30 min de agitare la -70°C se adaugă bromure de alil (2,56 mL, 29,6 mmoli, 1 eq). Mediul de reacție este agitat 2 h la temperatura ambiantă apoi este turnat peste o soluție apoasă saturată de NH₄Cl. Amestecul este extras cu DCM (3 x 100 mL), faza organică este spălată cu H₂O (2 x 100

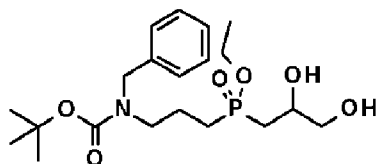
45

mL), este uscată pe Na_2SO_4 . După concentrare la presiune redusă, reziduul obținut este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizând ca eluant un gradient de AcOEt/EtOH (de la 100% - 90:10). Intermediarul 182 așteptat este obținut sub forma unui ulei incolor (9,3 g, 24,3 mmol) cu un randament de 82%.

- 5 RMN^1H : (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,4-7,2 (m, 5 H), 5,2 (m, 1 H), 5,18 (2dd, 2 H), 4,4 (s, 2 H), 3,91 (quad, 2 H), 3,15 (m, 2 H), 2,6 (dd, 2 H), 1,6 (m, 4 H), 1,4 (si, 9 H), 1,2 (t, 3 H)

Intermediar 183 :

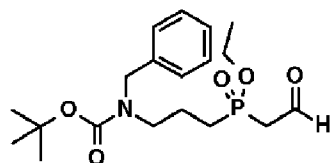
10



- La o soluție din intermediarul 182 (9,3 g, 24,3 mmoli) și 4-metilmorfolină *N*-oxid (3,14 g, 26,7 mmoli, 1,1 eq) în 100 mL de amestec acetonă/ H_2O (2:1) se adaugă picătură cu picătură o soluție de OsO_4 de 4% în H_2O (4,64 mL, 0,73 mmol) la temperatura ambiantă. Mediul de reacție este agitat la temperatura ambiantă timp de 16h apoi este turnat peste o soluție de metabisulfid de sodiu de 10% în H_2O (100 mL). Amestecul este extras cu de AcOEt (2 x 100 mL). Fazele organice sunt reunite și spalate cu H_2O (1 x 100 mL), sunt uscate pe MgSO_4 apoi sunt concentrate sub vid. Intermediarul 183 (9,8 g, 23,58 mmoli) este obținut fără altă purificare sub forma unui ulei de culoare închisă cu un randament de 97%.

- 20 RMN^1H : (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,35-7,2 (m, 5 H), 4,8/4,78 (2d, 1 H), 4,65 (2t, 1 H), 4,36 (s, 2 H), 3,9 (m, 2 H), 3,75 (m, 1 H), 3,35-3,2 (m, 2 H), 3,15 (m, 2 H), 1,9/1,7 (m, 2 H), 1,63 (m, 4 H), 1,4 (m, 9 H), 1,17 (t, 3 H)
 RMN^{31}P : (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 58,6/57,7

- 25 Intermediar 184 :

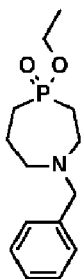


- La o soluție din intermediarul 183 (9,79 g, 23,5 mmoli) în 320 mL dintr-un amestec THF/ H_2O (3:1) la temperatura ambiantă se adaugă în porții periodat de sodiu (20,16 g, 94,25 mmol, 4 eq). Agitarea este menținută timp de 72h la temperatura ambiantă. Mediul de reacție este apoi extras cu AcOEt (2 x 150 mL), fazele organice sunt reunite și spalate cu H_2O (1 x 100 mL), sunt uscate pe MgSO_4 , apoi sunt concentrate sub vid. Intermediarul 184 (8,13 g, 21,2 mmoli) este obținut fără altă purificare sub forma unui ulei cu un randament de 90%.

- 35 RMN^1H : (400 MHz, dmso- d_6) δ ppm 9,6 (m, 1 H), 7,35-7,2 (m, 5 H), 4,38 (s, 2 H), 4-3,75 (m, 2 H), 3,25 (dd, 2 H), 3,15 (m, 2 H), 1,65 (m, 4 H), 1,4 (m, 9 H), 1,2 (m, 3 H)

Intermediar 186 :

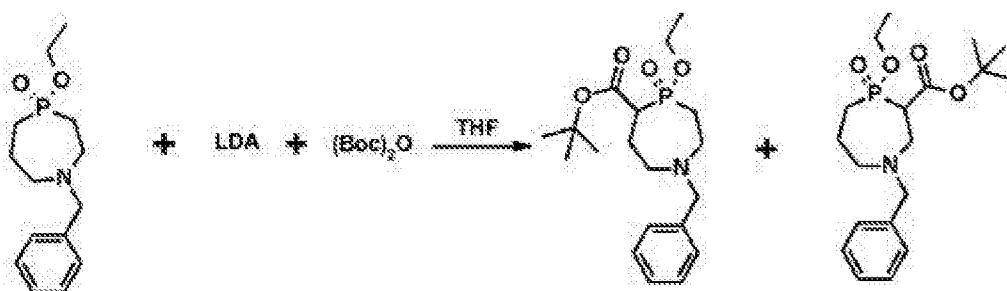
40



O soluție din intermediarul 184 (8,13 g, 21,2 mmoli) în HCl 2N (53 mL, 106 mmoli, 5 eq) este agitată timp de 4h la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție este concentrat sub vid pentru a conduce la intermediarul 185 utilizat direct fără altă purificare. Intermediarul 185 este adus în soluție în DCM (150 mL) și este agitat 1h cu MgSO₄ (10 g). Apoi se adaugă în porții la 0°C NaBH(OAc)₃ (6,75 g, 31,8 mmoli, 1,5 eq) și mediul de reacție este agitat la temperatura ambiantă timp de 16h. După filtrarea insolubilelor, faza organică este spălată cu o soluție apoasă 10% de NaHCO₃ (2 x 100 mL), apoi cu H₂O (1 x 100mL), este uscată pe MgSO₄. După concentrare la presiune redusă, reziduul obținut este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizând ca eluant un gradient de DCM/EtOH (98:2 până la 94:6). Produsul așteptat este obținut sub forma unui ulei incolor (1,9 g, 7,1 mmoli) cu un randament de 33%.

RMN¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,3 (m, 5 H), 3,9 (quadd, 2 H), 3,7 (s, 2 H), 2,7 (m, 4 H), 2-1,6 (m, 6 H), 1,2 (t, 3 H)

RMN³¹P: (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 62

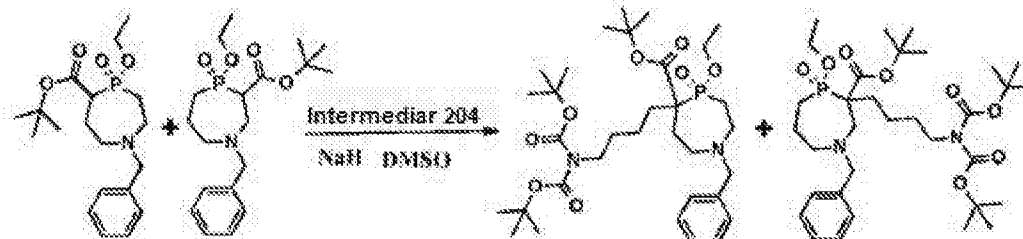


Intermediar 186

Intermediar 187

Intermediar 188

La o soluție din intermediarul 186 (1,9 g, 7,1 mmol) în THF (18 mL) la -78 °C sub o atmosferă de argon se adaugă picătură cu picătură LDA 2N în THF (5,33 mL, 10,6 mmoli, 1,5 eq). După 30 min, se adaugă *di-tert*-butil dicarbonat (2,17 g, 9,95 mmoli, 1,4 eq) dizolvat în THF (9 mL). Mediul de reacție este agitat 1h30 menținând temperatura la -78°C. Se adaugă picătură cu picătură 1,5 eq de LDA 2N în THF (5,33 mL, 10,6 mmoli). După 2h, mediul de reacție este hidrolizat la rece cu o soluție apoasă de NH₄Cl (10 mL) urmată de AcOEt (10 mL). După revenire la temperatura ambiantă, mediul de reacție este extras cu AcOEt (2 x 100 mL). Fazele organice sunt reunite, sunt spalate cu H₂O (100 mL), sunt uscate pe MgSO₄ apoi sunt concentrate sub vid. Reziduul obținut este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizând ca eluant un gradient de AcOEt/THF (de la 100% până la 70:30). Intermediarii 187 și 188 așteptați sunt obținuți sub forma unui amestec uleios (1,7 g, 4,62 mmoli) cu un randament de 63%.



Intermediar 187 Intermediar 188

Intermediar 189

Intermediar 190

La o soluție din intermediarul 204 (1,74 g, 4,94 mmoli, 1,1 eq) în DMSO (10 mL) sub argon la 10°C se adaugă în porții NaH de 60% (0,287 g, 7,18 mmol, 1,6 eq).

Apoi la suspensie se adaugă intermediarii 187 și 188 (1,65 g, 4,49 mmoli) în soluție în DMSO (5,9 mL) și amestecul este agitat timp de 6h la temperatura ambiantă. Mediul de reacție este apoi hidrolizat cu o soluție apoasă de NH₄Cl (30 mL) și este extras cu AcOEt (2 x 50 mL). Faza organică este spălată cu H₂O (2 x 50 mL), este uscată pe MgSO₄ și este concentrată sub vid. Reziduul obținut este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizând ca eluant un gradient de DCM/AcOEt (90:10 până la 50:50). Intermediarul 189 (0,342 g, 0,54 mmol) și intermediarul 190 (1 g, 1,6 mmol), sunt obținuți sub forma unui amestec de diastereoizomerii cu un randament de 36% și respectiv de 12%.

Exemplul 253 : Acid 5-(4-aminobutil)-1-benzil-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfepan-5-carboxilic

La o soluție din intermediarul 189 (0,342 g, 0,54 mmol) în DCM (4 mL), sub argon și la temperatura ambiantă, se adaugă picătură cu picătură TMSBr (0,87 mL, 6,6 mmoli, 12 eq). Amestecul este agitat timp de 16h la temperatura ambiantă apoi este concentrat sub vid. Reziduul este reluat în MeOH (20 mL) și este agitat 20 min la temperatura ambiantă înainte de a fi evaporat la sec. Evaporatul este adus în soluție în DCM (4 mL) și se adaugă acid trifluoracetic (0,81 mL, 10,9 mmoli, 20 eq). Mediul de reacție este agitat 10h la temperatura ambiantă apoi este concentrat sub vid. Reziduul obținut este purificat prin cromatografie cu fază inversată utilizând ca eluant un gradient de H₂O/MeCN. Exemplul 253 (0,11 g, 0,31 mmol) este obținut sub forma unui solid alb cu un randament de 57%.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,42 (s, 5 H), 4,32 (AB, 2 H), 3,5-3,2 (m, 4 H), 2,9 (m, 2 H), 2,1-1 (m, 10 H)

RMN³¹P : (400 MHz, D₂O) δ ppm 40,25

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 355,1780 (355,1786)

Analiză Elementară : C=57,16(57,62);H=7,28(7,68);N=7,83(7,90)

Exemplul 254 : Acid 3-(4-aminobutil)-1-benzil-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfepan-3-carboxilic

La o soluție din intermediarul 190 (1 g, 1,61 mmol) în soluție în DCM (5 mL), sub argon și la temperatura ambiantă, se adaugă picătură cu picătură TMSBr (2,53 mL, 19,2 mmoli, 12 eq). Amestecul este agitat timp de 16h la temperatura ambiantă apoi este concentrat sub vid. Reziduul este reluat în MeOH (20 mL) și este agitat 20 min la temperatura ambiantă înainte de a fi evaporat la sec. Evaporatul este adus în soluție în DCM (4mL) și se adaugă acid trifluoracetic (2,37 mL, 32 mmoli, 20 eq). Mediul de reacție este agitat 10h la temperatura ambiantă apoi este concentrat sub vid. Reziduul obținut este purificat prin cromatografie cu fază inversată utilizând ca eluant un gradient de H₂O/MeCN. Exemplul 254 (0,34 g, 0,96 mmol) este obținut sub forma unui solid alb cu un randament de 60%.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,5 (m, 5 H), 4,35 (m, 2 H), 3,75-3,1 (m, 4 H), 2,95 (t, 2 H), 2,15-1,4 (m, 4 H), 2,1 (m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,35/1,2 (m)+(m, 1+1 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 355,1780 (355,1786)

Analiză Elementară : C=57,16(57,62);H=7,28(7,68);N=7,83(7,90)

Exemplul 255 : Acid 5-(5-aminopentil)-1-benzil-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfepan-5-carboxilic

Exemplul 255 este obținut conform procedurii H descris anterior înlocuind intermediarul 204 cu intermediarul 206.

RMN¹H : (500 MHz, D₂O) δ ppm 7,54 (m, 5 H), 4,41/4,34 (d)+(d, 1+1 H), 3,7/3,63 (m)+(m, 1+1 H), 3,51/3,22 (m)+(m, 1+1 H), 2,99 (t, 2 H), 2,16/1,58 (m)+(m, 1+1 H), 2,14/1,51 (m)+(m, 1+1 H), 2,11/1,82 (m)+(m, 1+1 H), 1,67 (cvint., 2 H), 1,39 (cvint., 2 H), 1,35/1,18 (m)+(m, 1+1 H)

RMN¹³C : (500 MHz, D₂O) δ ppm 129,4, 61, 54,7, 51,8, 39,1, 32,3, 29,4, 26, 26, 25,8, 23.

RMN³¹P : (500 MHz, D₂O) δ ppm 37

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 369,1955 (369,1943)

Analiză Elementară : C=58,53(58,68);H=7,80(7,93);N=7,51(7,60)

Intermediar 191 : 5-[4-[Bis(terț-butoxicarbonil)amino]butil]-4-etoxi-4-oxo-1-[(3-fenilfenil)metil]-1,4-azafosfepan-5-carboxilat de terț-butil

Intermediarul 191 este obținut conform procedurii H descris anterior înlocuind bromura de benzil cu bromură de 3-fenilbenzil.

RMN¹H : (400/500 MHz, dmsd-d₆) δ ppm 7.65 (d, 2 H), 7.63 (t, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.46 (t, 2 H), 7.41 (t, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 4.06 (m, 2 H), 3.69/3.63 (2*d, 2 H), 3.44 (t, 2 H), 2.83/2.71 (2*m, 2 H), 2.8/2.67 (2*m, 2 H), 2.21/1.6 (2*m, 2 H), 2.12/1.88 (2*m, 2 H), 1.9/1.67 (2*m, 2 H), 1.42 (m, 2 H), 1.41 (s, 18 H), 1.39 (s, 9 H), 1.22 (t, 3 H), 1.22/0.99 (2*m, 2 H)

RMN¹³C : (400/500 MHz, dmsd-d₆) δ ppm 129.1, 128.9, 127.9, 127.6, 127, 126.7, 125.4, 61.5, 60.3, 50.8, 48.2, 45.8, 31.2, 31.2, 29, 28.3, 28, 28, 21.6, 16.6

Exemplul 256 : Acid 5-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(3-fenilfenil)metil]-1,4-azafosfepan-5-carboxilic

Exemplul 256 este obținut pornind de la intermediarul 191 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,8-7,4 (m, 9 H), 4,45/4,35 (d, 2 H), 3,7-3,2 (m, 4 H), 2,95 (m, 2 H), 2,2-1,75 (m, 4 H), 1,6-1,2 (m, 6 H)

RMN³¹P : (400 MHz, D₂O) δ ppm 86

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 431,2092 (431,2094)

Analiză Elementară : C=63,35(64,17);H=6,85(7,26);N=6,42(6,51)

Intermediar 192 : 3-[4-[Bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]butil]-4-etoxi-4-oxo-1-[(3-fenilfenil)metil]-1,4-azafosfepan-3-carboxilat de *tert*-butil

Intermediarul 192 este obținut conform procedurii H descris anterior înlocuind bromura de benzil cu bromură de 3-fenilbenzil.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,7 (s, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,5 (t, 1 H), 7,42 (t, 2 H), 7,35 (m, 2 H), 7,32 (t, 1 H), 4,06 (m, 2 H), 4,01/3,8 (2*d, 2 H), 3,45 (t, 2 H), 3,32/2,76 (dd, 2 H), 2,62-2,45 (m, 2 H), 2-1,3 (m, 8 H), 1,4/1,1 (2*m, 2 H), 1,4 (s, 27 H), 1,25 (t, 3 H)

Exemplul 257 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(3-fenilfenil)metil]-1,4-azafosfepan-3-carboxilic

Exemplul 257 este obținut pornind de la intermediarul 192 conform metodei D descrise anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,8-7,4 (m, 9 H), 4,45/4,35 (d, 2 H), 3,6-3,25 (m, 4 H), 2,8 (m, 2 H), 2,1-1,9 (m, 4 H), 1,75-1,1 (m, 6 H)

RMN³¹P : (400 MHz, D₂O) δ ppm 86

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 431,2095 (431,2094)

Analiză Elementară : C=63,89(64,17);H=6,92(7,26);N=6,50(6,51)

Intermediar 193 : 3-[4-Bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]butil]-4-etoxi-4-oxo-1-[(4-fenilfenil)metil]-1,4-azafosfepan-3-carboxilat de *tert*-butil

Intermediarul 193 este obținut conform procedurii H descris anterior înlocuind bromura de benzil cu bromură de 4-fenilbenzil.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,7-7,55 (2d, 4 H), 7,5 (m, 2 H), 7,45 (d, 2 H), 7,35 (m, 1 H), 4,1 (m, 2 H), 3,95 (d, 1 H), 3,8 (d, 1 H), 3,45 (t, 2 H), 3,3 (m, 1 H), 2,8 (m, 1 H), 2,55 (m, 1 H), 2-1,35 (m, 9 H), 1,4 (3s, 27 H), 1,25 (t, 3 H), 1,25 (m, 1 H), 1,1 (m, 1 H)

Exemplul 258 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(4-fenilfenil)metil]-1,4-azafosfepan-3-carboxilic

Exemplul 258 este obținut pornind de la intermediarul 193 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,7 (2d, 4 H), 7,5 (t+d, 4 H), 7,4 (td, 1 H), 4,35 (2d, 2 H), 3,5-3,2 (m, 4 H), 2,85 (m, 2 H), 2,15-1 (m, 10 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : ESI-HR +/- : [M+H]⁺ = 431,2093 (431,2094)

Analiză Elementară : C=63,92(64,17);H=7,15(7,26);N=6,47(6,51)

Intermediar 62 : 5-[4-[Bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]butil]-4-etoxi-4-oxo-1-[(4-fenilfenil)metil]-1,4-azafosfepan-5-carboxilat de *tert*-butil

Intermediarul 62 este obținut conform procedurii H descris anterior înlocuind bromura de benzil cu bromură de 4-fenilbenzil.

Exemplul 259 : Acid 5-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(4-fenilfenil)metil]-1,4-azafosfepan-5-carboxilic

Exemplul 259 este obținut pornind de la intermediarul 62 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,75 (d, 2 H), 7,7 (d, 2 H), 7,6 (d, 2 H), 7,5 (m, 2 H), 7,45 (m, 1 H), 4,45/4,35 (2d, 2 H), 3,75-3,1 (m, 4 H), 2,95 (t, 2 H), 2,2-1,85 (m, 3 H), 1,8 (m, 1 H), 1,7-1,05 (m, 6 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : EI-HR : [M+H]⁺ = 431,2093 (431,2094)

Analiză Elementară : C=64,46(64,17);H=7,17(7,26);N=6,46(6,51)

Intermediar 194 : 3-[4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil]-4-etoxi-4-oxo-1-[(2-fenilfenil)metil]-1,4-azafosfepan-3-carboxilat de *terț*-butil

Intermediarul 194 este obținut conform procedurii H descris anterior înlocuind bromura de benzil cu bromură de 2-fenilbenzil.

RMN¹H : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,88 (d, 1 H), 7,48-7,2 (m, 5 H), 7,35 (m, 2 H), 7,15 (d, 1 H), 4,05 (m, 2 H), 3,9/3,7 (2*d, 2 H), 3,42 (t, 2 H), 3,2/2,65 (dd, 2 H), 2,33 (m, 2 H), 2-1,5 (m, 6 H), 1,42 (s, 18 H), 1,4 (m, 2 H), 1,4 (s, 9 H), 1,25 (t, 3 H), 1,15/1 (2*m, 2 H)

Exemplul 260 : Acid 3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(2-fenilfenil)metil]-1,4-azafosfepan-3-carboxilic

Exemplul 260 este obținut pornind de la intermediarul 194 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,7-7,3 (m, 9 H), 4,45 (d, 1 H), 4,4 (d, 1 H), 3,25-3 (m, 4 H), 2,95 (q, 2 H), 1,95-1,5 (m, 5 H), 1,65 (m, 2 H), 1,35 (m, 1 H), 1,3-1,05 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 431,2094 (431,2094)

Analiză Elementară : C=63,81(64,17);H=7,03(7,26);N=6,45(6,51)

Intermediar 67 : 5-[4-[Bis(*terț*-butoxicarbonil)amino]butil]-4-etoxi-4-oxo-1-[(2-fenilfenil)metil]-1,4-azafosfepan-5-carboxilat de *terț*-butil

Intermediarul 67 este obținut conform procedurii H descris anterior înlocuind bromura de benzil cu bromură de 2-fenilbenzil.

Exemplul 261 : Acid 5-(4-aminobutil)-4-hidroxi-4-oxo-1-[(2-fenilfenil)metil]-1,4-azafosfepan-5-carboxilic

Exemplul 261 este obținut pornind de la intermediarul 67 conform procedurii D descris anterior.

RMN¹H : (300/500 MHz, D₂O) δ ppm 7,63/7,61 (m, 1 H), 7,54-7,45 (m, 4 H), 7,44 (m, 1 H), 7,38 (m, 1 H), 7,33/7,31 (m, 2 H), 4,38 (m, 2 H), 3,48-2,77 (m, 4 H), 2,94 (m, 2 H), 2,05/1,42 (m, 2 H), 2,03/1,43 (m, 2 H), 2,01/1,66 (m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,33/1,14 (m, 2 H)

RMN¹³C : (300/500 MHz, D₂O) δ ppm 178,5, 143,3, 130,4, 129,4, 129,3, 129,2, 128,7, 127,7, 57,8, 55,1/51,6, 38,8, 31,7, 28,9, 26,3, 25,9, 20,5

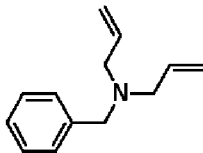
RMN³¹P : (300/500 MHz, D₂O) δ ppm 36,5

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 431,2095 (431,2094)

Analiză Elementară : C=63,81(64,17);H=7,14(7,26);N=6,45(6,51)

Prepararea Exemplului 9 262 :**Intermediar 195**

5



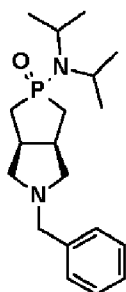
10

La o soluție din benzilamină (3 g, 28 mmoli) și acetat de paladiu (0,31 g, 1,4 mmol) în THF (64 mL), degazată cu argon timp de 30 min, se adaugă succesiv alcool alilic (15,27 mL, 224 mmoli, 8 eq), trietilboran (6,4 mL, 6,39 mmoli, 0,23 eq) și tributilfosfor (1,17 mL, 5,6 mmoli, 0,2 eq). Mediul de reacție este degazat timp de 15 min. cu argon și este încălzit la 70°C timp de 20h. Mediul este concentrat la presiune redusă. Reziduul obținut este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizand un gradient de DCM/AcOEt (de la 100% până la 95:5) ca eluant.

15

Intermediarul 195 (3,45 g, 18,4 mmoli) este obținut sub forma unui ulei cu un randament de 66 %. RMN¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,3 (m, 5 H), 5,9 (m, 2 H), 5,15 (m, 4 H), 3,6 (s, 2 H), 3,1 (s, 4 H)

20

25 **Intermediar 196 :**

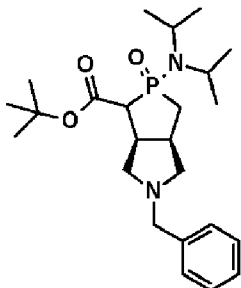
30

La o suspensie din clorură de aluminiu (3,27 g, 24,6 mmoli, 2 eq) în DCM (41,5 mL) la -20 °C și sub atmosferă de argon, se adaugă o soluție din diizopropilamino-fosfordiclorură (4,96 g, 24,6 mmoli, 2 eq) în DCM (41,5 mL). Amestecul este agitat 1h la temperatura ambiantă apoi este răcit la -20°C și apoi este adăugat intermediarul 195 (2,3 g, 12,3 mmoli) în soluție în 10 mL de DCM. Mediul de reacție este agitat timp de 16h la temperatura ambiantă apoi este încălzit 1h la reflux. Apoi, la 0°C se adaugă o soluție din (25 mL, 1:1) EDTA (0,2M în H₂O) și NaHCO₃ (10% in H₂O) și amestecul este agitat 16h la temperatura ambiantă. Mediul de reacție este adăugat după aceasta peste 100 mL de DCM răcit cu o baie de gheață și este alcalinizat cu o soluție saturată de Na₂CO₃. Faza organică este decantată și este spălată cu H₂O (2 x 50 mL), este uscată pe MgSO₄ și este concentrată la vid. Reziduul obținut este purificat prin cromatografie pe coloană cu silice utilizand ca eluant un gradient de AcOEt/THF (de la 100% până la 95:5). Intermediarul 196 (2,3 g, 6,8 mmoli) este obținut sub forma unui ulei cu un randament de 54%.

40

RMN¹H: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,3 (m, 5 H), 3,52 (2s, 2 H), 3,33 (m, 2 H), 2,78/2,6 (m, 2 H), 2,62 (m, 2 H), 2,3 (m, 2 H), 1,99/1,72 (m, 2 H), 1,4 (m, 2 H), 1,17 (2d, 12 H) RMN³¹P: (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 69,2/66,9

45

Intermediar 197 :

- 5 La o soluție din intermediarul 196 (2,3 g, 6,87 mmoli) în THF (16,5 mL) la -70°C și sub o atmosferă de argon, se adaugă o soluție 2N de LDA în THF (4,81 mL, 9,6 mmoli, 1,4 eq). După 15 min de agitare la -70°C, se adaugă picătură cu picătură o soluție din (Boc)₂O (2,1 g, 9,6 mmoli, 1,4 eq) în THF (5 mL) și agitarea este menținută timp de 90 min la -70°C. Apoi se adaugă 1,4 eq de LDA 2N în THF (4,81 mL, 9,6 mmoli, 1,4 eq). La terminarea adăugării, mediul de reacție este menținut la -70°C timp de 90 min. După aceasta se adaugă o soluție saturată de NH₄Cl (30 mL) ca și AcOEt (60 mL) și mediul de reacție este adus lent la temperatura ambiantă. Amestecul este extras cu AcOEt (2 x 100 mL). Fazele organice sunt reunite, sunt uscate apoi sunt concentrate la presiune redusă. Produsul obținut este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizând ca eluant un gradient de AcOEt/THF (50:50 până la 20:80). Intermediarul 197 (0,808 g, 1,86 mmol), amestec de diastereoizomeri, este obținut sub forma unui ulei galben cu un randament de 27%.
 10 RMN¹H: (400 MHz, dmsd-d6) δ ppm 7,25 (m, 5 H), 3,55 (m, 2 H), 3,25 (m, 2 H), 2,91 (m, 1 H), 2,72 (m, 2 H), 2,6/2,3 (m, 4 H), 2,15/1,65 (m, 2 H), 1,39 (s, 9 H), 1,15 (m, 12 H) RMN³¹P: (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 68,58

20 **Intermediar 198 : (3aR*, 4S*, 6aS*)-2-Benzil-4-{4-[bis(terf-butoxicarbonil) amino]butil}-5-[di(propan-2-il)amino]-5-oxo-octahidrofosono[3,4-c]pirol-4-carboxilat de terf-butil**

- 25 La o suspensie din NaH de 60% (0,12 g, 2 mmoli, 1,1 eq) în DMSO (6 mL) se adaugă sub argon o soluție din intermediarul 204 (0,71 g, 2 mmoli, 1,1 eq) în DMSO (1,5 mL). Apoi se adaugă intermediarul 197 (0,8 g, 1,84 mmol) în soluție în DMSO (2 mL) și amestecul este agitat timp de 15h la temperatura ambiantă. Mediul de reacție este apoi hidrolizat la 0°C cu o soluție apoasă de NH₄Cl (10 mL) și este extras cu DCM (50 mL). Faza organică este spălată cu H₂O (2 x 10 mL), este uscată pe MgSO₄ și este concentrată sub vid. Reziduul obținut este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizând ca eluant un gradient de AcOEt/THF (de la 100% până la 80:20). Intermediarul 198 (0,232 g, 0,33 mmol), amestec de diastereoizomeri, este obținut sub forma unui ulei cu un randament de 18%.
 30 RMN¹H: (400 MHz, dmsd-d6) δ ppm 7,3 (m, 4 H), 7,22 (m, 1 H), 3,58/3,43 (d)+(d, 1+1 H), 3,42 (m, 2 H), 3,29 (m, 1 H), 3,1/2,09 (m)+(m, 1+1 H), 2,87 (m, 1 H), 2,82/2,59 (m)+(m, 1+1 H), 2,81 (m, 1 H), 2,05/1,46 (m)+(m, 1+1 H), 1,92/1,65 (m)+(m, 1 + 1 H), 1,45 (m, 2 H), 1,42 (2*(s, 27 H), 1,26/1,09 (m)+(m, 1+1 H), 1,17 (d, 12 H)
 35 RMN¹³C: (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 128,1, 126,6, 60,8, 59,1, 55,7, 45,5, 45,4, 44,1, 34,3, 29,1, 27,7, 27,3, 26,6, 22,9, 22,3

40 **EXEMPLE 262 : Acid (3aR*,4S*,6aS*)-4-(4-aminobutil)-2-benzil-5-hidroxi-5-oxo-octahidrofosono[3,4-c]pirol-4-carboxilic, trifluoracetat**

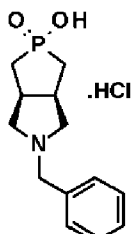
- Intermediarul 198 (0,232 g, 0,328 mmol) și acidul clorhidric 6N (5 mL, 30 mmol) se aduc la reflux timp de 7h. Mediul de reacție este concentrat la presiune redusă apoi este liofilizat.
 45 Reziduul este purificat prin cromatografie pe silicagel RP18 cu fază inversată utilizând ca eluant un gradient de H₂O/MeCN/TFA. Exemplul 262 (0,040 g, 0,109 mmol) este obținut sub forma unei sări cu TFA după liofilizare cu un randament de 33%.
RMN¹H: (500 MHz, D₂O+NaOD) δ ppm 7,4-7,25 (m, 5 H), 3,59 (m, 2 H), 3,18/2,07 (m)+(m, 1+1 H), 2,9 (m, 1 H), 2,84/2,37 (m)+(m, 1+1 H), 2,7 (m, 1 H), 2,48 (m, 2 H), 1,85/1,31 (m)+(m, 1+1 H), 1,78/1,22 (m)+(m, 1 + 1 H), 1,31 (m, 2 H), 1,24/1,07 (m)+(m, 1+1 H)

$RMN^{13}C$: (500 MHz, $D_2O+NaOD$) δ ppm 127-129, 60,9, 59,2, 55,5, 44,1, 40,1, 33,5, 32,2, 29,3,28,23

$ESI/FIA/HR$ și MS/MS : $[M+H]^+ = 367,1789$ (367,1786)

5 Prepararea Exemplului 263

Intermediar 199 :



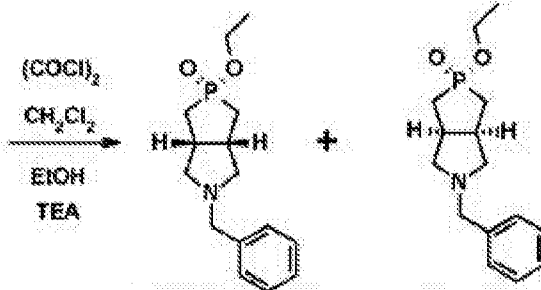
10

Intermediarul 196 (6,15 g, 18,4 mmoli) și acidul clorhidric 6N (12,2 mL, 73,2 mmoli) se aduc la reflux timp de 6h. Mediul de reacție este concentrate la vid, este reluat cu etanol (50 mL) și este concentrat la presiune redusă. Intermediarul 199 (7,57 g, 26,3 mmoli) este utilizat fără altă purificare.

15 RMN^1H : (400 MHz, $dmsO-d_6$) δ ppm 11,2 (si, 1 H), 7,6 (m, 2 H), 7,4 (m, 3 H), 4,3 (d, 2 H), 2,95;2,8 (m, 2*1H H), 3,6;3,3 (m, 2 H), 3,2;2,95 (m, 2 H), 1,85;1,5 (m, 4 H)



Intermediar 199



Intermediar 200

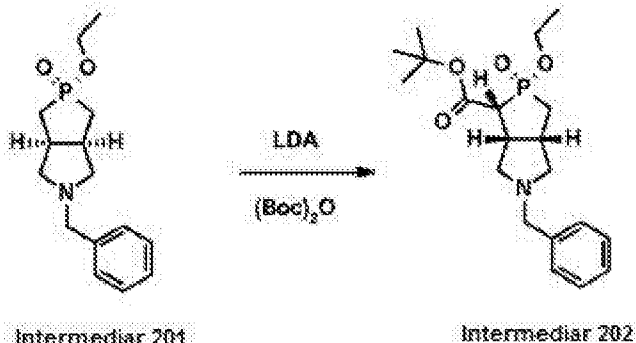
Intermediar 201

Intermediarii 200 și 201 :

20 La o soluție din intermediarul 199 (5,29 g, 18,4 mmoli) în soluție în DCM (170 mL) la 0°C și sub atmosferă de argon este adăugată picătură cu picătură o soluție de clorură de oxalil (3,16 mL, 36,8 mmoli, 2 eq). Mediul de reacție este agitat 4 h la temperatura ambiantă, este evaporat sub vid apoi este uscat la presiune redusă. Reziduul este reluat în DCM anhidru (150 mL) și apoi se adaugă DMAP (0,0225 g, 0,18 mmol). Amestecul este răcit la -70°C. Se adaugă succesiv

25 TEA (3,1 mL, 22 mmoli, 1,2eq) și EtOH (1,3 mL, 22 mmoli, 1,2 eq). Amestecul este agitat 2h la temperatura ambiantă, este turnat peste o soluție apoasă de NH_4Cl , apoi este alcalinizat cu o soluție apoasă de $NaHCO_3$. Soluția este extrasă cu DCM (150 mL). Faza organică este spălată cu H_2O (2 x 50 mL), este uscată pe Na_2SO_4 apoi este concentrată sub vid. Produsul obținut este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizând un gradient de DCM/EtOH (de la 95:5 până la 85:15) ca

30 eluant. Intermediarii 200 (0,291 g, 1,04 mmol) și 201 (2,95 g, 10,56 mmoli) sunt obținuți cu un randament de 5% și respectiv de 57%.

**Intermediar 202 :**

- La o soluție din intermediarul 201 (2,95 g, 10,5 mmoli) în THF (31 mL), la -70°C și sub argon, este adăugată o soluție 2M de LDA în THF (14,7 mmoli, 7,39 mL, 1,4 eq). După 15 min la -70°C, se adaugă apoi, picătură cu picătură, o soluție de Boc₂O (4,16 g, 14,7 mmoli, 1,4 eq) în 10 mL de THF. Agitarea este menținută timp de 90 min și apoi se adaugă picătură cu picătură 1,4 eq de LDA 2M în THF (14,7 mmoli, 7,39 mL). La terminarea adăugării, mediul de reacție este menținut la -70°C timp de 90 min. Se adaugă o soluție saturată de NH₄Cl (30 mL) ca și AcOEt (60 mL) și mediul de reacție este adus lent la temperatura ambiantă. Produsul este extras cu AcOEt (2 x 150 mL). Fazele organice sunt reunite, sunt spalate cu o soluție saturată de NaCl (2 x 150 mL), sunt uscat pe MgSO₄ și sunt concentrate la presiune redusă. Reziduul obținut este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizând un gradient de AcOEt/THF (de la 100% până la 70:30) ca eluant. Intermediarul 202 (2,52 g, 6,64 mmoli) este obținut sub forma unui ulei gălbui cu un randament de 63 %.

Intermediar 203 : (3a*R,4*R**,6a*S**)-2-Benzil-4-{4-[bis(terț-butoxicarbonil)amino]-butil}-5-etoxi-5-oxo-octahidrofosfono[3,4-c]pirol-4-carboxilat de terț-butil**

- Intr-un balon cu trei gâturi de 250 mL se introduc succesiv sub o atmosferă de argon DMSO (5 mL) și NaH de 60% (0,425 g, 10,6 mol, 1,6 eq). Balonul este menținut la temperatura ambiantă cu ajutorul unei băi de apă. Apoi se adaugă picătură cu picătură o soluție din intermediarul 204 (2,57 g, 7,3 moli, 1,1 eq) în DMSO (7,2 mL) pe o perioadă de 5 minute. Apoi se adaugă picătură cu picătură o soluție din intermediarul 202 (2,52 g, 6,64 mmoli) în DMSO (7,2 mL) menținând temperatura sub 20°C. După 7h, amestecul de reacție este răcit cu ajutorul unei băi de apă cu gheață și este hidrolizat prin adăugarea a 5 mL dintr-o soluție saturată de NH₄Cl. Amestecul este după aceasta extras cu DCM (3 x 50 mL). Fazele organice sunt apoi reunite, sunt spalate cu o soluție saturată de NaCl (2 x 50 mL) și sunt uscate pe MgSO₄ înainte de a fi concentrate la presiune redusă. Reziduul astfel obținut este purificat prin cromatografie pe silicagel utilizând un amestec AcOEt/THF (de la 100% până la 80:20) ca eluant. Intermediarul 203 (1,86 g, 2,86 mmoli) este obținut cu un randament de 43%.

- RMN¹H :** (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,29 (m, 4 H), 7,23 (m, 1 H), 4,15 (m, 2 H), 3,66/3,58 (d)+(d, 1+1 H), 3,58 (m, 2 H), 3,06/2,49 (m)+(m, 1+1 H), 2,99/2,23 (m)+(m, 1+1 H), 2,73 (m, 1 H), 2,69 (m, 1 H), 2,07/1,63 (m)+(m, 1+1 H), 2,02/1,78 (m)+(m, 1+1 H), 1,65-1,5 (m, 2 H), 1,45/1,19 (s)+(s, 18+9 H), 1,4 (m, 2 H), 1,31 (t, 3 H)
- RMN¹³C :** (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 128,1, 126,6, 61,2, 60,4, 59,4, 56,7, 45,8, 45,1, 33,8, 32,9, 29,2, 27,9, 26,9, 22,1, 16,5
- RMN³¹P :** (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 74,9

- EXEMPLE 263 : Acid (3a*R**,4*R**,6a*S**)-4-(4-aminobutil)-2-benzil-5-hidroxi-5-oxo-octahidrofosfono[3,4-c]pirol-4-carboxilic**

- Intermediarul 203 (1,85 g, 2,84 mmoli) și bromura de trimetilsilan (4,5 mL, 34,11 mmoli, 12 eq) în soluție în DCM (20 mL) se agită peste noapte la temperatura ambiantă apoi se concentrează sub vid. Reziduul este reluat în MeOH (20 mL), este agitat 20 min, apoi este concentrat sub vid. Produsul este reluat în DCM (20 mL) și se adaugă TFA (4,22 mL, 56,8 mmoli, 20 eq). Amestecul este agitat peste noapte la temperatura ambiantă. Mediul de reacție este apoi concentrat la presiune redusă și este purificat prin cromatografie cu fază inversată utilizând un

gradient de H₂O/CH₃CN ca eluant. Exemplul 263 (0,29 g, 0,79 mmol) este obținut sub forma unui liofilizat cu un randament de 28%.

RMN¹H : (500 MHz, D₂O+NaOD) δ ppm 7,4-7,25 (m, 5 H), 3,57 (m, 2 H), 3,08/2,38 (m, 1+1 H), 3,04/2,17 (m)+(m, 1+1 H), 2,52 (t, 2 H), 2,45 (m, 1 H), 2,42 (m, 1 H), 1,73/1,45 (m)+(m, 1+1 H), 1,67 (m, 2 H), 1,35 (m, 2 H), 1,28 (m, 2 H)

RMN¹³C : (500 MHz, D₂O+NaOD) δ ppm 127-129, 60,5, 59,1, 57,4, 46,1, 40, 33,9, 33,2, 32,4, 28,3, 22,9

C=58,27(59,01);H=7,24(7,43);N=7,58(7,65)

ESI/FIA/HR și MS/MS : [M+H]⁺ = 367,1775 (367,1786)

Studiu farmacologic

Exemplul 264 : Inhibarea TAFIa (Test Hipuril-Arg)

TAFI uman (4nM) este incubat cu trombină umană (10nM) și trombomodulină umană (5nM) în prezență de calciu 10mM. După 20 minute de incubare, reacția de activare este stopată prin adăugarea PPACK (1μM final), inhibitor ireversibil al trombinei.

Reacțiile se derulează în tampon Hepes (25mM Hepes ,137mM NaCl, 3,5mM KCl) + 0,1% albumină bovină, pH 7,4 la 28°C și sub agitare.

La soluția de TAFIa (2nM) este adăugat compusul de testat și se incubează timp de 45 minute în prezență de Hipuril-Arginină (5mM). Reacția este stopată adăugând acid clorhidric (1M), după aceasta este neutralizată cu hidroxid de sodiu (1M) apoi mediul este tamponat cu hidroxifosfat disodic (1M pH 7,4). Produsul de reacție - acid hipuric - este revelat adăugând clorură de cianuril (6%). Amestecul de reacție este agitat (vortex) apoi este centrifugat. Supernatantul este transferat într-o microplacă cu 96 godeuri, absorbanta este măsurată cu spectrofotometrul la 405 nm (Spectramax plus, Molecular Devices).

Valoarea DO a unui godeu conținând reactivii fără TAFI este scăzută din toate valorile DO măsurate. Procentul de inhibare a TAFIa la o concentrație dată a compusului de testat este determinată cu ajutorul următoarei formule :

$$\% \text{ inhibare} = 100 - [(DO \text{ compus} \times 100)/DO \text{ vehicul}]$$

Compușii sunt evaluați la 10nM și 20nM în condițiile experimentale descrise mai sus și rezultatele sunt exprimate în procente de inhibare raportat la un mator conținând vehiculul în absența compusului.

Exemplul	% inhibare cu 10 nM	% inhibare cu 20 nM
48	45 (+/- 6)	54 (+/- 9)
49	60 (+/- 3)	73 (+/- 3)
50	53 (+/- 5)	66 (+/- 6)
104	37 (+/- 13)	68 (+/- 3)
105	44 (+/- 10)	66 (+/- 10)
108	25 (+/- 1)	29 (+/- 6)
109	58 (+/- 10)	71 (+/- 9)
113	68 (+/- 14)	90 (+/- 9)
114	42 (+/- 11)	51 (+/- 1)
164	66 (+/- 18)	87 (+/- 10)
165	76 (+/- 8)	91 (+/- 4)
166	66 (+/- 11)	93 (+/- 14)
167	61 (+/-3)	67 (+/-1)
174	43 (+/-12)	51 (+/-2)
175	55 (+/- 2)	77 (+/- 1)
179	74	83 (+/- 3)
180	54 (+/- 8)	73 (+/- 9)

MD/EP 3271368 T2 2019.03.31

126

Exemplul	% inhibare cu 10 nM	% inhibare cu 20 nM
182	81 (+/-1)	95 (+/- 7)
183	73 (+/- 8)	88 (+/- 14)
184	67 (+/- 6)	95 (+/- 1)
185	69 (+/- 1)	85 (+/- 0)
187	74 (+/- 14)	97 (+/- 2)
188	64 (+/- 1)	86 (+/- 14)
189	71 (+/- 8)	78 (+/- 7)
190	88 (+/- 12)	95 (+/- 6)
191	66 (+/- 4)	83 (+/- 4)
192	77 (+/- 11)	91 (+/- 6)
194	64 (+/- 2)	80 (+/-0)
195	74 (+/- 4)	87 (+/- 3)
196	77 (+/- 1)	91 (+/- 1)
197	60 (+/- 1)	78 (+/- 1)
198	72 (+/- 6)	91 (+/- 5)
199	54 (+/- 6)	73 (+/- 2)
200	28 (+/- 11)	46 (+/- 8)
201	69 (+/- 5)	84 (+/- 3)
202	74 (+/- 3)	87 (+/- 2)
203	75 (+/- 4)	89 (+/- 1)
204	70 (+/- 7)	86 (+/- 2)
206	67 (+/- 7)	80 (+/- 5)
207	71 (+/- 13)	85 (+/- 10)
208	35 (+/- 2)	46 (+/- 7)
209	76 (+/- 4)	87 (+/- 2)
210	71	79 (+/- 9)
211	85 (+/- 2)	95 (+/- 0)
212	62 (+/- 6)	86 (+/- 2)
213	83 (+/- 4)	92 (+/- 1)
214	79 (+/- 4)	91 (+/- 1)
215	82 (+/- 4)	91 (+/-2)
216	71 (+/-4)	85 (+/- 4)
217	66 (+/- 10)	83 (+/- 5)
218	67 (+/- 6)	83 (+/- 6)
219	92 (+/- 9)	98 (+/- 3)
220	83 (+/- 3)	97 (+/- 1)
221	75 (+/- 2)	88 (+/- 3)
222	73 (+/- 5)	85 (+/- 4)
223	71 (+/-2)	83 (+/- 4)

Exemplul	% inhibare cu 10 nM	% inhibare cu 20 nM
224	86 (+/- 3)	93 (+/- 2)
225	76 (+/- 2)	85 (+/- 3)
226	71 (+/-3)	88 (+/- 3)
227	84 (+/- 7)	91 (+/- 13)
228	63 (+/- 4)	82 (+/- 1)
229	81	89
232	80 (+/- 10)	89 (+/- 19)
234	68 (+/- 8)	79 (+/- 1)
235	60 (+/- 3)	77 (+/- 5)
236	81 (+/- 4)	91 (+/- 6)
237	77 (+/- 5)	84 (+/- 4)
238	70 (+/- 7)	87 (+/- 0)
239	85 (+/- 3)	96 (+/-4)
240	66 (+/- 1)	80 (+/- 5)
241	77 (+/- 11)	91 (+/-9)
242	75 (+/- 2)	88 (+/- 1)
244	49 (+/- 1)	68 (+/- 6)
245	38 (+/- 2)	52 (+/- 5)
246	72 (+/- 4)	86 (+/- 1)
247	85 (+/- 16)	89 (+/- 11)
248	87 (+/- 14)	95 (+/- 6)
249	88 (+/- 6)	94 (+/- 4)
250	88 (+/- 1)	97 (+/- 1)
251	70 (+/- 14)	90 (+/- 11)
252	76 (+/- 7)	90 (+/- 2)

Exemplul 265 : Compoziție farmaceutică -comprimat

Formulă de preparat pentru 1000 comprimate dozate cu 10 mg:

Compus din unul dintre Exemplele 1 la 263	10 g
Hidroxipropilceluloză	2 g
Amidon de grau	10 g
Lactoză	100 g
Stearat de magneziu	3 g
Talc	3 g

5

Exemplul 266 : Compoziție farmaceutică –comprimat asociat cu warfarină

Formulă de preparat pentru 1000 comprimate dozate cu 10 mg :

Compus din unul dintre Exemplele 1 la 263	10 g
Warfarină	2 g
Hidroxipropilceluloză	2 g

Amidon de grau	10 g
Lactoză	100 g
Stearat de magneziu	3 g
Talc	3 g

Exemplul 267 : Compoziție farmaceutică –comprimat asociat cu aspirină

Formulă de preparat pentru 1000 comprimate dozate cu 10 mg:

Compus din unul dintre Exemplele 1 la 263	10 g
Aspirină	100 g
Hidroxipropilceluloză	2 g
Amidon de grau	10 g
Lactoză	100 g
Stearat de magnesium	3 g
Talc	3 g

5 **Exemplul 268 : Soluție injectabilă**

Formulă de preparat pentru 10 ml de soluție :

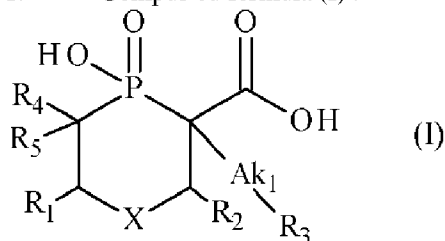
Compus din unul dintre Exemplele 1 la 263	200 mg
Preparat injectabil cu NaCl 0,9%	10 ml

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- US-A1- 2005 234 021

(57) Revendicări:

1. Compus cu formula (I) :



în care :

Ak₁ reprezintă o catenă alchil C₁-C₆,

X reprezintă -(CH₂)_m-, -CH(R)-, -N(R)-, -CH₂-N(R)-, -N(R)-CH₂- sau -CH₂-N(R)-CH₂-,

m reprezintă 0 sau un întreg de la 1 la 4,

R reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare aleasă dintre alchil C₁-C₆, -Ak₂-Ar₁-, -Ak₂-Ar₁-Ar₂ și -Ak₂-Ar₁-O-Ar₂-, -Ak₂-cicloalchil sau -Ak₂-OH,

Ak₂ reprezintă o catenă alchil C₁-C₆ liniară sau ramificată,

Ar₁ și Ar₂, identici sau diferiți, reprezintă fiecare o grupare aril sau heteroaril,

R₁ și R₂ reprezintă fiecare un atom de hidrogen când X reprezintă -(CH₂)_m-, -CH(R)-, -N(R)-, -CH₂-N(R)- sau -N(R)-CH₂-,

sau formează împreună o legătură când X reprezintă -CH₂-N(R)-CH₂-,

R₃ reprezintă NH₂, Cy-NH₂, Cy-Ak₃-NH₂ sau piperidin-4-il,

Cy reprezintă o grupare aleasă dintre cicloalchil, aril și heteroaril,

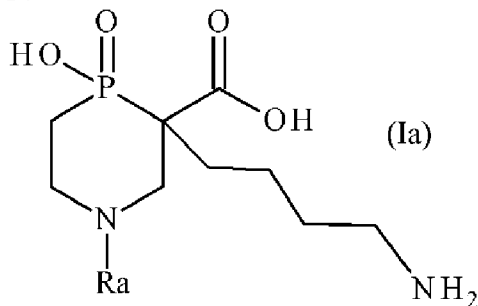
Ak₃ reprezintă o catenă alchil C₁-C₃,

R₄ și R₅, identici sau diferiți, reprezintă fiecare un atom de hidrogen sau un atom de fluor,

izomerii săi optici, ca și sărurile sale de adiție la un acid acceptabil farmaceutic.

2. Compus cu formula (I) conform revendicării 1, în care R₁, R₂, R₄ și R₅ reprezintă fiecare un atom de hidrogen, R₃ reprezintă NH₂, X reprezintă -N(R)-, -CH₂-N(R)-, -N(R)-CH₂- sau -CH₂-N(R)-CH₂-, și R reprezintă o grupare aleasă dintre -Ak₂-Ar₁-, -Ak₂-Ar₁-Ar₂ și -Ak₂-Ar₁-O-Ar₂-, sau Ak₂, Ar₁ și Ar₂ sunt așa cum au fost definiți în revendicarea 1.

3. Compus cu formula (Ia), caz particular al compuşilor cu formula (I) conform revendicării 1 :



în care Ra reprezintă o grupare aleasă dintre -CH₂-Ar₁ și -CH₂-Ar₁-Ar₂-, sau Ar₁ și Ar₂ sunt așa cum au fost definiți în revendicarea 1.

4. Compus cu formula (I) conform revendicării 1, care este acidul (36)-3-(4-aminobutil)-1-[[2-(3,4-dimetoxifenil)-4-fluorfenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic, ca și izomerii săi optici și sărurile sale de adiție la un acid acceptabil farmaceutic.

5. Compus cu formula (I) conform revendicării 1, care este acidul (3S)-3-(4-aminobutil)-1-[[4-fluor-2-(4-metilfenil)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic, ca și izomerii săi optici și sărurile sale de adiție la un acid acceptabil farmaceutic.

6. Compus cu formula (I) conform revendicării 1, care este acidul (3*S*)-3-(4-aminobutil)-1-[[4-fluor-2-(4-metoxifenil)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic, ca și izomerii săi optici și sărurile sale de adiție la un acid acceptabil farmaceutic.
7. Compus cu formula (I) conform revendicării 1, care este acidul (3*S*)-3-(4-aminobutil)-1-[[4-fluor-2-(4-fluorfenil)fenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic, ca și izomerii săi optici și sărurile sale de adiție la un acid acceptabil farmaceutic.
8. Compus cu formula (I) conform revendicării 1, care este acidul (3*S*)-3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[(4-hidroxi-2-fenilfenil)metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic, ca și izomerii săi optici și sărurile sale de adiție la un acid acceptabil farmaceutic.
9. Compus cu formula (I) conform revendicării 1, care este acidul (3*S*)-3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[2-(6-metoxipiridin-3-il)benzil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic, ca și izomerii săi optici și sărurile sale de adiție la un acid acceptabil farmaceutic.
10. Compus cu formula (I) conform revendicării 1, care este acidul (3*S*)-3-(4-aminobutil)-1-[[2-(4-clorfenil)-4-fluorfenil]metil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic, ca și izomerii săi optici și sărurile sale de adiție la un acid acceptabil farmaceutic.
11. Compus cu formula (I) conform revendicării 1, care este acidul (3*S*)-3-(4-aminobutil)-1-[4-fluor-2-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)benzil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic, ca și izomerii săi optici și sărurile sale de adiție la un acid acceptabil farmaceutic.
12. Compus cu formula (I) conform revendicării 1, care este acidul (3*S*)-3-(4-aminobutil)-1-[2-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-4-fluorbenzil]-4-hidroxi-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic, ca și izomerii săi optici și sărurile sale de adiție la un acid acceptabil farmaceutic.
13. Compus cu formula (I) conform revendicării 1, care este acidul (3*S*)-3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[[4-hidroxi-2-(4-metilfenil)fenil]metil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic, ca și izomerii săi optici și sărurile sale de adiție la un acid acceptabil farmaceutic.
14. Compus cu formula (I) conform revendicării 1, care este acidul (3*S*)-3-(4-aminobutil)-4-hidroxi-1-[4-hidroxi-2-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)benzil]-4-oxo-1,4-azafosfinan-3-carboxilic, ca și izomerii săi optici și sărurile sale de adiție la un acid acceptabil farmaceutic.
15. Compoziție farmaceutică conținând un compus cu formula (I) conform oricăreia dintre revendicările 1 la 14, în combinație cu unu sau mai mulți excipienți sau vehicule inerte, netoxice, acceptabile farmaceutic.
16. Compoziție farmaceutică conform revendicării 15, **caracterizată prin aceea că** aceasta conține în afară de un fibrinolitic, un anticoagulant sau un antiplachetar.
17. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1 la 14 destinată a fi utilizată ca inhibitor de TAFIa.
18. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1 la 14 destinată a fi utilizată în tratamentul, prevenirea sau prevenirea secundară a accidentelor vasculare cerebrale, a infarctului de miocard, a anginei pectorale, a arteritei membrilor inferioare, a trombozelor, în special a trombozelor venoase, a emboliei pulmonare, a anevrismelor aortice sau a demențelor.
19. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1 la 14 destinată a fi utilizată conform revendicării 17 sau 18, în asociere cu un fibrinolitic, un anticoagulant sau un antiplachetar.
20. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1 la 14 destinată a fi utilizată conform revendicării 19, în asociere cu un fibrinolitic injectabil ales dintre alteplază și tenecteplază.