ANÁLOGOS DE ATAZANAVIR (ATV) PARA TRATAR INFECCIONES POR VIH

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud de patente reivindica el beneficio de prioridad frente a la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos Nº de serie 62/455,348, presentada el 6 de febrero de 2017. Los contenidos de esta solicitud se incorporan en el presente documento como referencia.

CAMPO

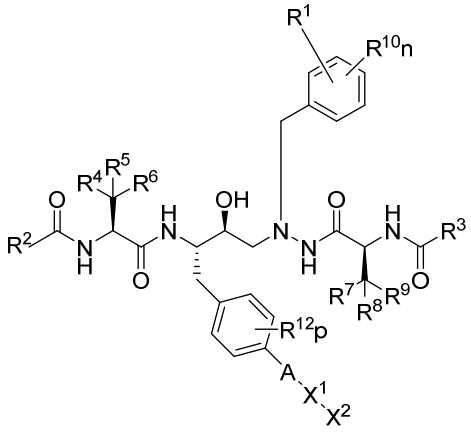
La presente descripción se refiere a nuevos compuestos para uso en el tratamiento de una infección viral por *Retroviridae* que incluye una infección causada por el virus del VIH. La presente descripción también se refiere a productos intermedios para su preparación y a composiciones farmacéuticas que contienen esos compuestos.

ANTECEDENTES

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y las enfermedades relacionadas son un importante problema de salud pública en todo el mundo. El virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) codifica tres enzimas que se requieren para la replicación viral: transcriptasa reversa, proteasa e integrasa. Varios inhibidores de la proteasa (IP) están actualmente aprobados para su uso en el SIDA o el VIH. Sin embargo, muchos inhibidores IP sufren altas tasas de metabolismo hepático, que pueden requerir la co-administración de un refuerzo o una dosificación más frecuente. Además, la resistencia viral sigue siendo un problema. En consecuencia, existe la necesidad de nuevos agentes que inhiban la replicación del VIH.

RESUMEN

La presente descripción proporciona compuestos y métodos para el tratamiento de una infección por el VIH. Por consiguiente, en una realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

R^1 es un heterociclo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, donde el heterociclo de 5 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^a;

R^2 y R^3 son cada uno independientemente alquiloC_{1-4}, cicloalquiloC_{3-6}, O-R^{2A}, alquiloC_{1-2}-O-R^{2A}, N-$(R^{3A})_2$, o alquiloC_{1-2}-N-$(R^{3A})_2$,

donde cada R^{2A} es independientemente alquiloC_{1-4}, cicloalquiloC_{3-6}, o un heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, O y S,

donde cada R^{3A} es independientemente hidrógeno, alquiloC_{1-4}, cicloalquiloC_{3-6}, o COO(R^e),

y donde cada cicloalquiloC_{3-6} o heterociclilo de 4 a 10 miembros está opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos R^f, donde cada R^f es independientemente alquiloC_{1-2} o halógeno;

R^4 es hidrógeno, halo, alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, cicloalquiloC_{3-6}, alcoxiC_{1-4}, o haloalcoxiC_{1-4};

R^7 es hidrógeno, halo, alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, cicloalquiloC_{3-6}, alcoxiC_{1-4}, o haloalcoxiC_{1-4};

R^5, R^6, R^8, y R^9 son cada uno independientemente hidrógeno, halo, alquiloC_{1-2}, haloalquiloC_{1-2}, o cicloalquiloC_{3-6};

y donde dos o más R^4, R^5 y R^6 o dos o más R^7, R^8,y R^9 opcionalemente se unen para formar uno o más grupos cicloalquiloC_{3-6} que están opcionalemnte sustituidos con 1 a 4 grupos seleccionados de halógeno, alquiloC_{1-2}, y haloalquiloC_{1-2};

cada R^{10} es independientemente halógeno, ciano, alcoxiC_{1-4}, alquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-6};

n es 0 a 4;

cada R^a es independientemente halógeno, alquiloC_{1-4}, alquiloC_{1-4} con 1 a 2 grupos seleccionados de hidroxilo y alcoxiC_{1-4} , haloalquiloC_{1-4}, alcoxiC_{1-4}, cicloalquiloC_{3-6}, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, O y S que está opcionalmente sustituido con R^{a1}, o O-R^{3B},

donde R^{3B} es cicloalquiloC_{3-6} opcionalmente sustituido con R^{a1} o un heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, O y S opcionalmente sustituido con R^{a1},

donde cada R^{a1} es independientemente alquiloC_{1-4}, cicloalquiloC_{3-6}, haloalquiloC_{1-4}, o heterociclilo de 4 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

A es etinilo o un enlace;

X^1 es un arilo de 6 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, donde cada arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^b;

X^2 es hidrógeno o un heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, O y S, donde el heterociclilo de 4 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con un R^{11} y opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^b;

R^{11} es C=O(R^c), CH_2(R^d), $S(O)_{1-2}$(alquiloC_{1-4}), $S(O)_{1-2}$ cicloalquiloC_{3-6}, un heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o un heteroarilo de 5 a 9 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, O y S, donde cada heterociclilo de 4 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^b;

cada R^b es independientemente halógeno, oxo, alquiloC_{1-4}, alquiloC_{1-4} con 1 a 2 grupos seleccionados de hidroxilo y alcoxiC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiC_{1-4}, o COO(R^e);

R^c es alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiC_{1-4}, $N(R^e)_2$, cicloalquiloC_{3-6}, o un heterociclilo de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, donde el cicloalquiloC_{3-6} y el heterociclilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1 a 5 grupos R^b;

R^d es COO(R^e), $N(R^e)_2$, cicloalquiloC_{3-6}, o un heterociclilo de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, donde el cicloalquiloC_{3-6} y el heterociclilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido por 1 a 5 grupos R^b;

cada R^{12} es alquiloC_{1-2}, halo, -OalquiloC_{1-2}, o ciano;

cada p es 0 a 4;

y cada R^e es independientemente hidrógeno o alquiloC_{1-4}.

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales.

También se proporciona un método para tratar o prevenir una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que lo necesite.

En ciertas realizaciones, la presente descripción se refiere a un artículo de fabricación que comprende una dosificación unitaria de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proporciona un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

También se proporciona un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para tratar o prevenir una infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto a un sujeto que lo necesita.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 describe la depuración hepática predicha para ciertos compuestos y compuestos de referencia tal como se describe de manera más completa en los ejemplos biológicos del presente documento.

La Figura 2 describe un gráfico de los estudios de farmacocinética IV en perro para ciertos compuestos y compuestos de referencia y una tabla que resume los datos de IV y del PK oral para esos compuestos como se describe de manera más completa en los ejemplos del presente documento.

La Figura 3 describe un gráfico de los estudios de farmacocinética IV en rata para ciertos compuestos y compuestos de referencia y una tabla que resume los datos de IV y

PK oral para esos compuestos como se describe de manera más completa en los ejemplos del presente documento.

La Figura 4 describe el cambio de veces frente al tipo silvestre para ciertas mutaciones de resistencia a aislamientos clínicos para ciertos compuestos y compuestos de referencia como se describe de manera más completaen los ejemplos del presente documento.

La Figura 5 describe el avance de la resistencia para ciertos compuestos y compuestos de referencia como se describe de manera más completaen los ejemplos del presente documento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La siguiente es una lista de abreviaturas y acrónimos utilizados en toda la solicitud:

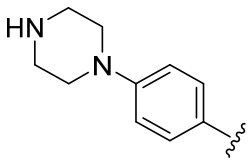
Abreviatura	Significado
°C	Grados Celsius
ATP	Adenosina-5'-trifosfato
AcOH	Ácido acético
d	Doblete
dd	Doblete de dobletes
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	Diclorometano
DIPEA	N, N-diisopropiletilamina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
EGTA	Ácido etilenglicol tetraacético
ETOAC	Acetato de etilo
equiv/eq	Equivalentes
ESI	Ionización por electrospray
Ac	Acetato

Et	Etilo
g	Gramos
HATU	Hexafluorofosfato de 2-(7-Aza-1H-Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
hERG	Gen relacionado con Ether-à-go-go humano
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficiencia
h/hr	Horas
Hz	Hertz
IC_{50}	La mitad de la máxima concentración inhibitoria
J	Constante de acoplamiento
Kg	Kilogramos
M	Molar
m	multiplete
m/z	relación masa a carga
M+	Pico de masa
M+H	Pico de masa más hidrógeno
Me	Metilo
MeOH	Alcohol metílico/metanol
mg	Milligramos
MHz	Megahertz
min/m	Minutos
ml/mL	Mililitros
mM	Milimolar
mmol	Milimol
ES	Espectroscopía de masas
mw	Microondas
N	Normal
mol	Mol
NMP	*N*-metilpirrolidinona
RMN	Resonancia magnética nuclear
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
prep	Preparativo

Rf	Factor de retención
RP	Fase reversa
Ta/ta	Temperatura ambiente
s	Segundos
s	Singlete
t	Triplete
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
TLC	Cromatografía en capa fina
TMS	trimetilsililo
WT	Tipo silvestre
δ	Desplazamiento químico
μg	Microgramo
μL/ μl	Microlitro
μM	Micromolar
μm	Micrometro
μmol	Micromol

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente una persona versada en la materia. Debe observarse que tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "y", y "el" incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "el compuesto" incluye una pluralidad de dichos compuestos y la referencia a "el ensayo" incluye la referencia a uno o más ensayos y equivalentes de los mismos conocidos por las personas versadas en la materia, y así sucesivamente.

Un guión al frente o al final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia; los grupos químicos pueden representarse con o sin uno o más guiones sin perder su significado ordinario. Una línea ondulada dibujada a través de una línea en una estructura indica un punto de unión de un grupo, por ejemplo:



Una línea discontinua indica un enlaceopcional. Cuando se identifican múltiples grupos sustituyentes, el punto de unión está en el sustituyente terminal (por ejemplo, para "alquilaminocarbonilo", el punto de unión está en el sustituyente carbonilo).

El prefijo " C_{x-y} " indica que el siguiente grupo tiene desde x (por ejemplo, 1) hasta y (por ejemplo, 6) átomos de carbono, uno o más de los cuales, en ciertos grupos (por ejemplo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, etc.), pueden ser reemplazado con uno o más heteroátomos o grupos heteroatómicos. Por ejemplo, "alquilo C_{1-6} " indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Del mismo modo, el término anillos "x-y miembros", en el que x e y son intervalos numéricos, tales como "heterociclilo de 3 a 12 miembros", se refiere a un anillo que contiene x-y átomos (por ejemplo, 3-12), de los cuales hasta el 80% pueden ser heteroátomos, como N, O, S, P y los átomos restantes son carbono.

Además, ciertos nombres químicos alternativos comúnmente usados pueden usarse o no. Por ejemplo, un grupo divalente tal como un grupo "alquilo" divalente, un grupo "arilo" divalente, etc., también se puede referir como un grupo "alquileno" o un grupo "alquilenilo", o un grupo alquililo, un grupo "arileno" o un grupo" arilenil ", o grupo arilil, respectivamente.

"Un compuesto descrito en el presente documento " o "un compuesto de la presente descripcióndescripción" se refiere a los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) y/o (Ie). También se incluyen los compuestos específicos de los Ejemplos 1-245.

"Alquilo" se refiere a cualquier grupo derivado de un hidrocarburo saturado lineal o ramificado. Los grupos alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, propilo tal como propan-1-ilo, propan-2-ilo (iso-propilo), butilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo (sec -butilo), 2-metil-propan-1-ilo (iso-butilo), 2-metil-propan-2-ilo (t-butilo),

pentilos, hexilos, octilos, dectilos, y similares. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquilo tiene de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo de 1 a 4 átomos de carbono.

"Alquenilo" se refiere a cualquier grupo derivado de un hidrocarburo lineal o ramificado con al menos un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo (vinilo), propenilo (alilo), 1-butenilo, 1,3-butadienilo y similares. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquenilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 4 átomos de carbono.

"Alquinilo" se refiere a cualquier grupo derivado de un hidrocarburo lineal o ramificado con al menos un triple enlace carbono-carbono e incluye aquellos grupos que tienen un triple enlace y un doble enlace. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero sin limitación, etinilo (-C≡C-), propargilo (-CH_2C≡C-), *(E)* -pent-3-en-1-inilo, y similares. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquinilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 4 átomos de carbono.

"Amino" se refiere a $–NH_2$. Los grupos amino también pueden estar sustituidos como se describe en el presente documento, tal como con grupos alquilo, carbonilo u otros grupos amino. El término "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo (por ejemplo, dimetilamino o propilamino).

El término "arilo" como se usa en el presente documento se refiere a un único anillo aromático de carbono o un sistema de anillos condensados múltiple de carbono en el que al menos uno de los anillos es aromático. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, un grupo arilo tiene de 6 a 20 átomos de carbono, de 6 a 14 átomos de carbono, o de 6 a 12 átomos de carbono. Arilo incluye un radical fenilo. Arilo también incluye sistemas de anillos condensados múltiples (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2, 3 o 4 anillos) que tienen de 9 a 20 átomos de carbono en los que al menos un anillo es

aromático y en los que los otros anillos pueden ser aromáticos o no aromáticos (es decir, carbociclo). Tales sistemas de anillos condensados múltiples están opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos oxo en cualquier porción de carbociclo del sistema de múltiples anillos condensados. Los anillos del sistema de múltiples anillos condensados se pueden conectar entre sí mediante enlaces fusionados, espiro y puenteados cuando lo permitan los requisitos de valencia. También se debe entender que cuando se hace referencia a un cierto arilo con un cierto rango de átomos (por ejemplo, arilo de 6-10 miembros), el rango del átomo es para los átomos del anillo total del arilo. Por ejemplo, un arilo de 6 miembros incluiría fenilo y un arilo de 10 miembros incluiría naftilo y 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftilo. Los grupos arilo incluyen, pero sin limitación, aquellos grupos derivados de acenaftileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, un anión de ciclopentadienilo, naftaleno, fluoranteno, fluoreno, indano, perileno, fenaleno, fenantreno, pireno y similares. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, indenilo, naftilo, 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftilo, antracenilo y similares.

"Puenteado" se refiere a una fusión de anillo en la que los átomos no adyacentes en un anillo están unidos por un sustituyente divalente, tal como un grupo alquilenilo o heteroalquilenilo o un solo heteroátomo. Quinuclidinilo y admantanilo son ejemplos de sistemas de anillos puenteados.

El término "cicloalquilo" se refiere a un único anillo de carbono totalmente saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 20 átomos de carbono anulares (es decir, cicloalquiloC_{3-20}), por ejemplo de 3 a 12 átomos anulares, por ejemplo de 3 a 10 átomos anulares. El término "cicloalquilo" también incluye sistemas de anillos condensados múltiple de carbono, saturados y parcialmente insaturados (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2, 3 o 4 anillos carbocíclicos). Por consiguiente, el cicloalquilo incluye carbocilos multicíclicos tales como carbociclos bicíclicos (por ejemplo, carbociclos bicíclicos que tienen aproximadamente 6 a 12 átomos de carbono anulares tales como biciclo[3.1.0]hexano y biciclo[2.1.1]hexano), y carbociclos policíclicos (por ejemplo, tricíclicos y carbociclos tetracíclicos con hasta aproximadamente 20 átomos de carbono anulares). Los anillos de un sistema de anillos condensados múltiple se pueden conectar entre sí mediante enlaces fusionados, espiro y puenteados cuando lo permitan

los requisitos de valencia. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilo monocíclico incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1- ciclohex-2-enilo, espiro[3.3]heptano y 1-ciclohex-3-enilo.

“Halo” y “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

"Haloalquilo" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados cada uno por un halógeno. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, –CH_2Cl, –CH_2F, –CH_2Br, –$CFClBr$, –CH_2CH_2Cl, –CH_2CH_2F, –CF_3, –CH_2CF_3, –CH_2CCl_3, y similares, así como grupos alquilo tales como perfluoroalquilo en el que todos los átomos de hidrógeno son reemplazados por átomos de flúor.

"Alcoxi" o "alcoxilo" se refiere a un resto de la fórmula -O-alquilo, en el que la porción de alquilo es como se definió anteriormente. Por ejemplo, alcoxi C_{1-4} se refiere a un resto que tiene un grupo alquilo de 1-4 carbonos unido al oxígeno. "Haloalcoxi" o "haloalcoxilo" se refiere a un resto de la fórmula -O-haloalquilo, en el que la porción de haloalquilo es como se definió anteriormente. Por ejemplo, alcoxi C_{1-4} se refiere a un resto que tiene un grupo haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono unido al oxígeno.

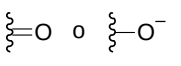
“Heteroalquilo "se refiere a un alquilo en el que uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) son reemplazados por cada uno independientemente con el mismo o diferente heteroátomo o ngrupo heteroatómico. Los heteroátomos incluyen, pero no se limitan a, N, P, O, S, etc. Los grupos heteroatómicos incluyen, pero no están limitados a, -NR-, -O-, -S-, -PH-, -$P(O)_2$-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, y similares, donde R es H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo. Los grupos heteroalquilo incluyen, pero sin limitación-OCH_3, -CH_2OCH_3, -SCH_3, -CH_2SCH_3, -$NRCH_3$, -CH_2NRCH_3, -CH_2OH y similares, donde R es hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Un grupo heteroalquilo comprende de 1 a 10 átomos de carbono y hasta cuatro tres heteroátomos, por ejemplo, de 1 a 6 átomos de

carbono y de 1 a 2 heteroátomos.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo arilo mono o multicíclico en el que uno o más de los átomos de carbono aromáticos (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se reemplazan independientemente con el mismo o diferente heteroátomo o grupo heteroatómico, como se definió anteriormente. Los sistemas de anillos multicíclicos están incluidos en heteroarilo y pueden estar unidos al anillo con el heteroátomo o el anillo de arilo. Los grupos heteroarilo incluyen, pero no están limitados a, grupos derivados de acridina, benzoimidazol, benzotiofeno, benzofurano, benzoxazol, benzotiazol, carbazol, carbolina, cinolina, furano, imidazol, imidazopiridina, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol , isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, piridona, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina , quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares. Los grupos heteroarilo pueden tener de 5 a 12 miembros, de 5 a 10 miembros o de 5 a 6 miembros.

El término "heterociclilo" o "heterociclo" como se usa en el presente documento se refiere a un solo anillo no aromático saturado o parcialmente insaturado o un sistema de anillos múltiple no aromático que tiene al menos un heteroátomo en el anillo (es decir, al menos un heteroátomo anular seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre). A menos que se especifique lo contrario, un grupo heterociclilo tiene de 5 a aproximadamente 20 átomos anulares, por ejemplo de 3 a 12 átomos anulares, por ejemplo de 3 a 10 átomos anulares, por ejemplo de 5 a 10 átomos anulares o por ejemplo de 5 a 6 átomos anulares. Por tanto, el término incluye anillos individuales saturados o parcialmente insaturados (por ejemplo, anillos de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros) que tienen de 1 a 6 átomos de carbono anulares y de aproximadamente 1 a 3 heteroátomos anulares seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo. Los anillos del sistema de anillos condensados múltiple (por ejemplo, heterociclilo bicíclico) se pueden conectar entre sí mediante enlaces fusionados, espiro y puenteados cuando lo permitan los requisitos de valencia. Los heterociclos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de azetidina, aziridina, imidazolidina, morfolina, oxirano (epóxido), oxetano, piperazina, piperidina,

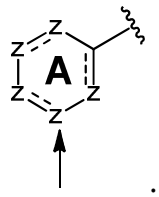
pirazolidina, piperidina, pirrolidina, pirrolidinona, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dihidropiridina, tetrahidropiridina, tetrahidro-2H -tiopiran 1,1-dióxido, quinuclidina, N-bromopirrolidina, N-cloropiperidina y similares. Los heterociclos incluyen espirociclos, tales como, por ejemplo, aza u oxo-espiroheptanos. Los grupos heterociclilo también incluyen sistemas de anillos parcialmente insaturados que contienen uno o más enlaces dobles, que incluyen sistemas de anillos fusionados con un anillo aromático y un anillo no aromático, pero no sistemas de anillos completamente aromáticos. Los ejemplos incluyen dihidroquinolinas, por ejemplo, 3,4-dihidroquinolina, dihidroisoquinolinas, por ejemplo, 1,2-dihidroisoquinolina, dihidroimidazol, tetrahidroimidazol, etc., indolina, isoindolina, isoindolonas (por ejemplo, Isoindolin-1-ona), isatina, dihidroftalazina, quinolinona, espiro [ciclopropano-1,1'-isoindolin] -3'-ona, y similares. Los ejemplos adicionales de heterociclos incluyen 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octanilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptenilo, 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptenilo, 3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonanilo, y hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazinilo, por ejemplo.

"Hidroxilo" e "hidroxi" se usan indistintamente y se refieren a -OH. "Oxo" se refiere a  . Donde existen formas tautoméricas del compuesto, los grupos hidroxilo y oxo son intercambiables.

Se entiende que las combinaciones de grupos químicos pueden usarse y serán reconocidas por las personas normalmente versadas en la materia. Por ejemplo, el grupo "hidroxialquilo" se referiría a un grupo hidroxilo unido a un grupo alquilo. Se puede prever fácilmente un gran número de tales combinaciones. Los ejemplos adicionales de combinaciones de sustituyentes usados en el presente documento incluyen: alquilamiocarboniloC_{1-6} (e.g. $CH_3CH_2NHC(O)$-) alcoxicarboniloC_{1-6} (e.g. CH_3O-C(O)-), heterociclilalquiloC_{1-6} de 5-7 miembros (por ejemplo, piperazinilo-CH_2-), heterociclilo de 5-7 miembros-alquilsulfoniloC_{1-6} (por ejemplo, $CH_3S(O)_2$-morfolinil-), heterociclil de 5-7 miembros-alcoxiC_{1-6}-heterocicloxi de 5-7 miembros, (heterociclilo de 4-7 miembros)-heterociclilo de 4-7 miembros (por ejemplo, oxetanil-pirrolidinilo), cicloalquilC_{3-6}aminocarbonilo (por ejemplo, ciclopropil-NH-C(O)-), heterociclil-alquiniloC_{2-6} de 5-7 miembros (por ejemplo, N-piperazinil-$CH_2C{\equiv}CCH_2$-), y arilaminocarboniloC_{6-10} (por ejemplo, fenil-NH-C(O)-).

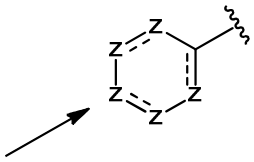
"Espiro" se refiere a un sustituyente de anillo que está unido por dos enlaces en el mismo átomo de carbono. Los ejemplos de grupos espiro incluyen 1,1-dietilciclopentano, dimetil-dioxolano y 4-bencil-4-metilpiperidina, en donde el ciclopentano y la piperidina, respectivamente, son los sustituyentes espiro. Cuando los sustituyentes (R-groups) se unen (por ejemplo, cuando R^7 y R^8 se unen) se pueden tomar desde el mismo punto de unión para formar un anillo espiro.

La frase "posición *meta* (3) con respecto al punto de unión del anillo A" se refiere a la posición en el anillo donde el sustituyente (por ejemplo, -CN) es contiguo y se muestra a continuación con una flecha, en donde z representa un átomo de carbono o nitrógeno:



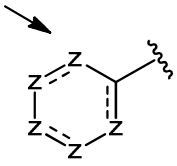
.

De forma similar, la sustitución de la posición *para* (4) se refiere a la unión de un sustituyente en la posición indicada a continuación, con respecto al punto de unión (por ejemplo, del anillo B):



.

De manera similar, la posición *orto* o 2- se refiere a la unión de un sustituyente en la posición indicada a continuación, con respecto al punto de unión:



Los compuestos descritos en el presente documento incluyen isómeros, estereoisómeros y similares. Como se usa en el presente documento, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la

disposición y configuración de los átomos. También como se usa en el presente documento, el término "estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos de los compuestos.

El término "fusionado" se refiere a un anillo que está unido a un anillo adyacente.

"Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1: 1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica".

La estereoquímica absoluta se especifica según el sistema Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede ser especificada por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida se pueden designar (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levógira) que rotan la luz polarizada plana a la longitud de onda de la línea D de sodio. Algunos de los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, incluidas mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede ser una configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis- o trans-. Todas las formas tautoméricas también están destinadas a ser incluidas. En la medida en que los compuestos representados en el presente documento se representen como poseedores de una estereoquímica particular, una persona versada en la materia entenderá que dichos compuestos pueden contener algunos niveles detectables o indetectables de compuestos que comparten la misma

estructura, pero que tienen diferente estereoquímica.

"IC_{95}" o "EC_{95}" se refiere a la concentración inhibidora requerida para alcanzar el 95% del efecto máximo deseado, que en muchos casos aquí es la inhibición del virus del VIH. Este término se obtiene usando un ensayo *in vitro* que evalúa la inhibición dependiente de la concentración del virus del VIH de tipo silvestre.

"IC_{50}" o "EC_{50}" se refiere a la concentración inhibidora requerida para alcanzar el 50% del efecto máximo deseado, que en muchos casos aquí es la inhibición del virus del VIH. Este término se obtiene usando un ensayo *in vitro* que evalúa la inhibición dependiente de la concentración del virus del VIH de tipo silvestre.

"IQ" o "cociente inhibitorio" se refiere a la relación entre la concentración mínima de fármaco (C_{tau}) y el nivel de resistencia a los fármacos del VIH aislado como se determina por el IC_{95} (es decir, C_{tau}/IC_{95}).

"Farmacéuticamente aceptable" se refiere a compuestos, sales, composiciones, formas de dosificación y otros materiales que son útiles para preparar una composición farmacéutica que es adecuada para uso farmacéutico veterinario o humano.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye sin limitación cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, agente tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, disolvente o emulsionante que ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos como aceptable para su uso en humanos o animales domésticos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que posee (o puede convertirse en una forma que posee) la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Dichas sales incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido

bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formado con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptonico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido 2 -naftalensulfónico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluensulfónico, ácido trimetilacético y similares, y sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se sustituye por cualquier ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. También se incluyen en esta definición las sales de amonio y de amonio sustituido o cuaternario. Se pueden encontrar listas representativas no limitativas de sales farmacéuticamente aceptables en S.M. Berge et al., J. Pharma Sci., 66 (1), 1-19 (1977), y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, ed., 21ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia. , PA, (2005), en la pág. 732, Tabla 38-5, ambos se incorporan aquí como referencia en el presente documento.

La presente descripción también proporciona profármacos de los compuestos descritos en el presente documento. Un "profármaco" se define en el campo farmacéutico como un derivado biológicamente inactivo de un fármaco que, tras la administración al cuerpo humano, se convierte en el fármaco parental biológicamente activo según una ruta química o enzimática.

“Sujeto" y "sujetos" se refiere a humanos, animales domésticos (por ejemplo, perros y gatos), animales de granja (por ejemplo, ganado, caballos, ovejas, cabras y cerdos), animales de laboratorio (por ejemplo, ratones, ratas, hámsters, conejillos de Indias , cerdos, mascotas de bolsillo, conejos, perros y monos) y similares.

Como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados. Para los fines de la presente descripción, los resultados beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de un síntoma

y/o disminución de la extensión de un síntoma y/o prevención del empeoramiento de un síntoma asociado con una enfermedad o afección. En una realización, "tratamiento" o "tratar" incluye uno o más de los siguientes: a) inhibir la enfermedad o condición (*por ejemplo*, disminuir uno o más síntomas que resultan de la enfermedad o condición, y/o disminuir el alcance de la enfermedad o condición); b) ralentizar o detener el desarrollo de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o afección (*por ejemplo*, estabilizar la enfermedad o afección, retrasando el empeoramiento o la progresión de la enfermedad o afección); y/o c) aliviar la enfermedad o condición, por ejemplo, causar la regresión de los síntomas clínicos, mejorar el estado de la enfermedad, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentar la calidad de vida y/o prolongar la supervivencia.

Como se usa en el presente documento, "retrasar" el desarrollo de una enfermedad o afección significa aplazar, dificultar, ralentizar, retardar, estabilizar y/o posponer el desarrollo de la enfermedad o afección. Este retraso puede ser de diferentes períodos de tiempo, según el historial de la enfermedad y/o el sujeto que se trate. Como es evidente para un experto en la técnica, un retraso suficiente o significativo puede, en efecto, abarcar la prevención, en el sentido de que el sujeto no desarrolla la enfermedad o condición. Por ejemplo, un método que "retrasa" el desarrollo del SIDA es un método que reduce la probabilidad de desarrollo de la enfermedad en un marco de tiempo dado y/o reduce el alcance de la enfermedad en un marco de tiempo dado, en comparación con no usar el método. Tales comparaciones pueden basarse en estudios clínicos, utilizando un número estadísticamente significativo de sujetos. Por ejemplo, el desarrollo del SIDA puede detectarse utilizando métodos conocidos, como confirmar el estado VIH + de un sujeto y evaluar el recuento de células T del sujeto u otra indicación del desarrollo del SIDA, como fatiga extrema, pérdida de peso, diarrea persistente, fiebre alta, ganglios linfáticos inflamados en el cuello, las axilas o la ingle, o la presencia de una afección oportunista que se sabe que está asociada con el SIDA (por ejemplo, una afección que generalmente no está presente en sujetos con un sistema inmune funcional pero sí en pacientes con SIDA). El desarrollo también puede referirse a la progresión de la enfermedad que puede ser inicialmente indetectable e incluye la ocurrencia, recurrencia y arremetida.

Como se usa en el presente documento, "prevenir" o "prevención" se refiere a un régimen que protege contra la aparición de la enfermedad o trastorno de manera que no se desarrollan los síntomas clínicos de la enfermedad. Por lo tanto, "prevención" se refiere a la administración de una terapia (por ejemplo, administración de una sustancia terapéutica) a un sujeto antes de que los signos de la enfermedad sean detectables en el sujeto (por ejemplo, administración de una sustancia terapéutica a un sujeto en ausencia de infección detectable agente (por ejemplo, virus) en el sujeto). El sujeto puede ser un individuo en riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno, como un individuo que tiene uno o más factores de riesgo que se sabe están asociados con el desarrollo o el inicio de la enfermedad o trastorno. Por lo tanto, el término "prevención de la infección por el VIH" se refiere a la administración a un sujeto que no tiene una infección por el VIH detectable de una sustancia terapéutica anti-VIH. Se entiende que el sujeto de la terapia preventiva contra el VIH puede ser un individuo en riesgo de contraer el virus del VIH. Además, se entiende que la prevención puede no dar como resultado una protección completa contra el inicio de la enfermedad o trastorno. En algunos casos, la prevención incluye reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno. La reducción del riesgo puede no dar como resultado la eliminación completa del riesgo de desarrollar la enfermedad o el trastorno.

Como se usa en el presente documento, un individuo "en riesgo" es un individuo que está en riesgo de desarrollar una afección a tratar. Un individuo "en riesgo" puede o no tener una enfermedad o afección detectable, y puede o no haber presentado una enfermedad detectable antes del tratamiento de los métodos descritos en el presente documento. "En riesgo" denota que un individuo tiene uno o más de los denominados factores de riesgo, que son parámetros mensurables que se correlacionan con el desarrollo de una enfermedad o afección y son conocidos en la técnica. Un individuo que tiene uno o más de estos factores de riesgo tiene una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad o condición que un individuo sin estos factores de riesgo. Por ejemplo, las personas con riesgo de SIDA son aquellas que tienen el VIH.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad que es eficaz para provocar la

respuesta biológica o médica deseada, incluida la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad o para una cantidad que sea efectiva para proteger contra la contracción o el inicio de una enfermedad. La cantidad efectiva variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del sujeto a tratar. La cantidad efectiva puede incluir un rango de cantidades. Como se entiende en la técnica, una cantidad efectiva puede estar en una o más dosis, *es decir*, puede requerirse una dosis única o múltiples para alcanzar el resultado deseado del tratamiento. Se puede considerar una cantidad efectiva en el contexto de la administración de uno o más agentes terapéuticos, y se puede considerar que un único agente se administra en una cantidad efectiva si, junto con uno o más de otros agentes, un resultado deseable o beneficioso puede ser o se consigue. Las dosis adecuadas de cualquier compuesto coadministrado pueden reducirse opcionalmente debido a la acción combinada (*por ejemplo*, efectos aditivos o sinérgicos) de los compuestos.

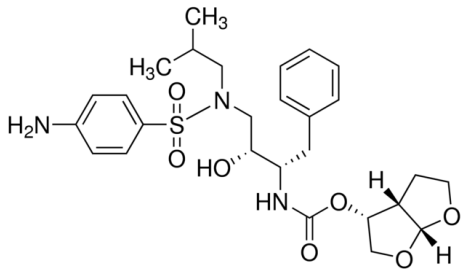
Los compuestos de la invención incluyen solvatos, hidratos, tautómeros, estereoisómeros y formas de sal de los mismos.

Se proporcionan también compuestos en los que de 1 a n átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono pueden reemplazarse por un átomo de deuterio o D, en donde n es el número de átomos de hidrógeno en la molécula. Como se conoce en la técnica, el átomo de deuterio es un isótopo no radioactivo del átomo de hidrógeno. Tales compuestos exhibidos pueden aumentar la resistencia al metabolismo y, por lo tanto, pueden ser útiles para aumentar la vida media de los compuestos cuando se administran a un mamífero. Véase, por ejemplo, Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism,”, Trends Pharmacol. Sci., 5 (12): 524 - 527 (1984). Dichos compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo, empleando materiales de partida en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por deuterio.

Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos descritos también incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y

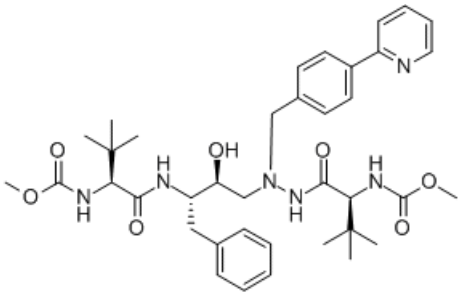
yodo, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, y ^{125}I, respectivamente. La sustitución con isótopos emisores de positrones, como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en estudios de Topografía por Emisión de Positrones (PET,*por sus siglas en inglés*) para examinar la ocupación del receptor del sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de Fórmula (Ia) o (Ib), en general se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por aquellas personas normalmente versadas en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos como se expone a continuación usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Como se menciona en el presente documento, darunavir es un inhibidor de la proteasa del VIH que tiene la estructura:



y tiene el nombre IUPAC N-[(2S, 3R)-4-[(4-aminofenil)sulfonil-(2-metilpropil)amino]-3-hidroxi-1-fenilbutan-2-il]carbamato de [(3aS, 4R, 6aR)-2,3,3a,4,5,6a-hexahidrofuro[2,3-b]furan-4-ilo]. Darunavir (DRV) se comercializa con la marca PREZISTA®.

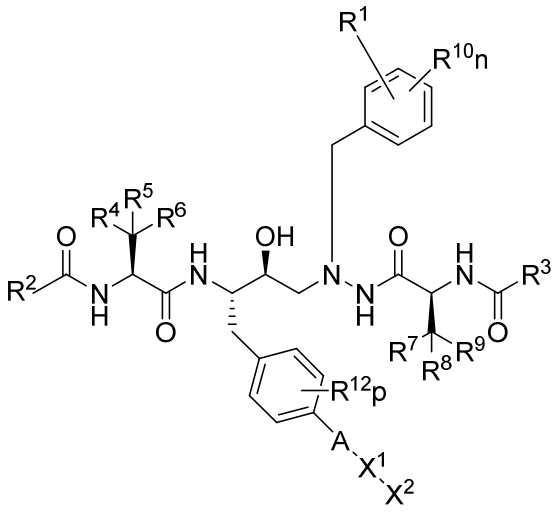
Como se menciona en el presente documento, atazanavir es un inhibidor de la proteasa del VIH que tiene la estructura:



y tiene el nombre IUPAC N-[(2S) -1-[2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[[(2S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-4-fenilbutil]-2-[(4-piridin-2-ilfenil)metil]hidrazinil]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo. Atazanavir (ATV) está marcado bajo la marca REYATAZ®.

COMPUESTOS

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula I:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

R^1 es un heterociclo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, donde el heterociclo de 5 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^a;

R^2 y R^3 son cada uno independientemente alquiloC_{1-4}, cicloalquiloC_{3-6}, O-R^{2A}, alquiloC_{1-2}-O-R^{2A}, N-$(R^{3A})_2$, o alquiloC_{1-2}-N-$(R^{3A})_2$,

donde cada R^{2A} es independientemente alquiloC_{1-4}, cicloalquiloC_{3-6}, o un heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, O y S,

donde cada R^{3A} es independientemente hidrógeno, alquiloC_{1-4}, cicloalquiloC_{3-6}, o COO(R^e),

y donde cada cicloalquiloC_{3-6} o heterociclilo de 4 a 10 miembros está opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos R^f, donde cada R^f es independientemente alquiloC_{1-2}o halógeno;

R^4 es hidrógeno, halo, alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, cicloalquiloC_{3-6}, alcoxiC_{1-4}, o haloalcoxiC_{1-4};

R^7 es hidrógeno, halo, alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, cicloalquiloC_{3-6}, alcoxiC_{1-4}, o haloalcoxiC_{1-4};

R^5, R^6, R^8, y R^9 son cada uno independientemente hidrógeno, halo, alquiloC_{1-2}, haloalquiloC_{1-2}, o cicloalquiloC_{3-6};

y en donde dos o más de R^4, R^5 y R^6 o dos o más de R^7, R^8,y R^9 se unen opcionalmente para formar uno o más grupos cicloalquiloC_{3-6} que están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos seleccionados de halógeno, alquiloC_{1-2}, yhaloalquiloC_{1-2};

cada R^{10} es independientemente halógeno, ciano, alcoxiC_{1-4}, alquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-6};

n es 0 a 4;

cada R^a es independientemente halógeno, alquiloC_{1-4}, alquiloC_{1-4} con 1 a 2 grupos seleccionados de hidroxilo y alcoxiC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiC_{1-4}, cicloalquiloC_{3-6}, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, O y S que está opcionalmente sustituido con R^{a1}, o O-R^{3B},

donde R^{3B} es cicloalquiloC_{3-6} opcionalmente sustituido con R^{a1} o un heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, O y S opcionalmente sustituido con R^{a1},

donde cada R^{a1} es independientemente alquiloC_{1-4}, cicloalquiloC_{3-6}, haloalquiloC_{1-4}, o heterociclilo de 4 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

A es etinilo o un enlace;

X^1 es un arilo de 6 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S donde cada arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros es opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^b;

X^2 es hidrógeno o un heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, O y S, donde el heterociclilo de 4 a 10 miembros es opcionalmente sustituido con un R^{11} y opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^b;

R^{11} es $C{=}O(R^c)$, $CH_2(R^d)$, $S(O)_{1\text{-}2}$(alquilo$C_{1\text{-}4}$), $S(O)_{1\text{-}2}$ cicloalquilo$C_{3\text{-}6}$, un heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o un heteroarilo de 5 a 9 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, O y S, donde cada heterociclilo de 4 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 9 miembros es opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^b;

cada R^b es independientemente halógeno, oxo, alquilo$C_{1\text{-}4}$, alquilo$C_{1\text{-}4}$ con 1 a 2 grupos seleccionados de hidroxilo y alcoxi$C_{1\text{-}4}$, haloalquilo$C_{1\text{-}4}$, alcoxi$C_{1\text{-}4}$, o $COO(R^e)$;

R^c es alquilo$C_{1\text{-}4}$, haloalquilo$C_{1\text{-}4}$, alcoxi$C_{1\text{-}4}$, $N(R^e)_2$, cicloalquilo$C_{3\text{-}6}$, o un heterociclilo de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, donde el cicloalquilo$C_{3\text{-}6}$ y el heterociclilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1 a 5 grupos R^b;

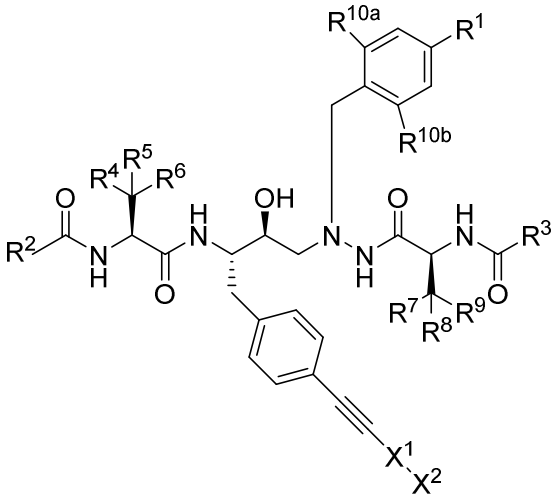
R^d es $COO(R^e)$, $N(R^e)_2$, cicloalquilo$C_{3\text{-}6}$, o un heterociclilo de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, donde el cicloalquilo$C_{3\text{-}6}$ y el heterociclilo de 4 a 6 miembros es opcionalmente sustituido por 1 a 5 grupos R^b;

cada R^{12} es alquilo$C_{1\text{-}2}$, halo, -Oalquilo$C_{1\text{-}2}$, o ciano;

cada p es 0 a 4;

y cada R^e es independientemente hidrógeno o alquilo$C_{1\text{-}4}$.

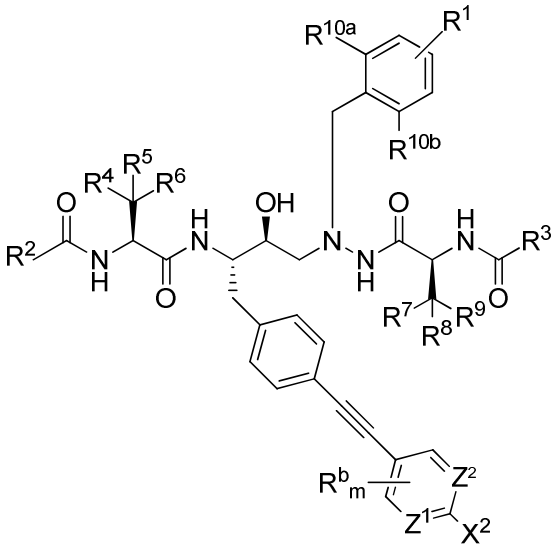
En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula (Ia):



(Ia)

donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, X^1, y X^2 son como se definen en el presente documento y R^{10a} y R^{10b} son independientemente halógeno, ciano, alcoxiC_{1-4}, alquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-6}.

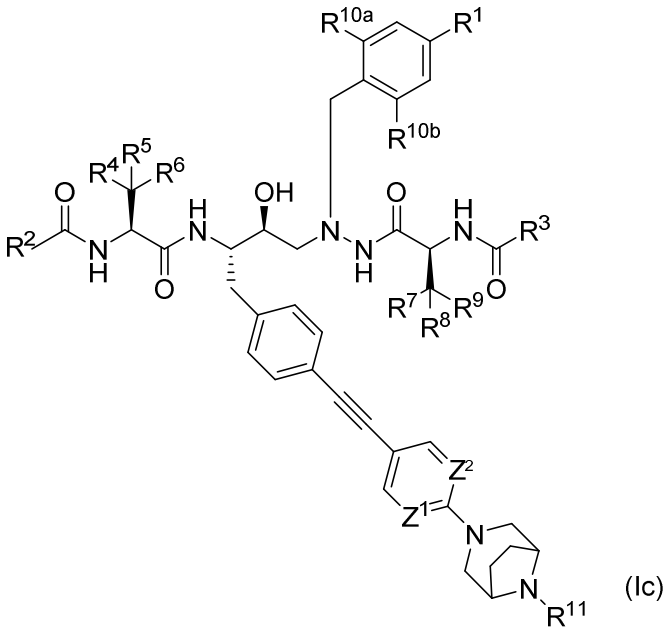
En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula I o Fórmula (Ia) es un compuesto de Fórmula (Ib)



(Ib)

donde: Z^1 y Z^2 son independientemente N o CH; m es 0 a 2, R^{10a} y R^{10b} son independientemente halógeno, ciano, alcoxiC_{1-4}, alquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-6}, y R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, y X^2 son como se definen en el presente documento.

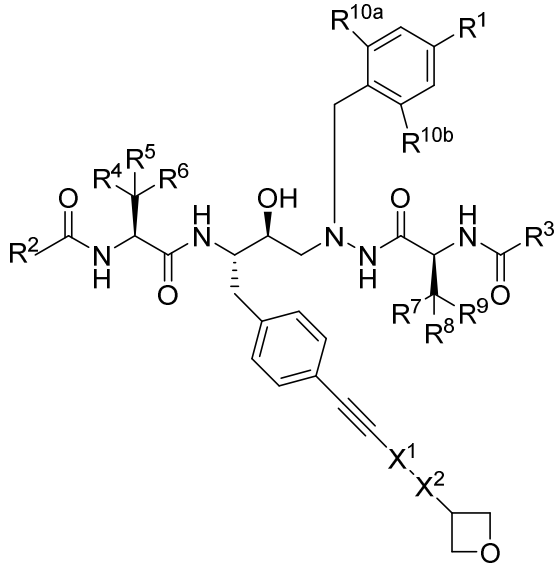
En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula I, (Ia), o (Ib), es un compuesto de Fórmula (Ic):



(Ic)

donde Z^1 yZ^2 son independientemente N o CH, R^{10a} y R^{10b} son independientemente halógeno, ciano, alcoxiC_{1-4}, alquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-6}, y R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, y R^9, son como se definen en el presente documento.

En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula I o (Ia) es un compuesto de Fórmula (Id):

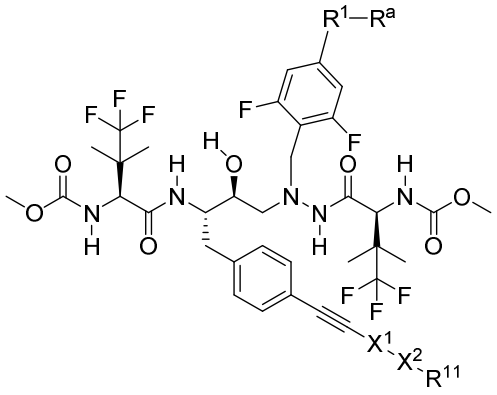


(Id)

.

donde R^{10a} y R^{10b} son independientemente halógeno, ciano, alcoxiC_{1-4}, alquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-6}, y R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, X^1 y X^2 son como se definen en el presente documento.

En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula I o (Ia) es un compuesto de Fórmula (Ie):



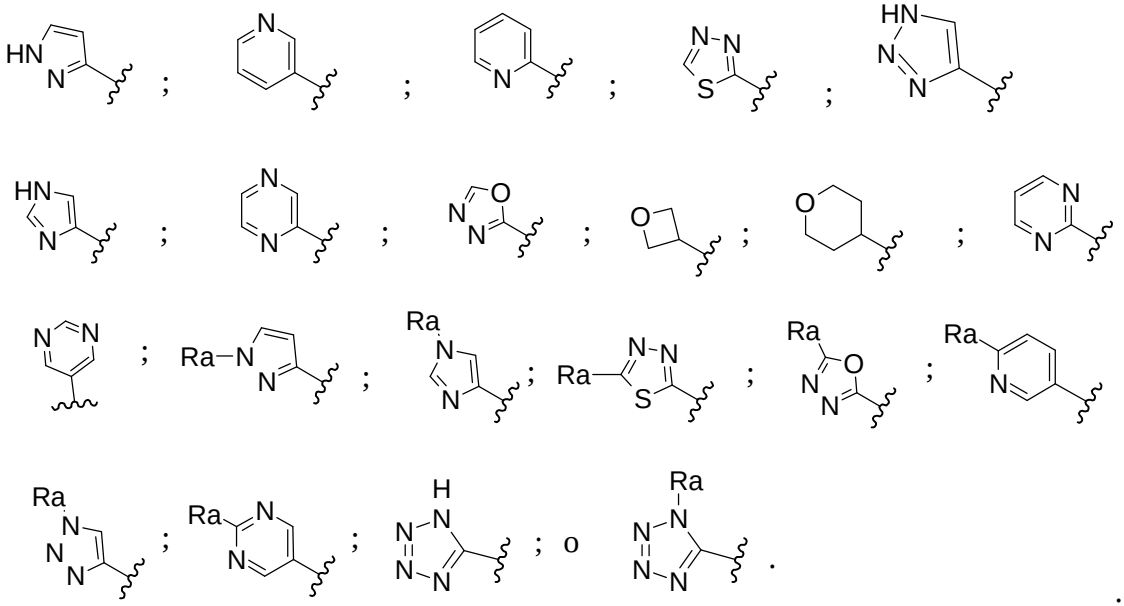
(Ie)

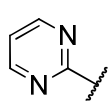
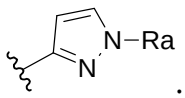
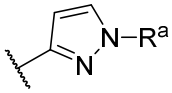
donde R^1, R^a, R^{11}, X^1 y X^2 son como se definen en el presente documento.

En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id), R^4 y R^7 puede ser el mismo o diferente. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id), R^4 es hidrógeno, alquiloC_{1-4}, o haloalquiloC_{1-4}. En ciertas realizaciones, R^4 es haloalquiloC_{1-4}. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id), R^4 es CF_3. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id), R^7 es hidrógeno, alquiloC_{1-4}, o haloalquiloC_{1-4}. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id), R^7 es haloalquiloC_{1-4}. En ciertas realizaciones, R^7 es CF_3. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id), R^4 y R^7 son CF_3 o metilo. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id), R^5, R^6, R^8, y R^9 puede ser el mismo o diferente. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id), R^5, R^6, R^8, y R^9 son cada uno independientemente hidrógeno, halo, alquiloC_{1-2}, haloalquiloC_{1-2}, o cicloalquiloC_{3-6}. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id), R^5, R^6, R^8, y R^9 son hidrógeno, metilo, o flúor. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id), R^5 y R^6 son alquiloC_{1-2}. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id), R^5 y R^6 son metilo. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id), R^8 y R^9 son alquiloC_{1-2}. En ciertas realizaciones de un compuesto

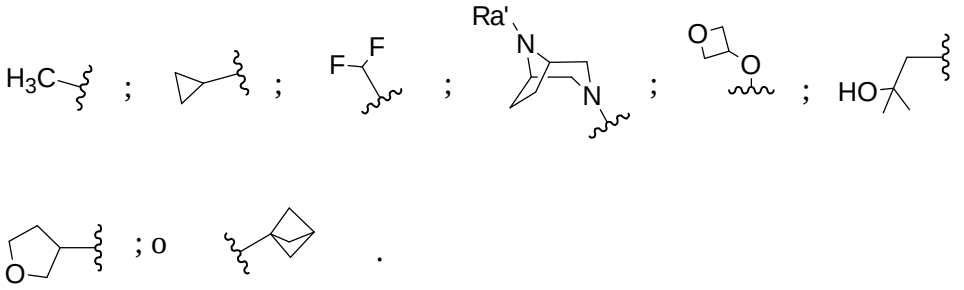
de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id), R^8 y R^9 son metilo. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id), dos o más de R^4, R^5, y R^6 o R^7, R^8, y R^9 pueden unirse para formar uno o más grupos cicloalquiloC_{3-6} que están opcionalmente sustituidos con halógeno.

En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie), R^1 es un heterociclo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, donde el heterociclo de 5 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^a. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie), R^1 es un heterociclo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S y está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^a. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie), R^1 es:



En ciertas realizaciones, R^1 es  o  . En ciertas realizaciones, R^1 es:  .

En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie), R^a es independientemente alquiloC_{1-4}, alquiloC_{1-4} con 1 a 2 grupos seleccionados de hidroxilo y alcoxiC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, o un heterociclilo de 4 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S opcionalmente sustituido con R^{a1}. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie), R^a es independientemente alquiloC_{1-4}, alquiloC_{1-4} con 1 a 2 grupos seleccionados de hidroxilo y alcoxiC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, furanilo, oxetanilo o 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octanilo opcionalmente sustituido con R^{a1}. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie), R^a es independientemente alquiloC_{1-4}, alquiloC_{1-4} con 1 a 2 grupos seleccionados de hidroxilo y alcoxiC_{1-4}, o haloalquiloC_{1-4}. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie), R^a es:



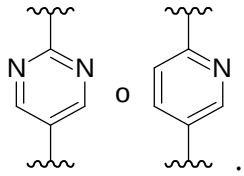
; ; ; ; ; ; o .

En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie), R^a es haloalquiloC_{1-4}. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie), R^a es: 

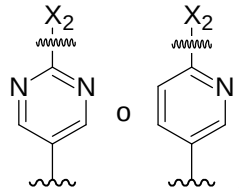
.

En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie) R^a puede ser sustituido por R^{a1}. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie), R^a está sustituido con un grupo R^{a1}. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie), R^{a1} es alquiloC_{1-4}, cicloalquiloC_{3-6}, haloalquiloC_{1-4}, o heterociclilo de 4 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie), el heterociclilo de 4 a 8 miembros contiene heteroátomos de 1 a 2 nitrogenos o de 1 a 2 átomos de oxígeno.

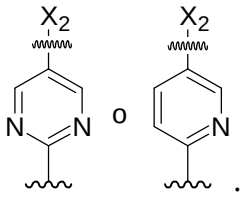
En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), o (Ie), X^1 es un arilo de 6 miembros o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, donde cada arilo de 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^b. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), o (Ie), X^1 es pirimidina o piridina opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^b. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), o (Ie), X^1 es pirimidina o piridina. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), o (Ie), X^1 es:



. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), o (Ie), X^1 es

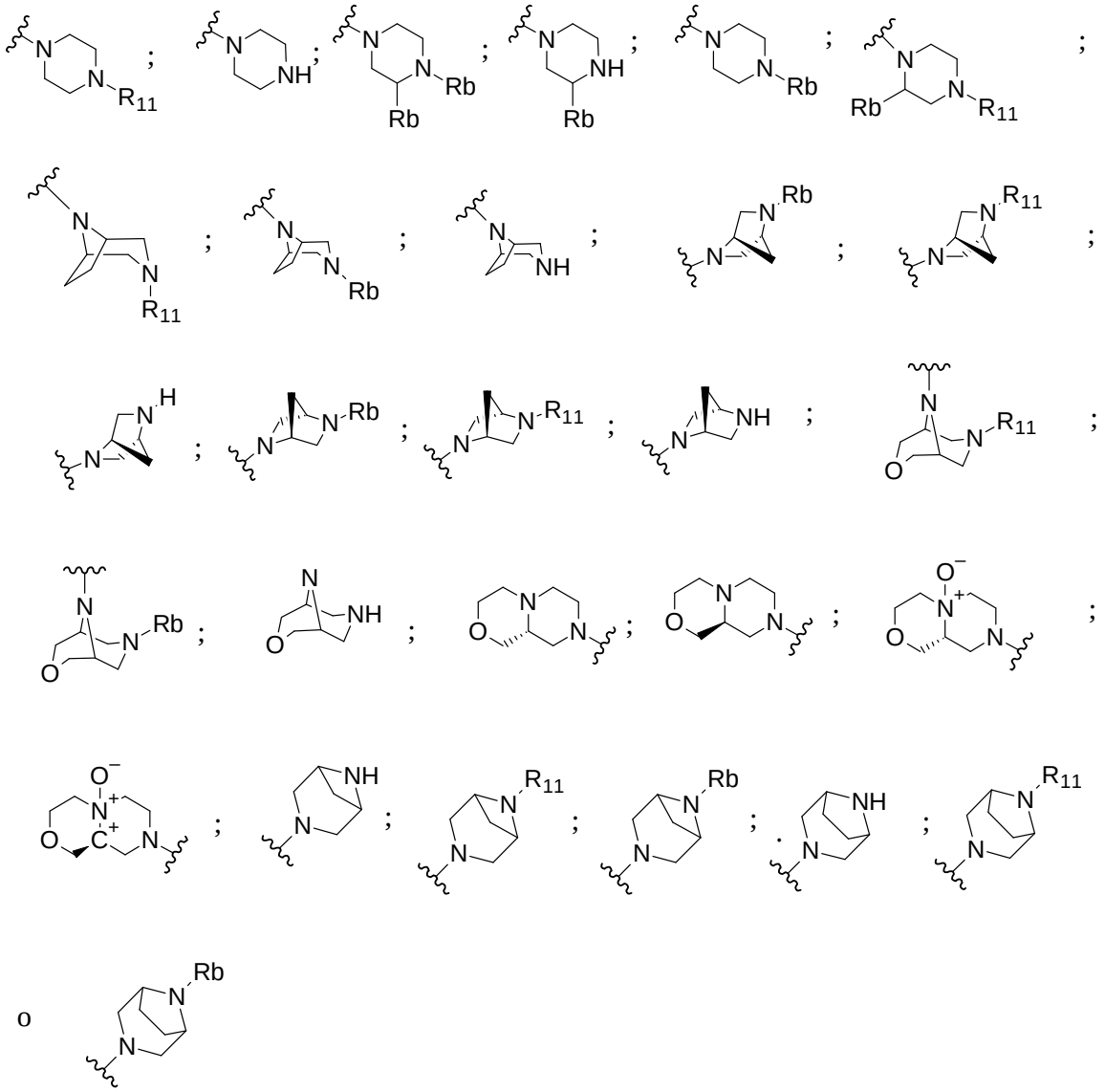


. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), o (Ie), X^1 es



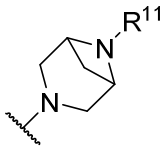
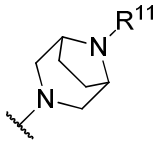
.

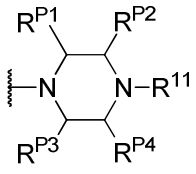
En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Id) o (Ie), X^2 es un heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S y es opcionalmente sustituido con un R^{11} y opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^b. En ciertas realizaciones, X^2 puede ser sustituido por R^{11} y R^b. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Id) o (Ie) X^2 es:



o

.

En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Id) o (Ie), X^2 es:  . En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Id) o (Ie), X^2 es:  .

En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Id) o (Ie) X^2 es  donde:

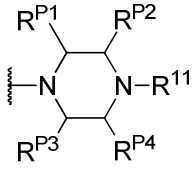
a) R^{P1}, R^{P2}, R^{P3}, y R^{P4} son cada uno hidrógeno;

b) R^{P1} y R^{P3} se toman juntos para formar un grupo $–CH_2-$ o $–CH_2CH_2-$ y R^{P2} y R^{P4} son cada uno hidrógeno;

c) R^{P2} y R^{P4} se toman juntos para formar un grupo $–CH_2-$ o $–CH_2CH_2-$ y R^{P1} y R^{P3} son cada uno hidrógeno.

d) R^{P1} y R^{P4} se toman juntos para formar un grupo $–CH_2-$ y R^{P2} y R^{P3} son cada uno hidrógeno; o

e) R^{P2} y R^{P3} se toman juntos para formar un grupo $–CH_2-$ y R^{P1} y R^{P4} son cada uno hidrógeno.

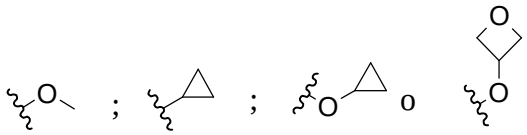
En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Id) o (Ie) X^2 es  donde:

R^{P1} y R^{P3} se toman juntos para formar un grupo $–CH_2-$ o $–CH_2CH_2-$ y R^{P2} y R^{P4} son cada uno hidrógeno; o

R^{P2} y R^{P4} se toman juntos para formar un grupo $–CH_2-$ o $–CH_2CH_2-$ y R^{P1} y R^{P3} son cada uno hidrógeno.

En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie), X^2 está opcionalmente sustituido por R^{11}. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie),R^{11} es heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie), R^{11} es un heterociclo de 4 a 6 miembros que tiene un oxígeno. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie), R^{11} es oxetanilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidropiranilo. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie), R^{11} es oxetan-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, o tetrahidropiran-4-ilo.

En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), o (Id), , R^2 y R^3 puede ser el mismo o diferente. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), o (Id), R^2 y R^3 son cada uno independientemente alquiloC_{1-4}, cicloalquiloC_{3-6}, o O-R^{2A}, donde R^{2A} es alquiloC_{1-4}, cicloalquiloC_{3-6}, o un heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, O y S. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), o (Id), R^2 y R^3 son cada uno independientemente



. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), o (Id), R^2 y R^3 son cada uno metoxi.

En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), cada R^{10} puede ser el mismo o diferente cuando n es mayor que uno. En algunas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), o (Id), n=0, 1, o 2. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), o (Id), cada R^{10} es, halógeno. En ciertas realizaciones, cada R^{10} es, cloro o flúor.

En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (Ic), o (Id), R^{10a} y R^{10b} puede ser el mismo o diferente. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (Ic), o (Id), R^{10a} y R^{10b} son cada uno halógeno. En algunas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) R^{10a} y R^{10b} son cada uno cloro o flúor.

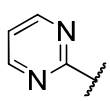
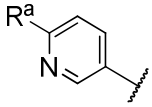
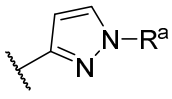
En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula I, A es etinilo. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula I, A es un enlace.

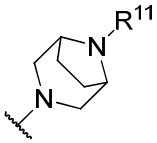
En ciertas realizaciones, siempre que esté presente, cada uno de X^1 y X^2 puede ser sustituido por uno o más grupos R^b. En ciertas realizaciones, cada R^b es independientemente halógeno, oxo, alquiloC_{1-4}, alquiloC_{1-4} con 1 a 2 grupos seleccionados de hidroxilo y alcoxiC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiC_{1-4}, o COO(R^e). En ciertas realizaciones, cada R^b es independientemente oxo o halo.

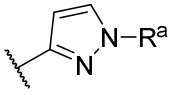
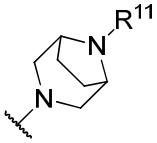
En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula I, cada R^{12} es alquiloC_{1-2}, halo, -OalquiloC_{1-2} o ciano. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula I, R^{12} es flúor, cloro, o metilo.

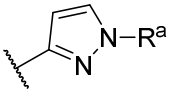
En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (Ib) o (Ic), uno de Z^1 y Z^2 es N y el otro es CH. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (Ib) o (Ic), ambos Z^1 y Z^2 son N.

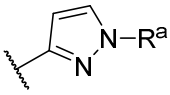
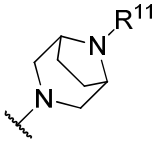
Como se describió anteriormente, cualquiera de las definiciones para las variables provistas (por ejemplo, A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{10a}, R^{10b}, Z^1, Z^2, X^1, y X^2) se pueden combinar y agrupar con otras variables, se reciten o no específicamente juntas.

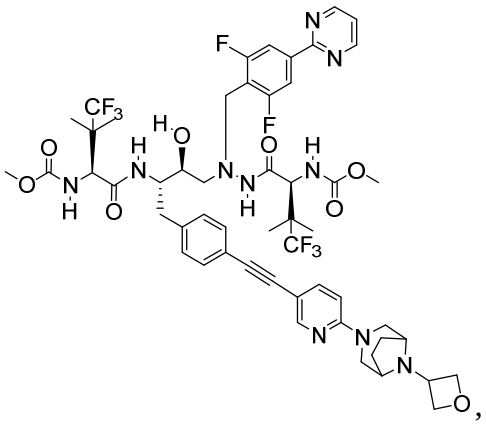
En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (Ia), R^1 es   o  ; R^a es haloalquiloC_{1-4}; X^1 es pirimidina o piridina, R^2 y R^3 son cada uno

metoxi, R^4 es CH_3 o CF_3, R^7 es CH_3 o CF_3, R^5, R^6, R^8, y R^9 son cada uno metilo, X^2 es:  ; R^{10a} y R^{10b} son cada uno halógeno; y R^{11} es un heterociclo de 4 a 6 miembrosque tiene un oxígeno.

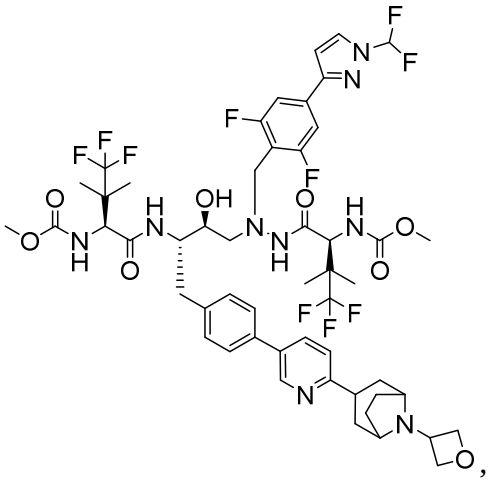
En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (Ib), R^1 es  ; R^a es haloalquiloC_{1-4}; m es 0, Z^1 y Z^2 son independientemente N o CH, R^2 y R^3 son cada uno metoxi, R^4 es CH_3 o CF_3, R^7 es CH_3 o CF_3, R^5, R^6, R^8, y R^9 son cada uno metilo; X^2 es:  ; R^{10a} y R^{10b} son cada uno halógeno; y R^{11} es un heterociclo de 4 a 6 miembros que tiene un oxígeno.

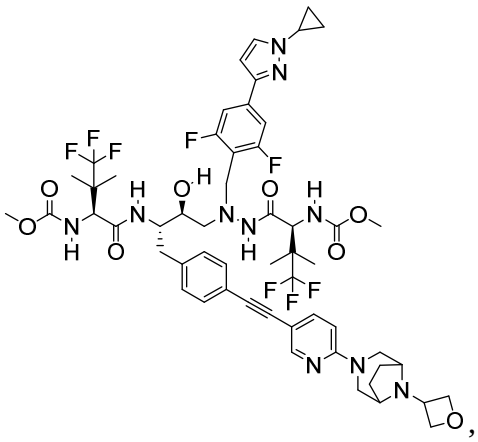
En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (Ic), R^1  ; R^a es haloalquiloC_{1-4}; Z^1 y Z^2 son independientemente N o CH, R^2 y R^3 son cada uno metoxi, R^4 es CH_3 o CF_3, R^7 es CH_3 o CF_3, R^5, R^6, R^8, y R^9 son cada uno metilo; R^{10a} y R^{10b} son cada uno halógeno; y R^{11} es oxetanilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidropiranilo .

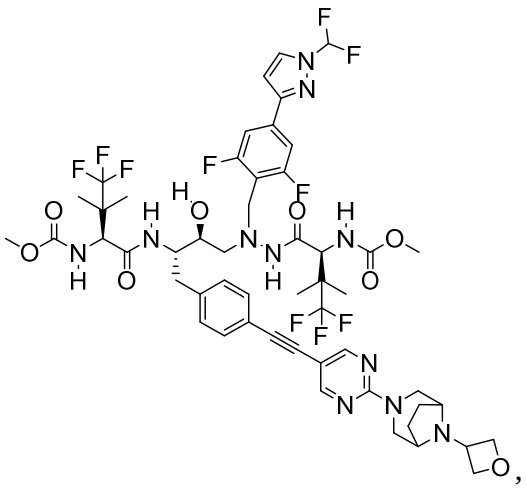
En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (Id), R^1 es  ; R^a es –CHF_2; X^1 es pirimidina o piridina, R^2 y R^3 son cada uno metoxi, R^4 es CH_3 o CF_3, R^7 es CH_3 o CF_3, R^5, R^6, R^8, y R^9 son cada uno metilo, X^2 es:  ; y R^{10a} y R^{10b} son cada uno halógeno, y R^{11} es oxetanilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidropiranilo.



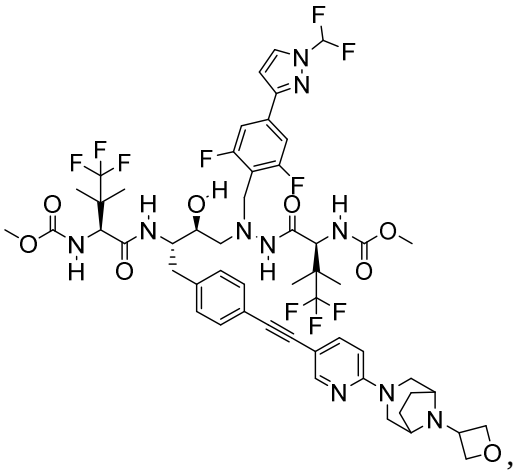
En ciertas realizaciones, el compuesto es:



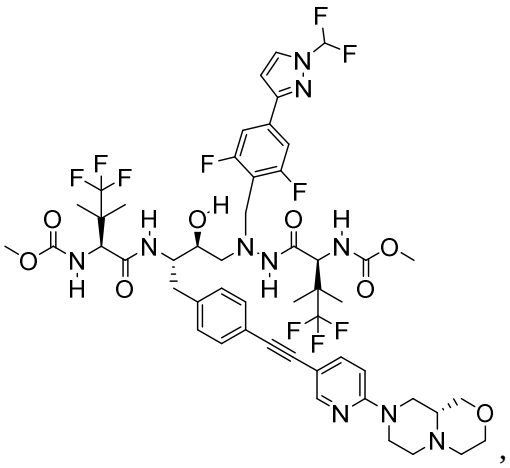




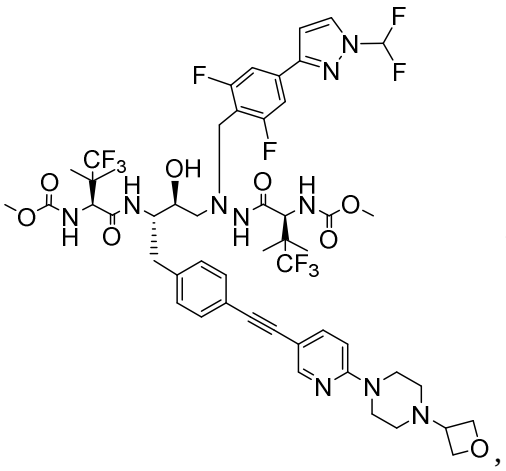
5



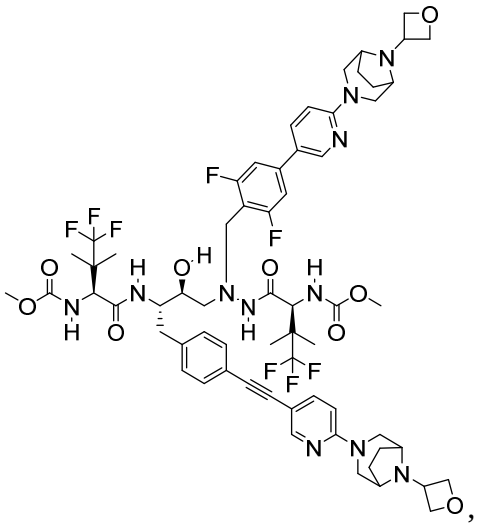
,



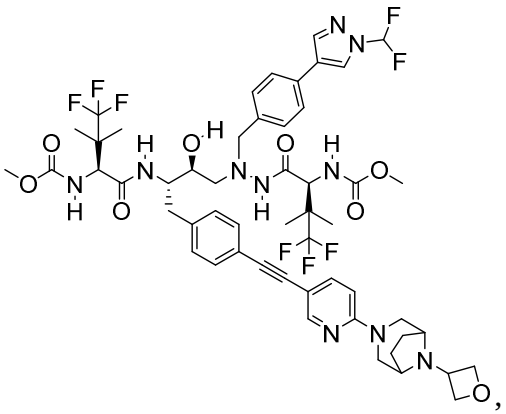
,



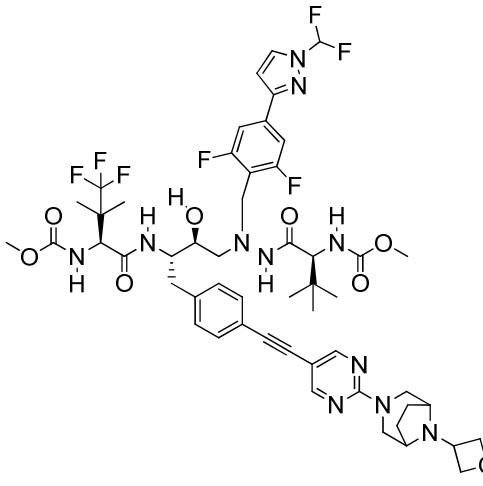
,



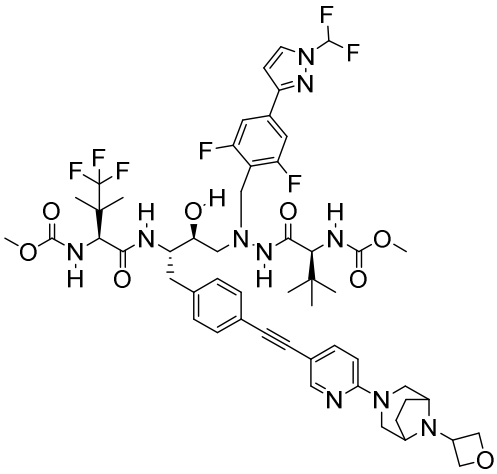
,



,

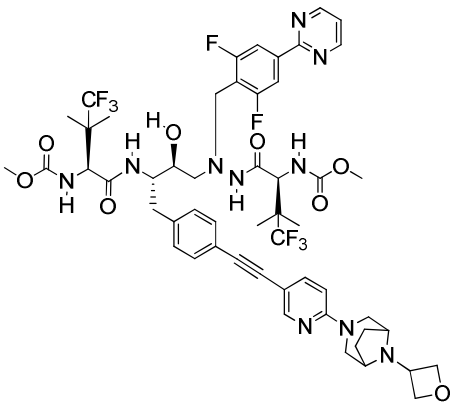


, or

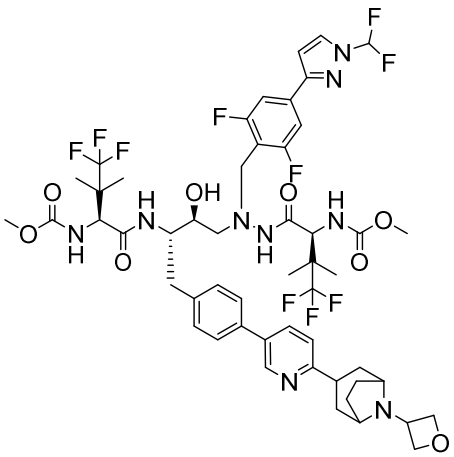
 , o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En ciertas realizaciones, el compuesto es un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1-245, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

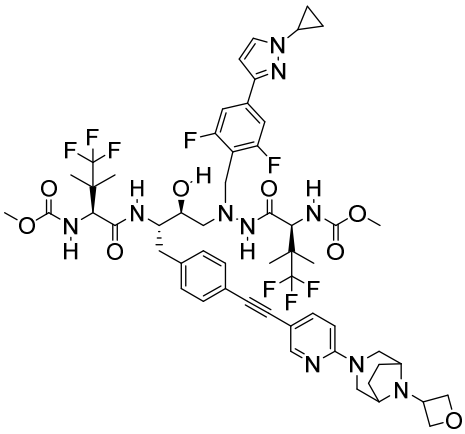
En ciertas realizaciones, el compuesto es

 ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, el compuesto es

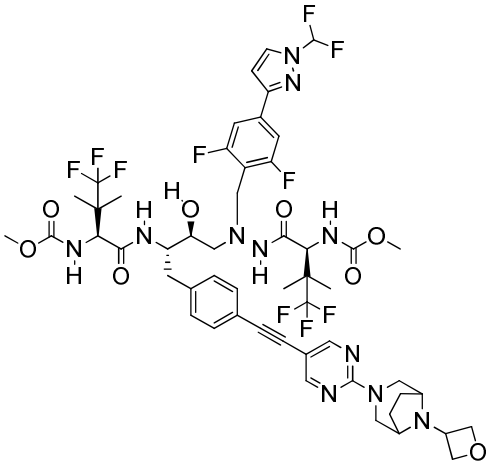
 ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, el compuesto es



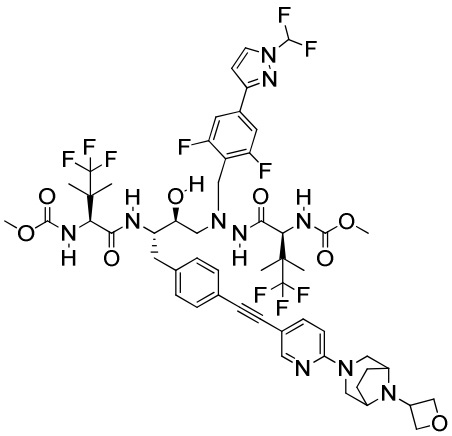
; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, el compuesto es



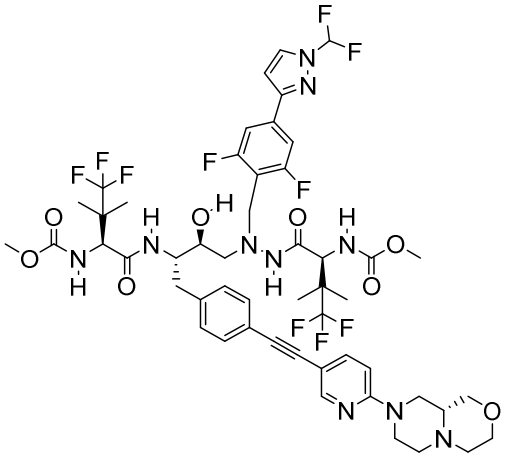
; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, el compuesto es



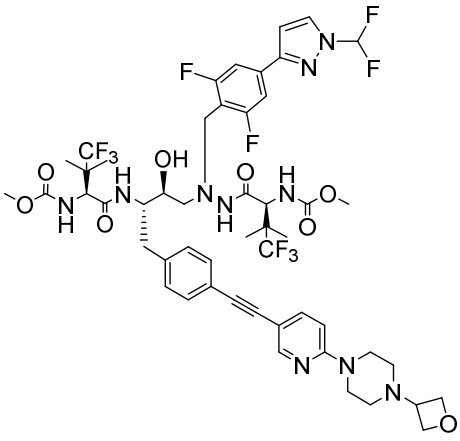
; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, el compuesto es



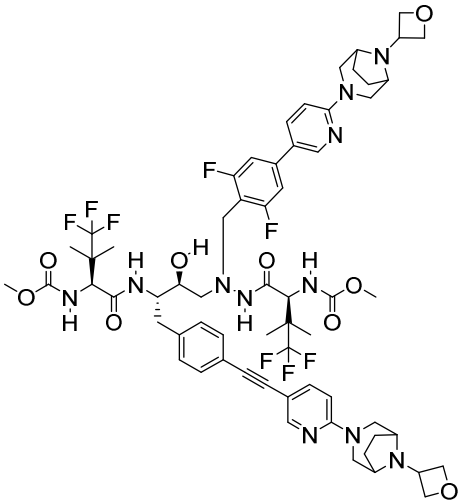
; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, el compuesto es

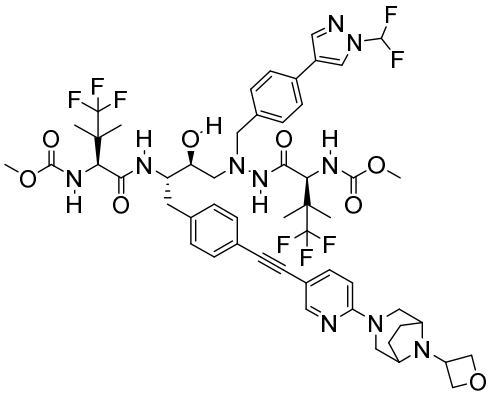


; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

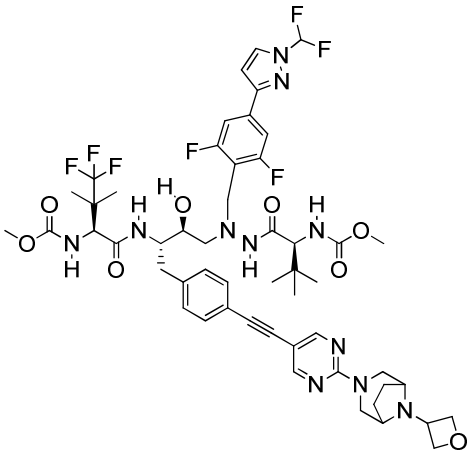
En ciertas realizaciones, el compuesto es

 ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

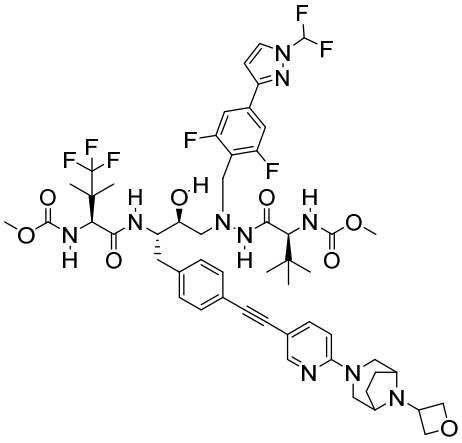
En ciertas realizaciones, el compuesto es

 ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, el compuesto es

 ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, el compuesto es


; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO

Las composiciones farmacéuticas de compuestos de Formual (I) (que incluyen compuestos de Fórmulas (Ia) - (Ie) pueden administrarse en dosis únicas o múltiples mediante cualquiera de los modos de administración aceptados de agentes que tienen utilidades similares, por ejemplo como se describe en aquellas patentes y solicitudes de patente incorporadas por referencia, incluidas las rutas rectal, bucal, intranasal y transdérmica, por inyección intraarterial, intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica, como inhalante, o mediante un dispositivo impregnado o recubierto tal como un stent, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en la arteria.

En un aspecto, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede ser a través de, por ejemplo, cápsulas o comprimidos con recubrimiento entérico. Al hacer las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, usualmente se diluye con un excipiente y/o se incluye dentro de dicho vehículo que puede estar en la forma de una cápsula, sobre, papel u otro contenedor. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede estar en la forma de un material sólido, semisólido o líquido (como anteriormente), que actúa como un vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, bolsitas, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas

de gelatina blandas y duras, soluciones inyectables estériles y polvos estériles envasados.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como metilo y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes.

Las composiciones que incluyen al menos un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al sujeto empleando procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de administración de fármaco de liberación controlada para administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen reservorios revestidos de polímero o formulaciones de matriz de fármaco-polímero. Se dan ejemplos de sistemas de liberación controlada en las patentes de Estados Unidos números 3,845,770; 4,326,525; 4,902,514; y 5,616,345. Otra formulación para uso en los métodos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Dichos parches transdérmicos se pueden usar para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para el suministro de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica. Véanse, por ejemplo, las patentes U.S. Nos. 5,023,252, 4,992,445 y 5,001,139. Dichos parches pueden construirse para la administración continua, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

Las composiciones pueden, en algunas realizaciones, formularse en una forma de dosificación unitaria. El término "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un

excipiente farmacéutico adecuado (por ejemplo, un comprimido, cápsula, ampolla). Los compuestos se administran generalmente en una cantidad farmacéuticamente efectiva. En algunas realizaciones, para administración oral, cada unidad de dosificación contiene de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg de un compuesto descrito en el presente documento, por ejemplo de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg, por ejemplo aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg. , aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, o aproximadamente 500 mg. En otras realizaciones, para administración parenteral, cada unidad de dosificación contiene de 0,1 a 700 mg de un compuesto de un compuesto descrito en este documento. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrado generalmente será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluida la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado y su actividad relativa, la edad, el peso y la respuesta del sujeto individual, y la gravedad de los síntomas del sujeto.

En ciertas realizaciones, los niveles de dosificación pueden ser de 0,1 mg a 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, por ejemplo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg por kilogramo, por ejemplo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 30 mg por kilogramo. Dichos niveles de dosificación pueden, en ciertos casos, ser útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente. En otras realizaciones, los niveles de dosificación pueden ser de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2000 mg por sujeto por día. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el vehículo para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Las formas de la unidad de dosificación pueden contener de 1 mg a 1000 mg de un ingrediente activo.

Los compuestos descritos en el presente documento,o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se pueden administrar a un sujeto de acuerdo con un régimen de dosificación efectivo durante un período de tiempo o duración deseado, tal como al

menos aproximadamente un día, al menos aproximadamente una semana, al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente 2 meses, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 4 meses, al menos aproximadamente 6 meses, o al menos aproximadamente 12 meses o más. En una variación, el compuesto se administra en un horario diario o intermitente. En una variación, el compuesto se administra en un programa mensual. En una variación, el compuesto se administra cada dos meses. En una variación, el compuesto se administra cada tres meses. En una variación, el compuesto se administra cada cuatro meses. En una variación, el compuesto se administra cada cinco meses. En una variación, el compuesto se administra cada 6 meses.

La dosificación o la frecuencia de dosificación de un compuesto descritodescrito en el peresente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede ajustar a lo largo del tratamiento, según el criterio del médico que lo administre. El compuesto se puede administrar a un sujeto (*por ejemplo*, un ser humano) en una cantidad efectiva. En ciertas realizaciones, el compuesto se administra una vez al día.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se puede mezclar con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo se puede dispersar uniformemente en toda la composición de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente efectivas tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.

Los comprimidos o píldoras de los compuestos descritos en el presente documento pueden estar revestidos o compuestos de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada, o para proteger de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externo, estando el último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y

permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Se puede usar una variedad de materiales para tales capas o revestimientos entéricos, tales materiales que incluyen una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

En algunas realizaciones, las formulaciones adecuadas para administración parenteral (por ejemplo, administración intramuscular (IM) y subcutánea (SC)) incluirán uno o más excipientes. Los excipientes deberían ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de la misma. Los ejemplos de excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica de formulación parenteral y se pueden encontrar, por ejemplo, en Handbook of Pharmaceutical Excipients (editores Rowe, Sheskey & Quinn), 6ª edición 2009.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se puede administrar con una jeringa. En algunas realizaciones, la jeringa es desechable. En algunas realizaciones, la jeringa es reutilizable. En algunas realizaciones, la jeringa se llena previamente con un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se puede administrar con un autoinyector que comprende una jeringa. En algunas realizaciones, la jeringa es desechable. En algunas realizaciones, la jeringa es reutilizable. En algunas realizaciones, la jeringa se llena previamente con un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, se proporciona un método para tratar o prevenir una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que lo necesite. En ciertas realizaciones, se proporciona un método para tratar una infección por el virus de la

inmunodeficiencia humana (VIH) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que lo necesita. En ciertas realizaciones, el método comprende administrar un compuesto descritodescrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, el sujeto está en riesgo de contraer el virus del VIH, como un sujeto que tiene uno o más factores de riesgo que se sabe que están asociados con la infección por el virus del VIH. En ciertas realizaciones, es posible que el sujeto no haya recibido previamente tratamiento antiviral (sin tratamiento previo). En ciertas realizaciones, el sujeto puede haber recibido tratamiento antiviral previamente (tratamiento experimentado). En ciertas realizaciones, el sujeto puede haber recibido tratamiento antiviral previamente y desarrollar resistencia al tratamiento antiviral recibido anteriormente.

En ciertas realizaciones, se proporciona un método para tratar o prevenir una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que lo necesita, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro, uno o dos, uno a tres o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales seleccionados de el grupo que consiste en medicamentos combinados para el VIH, otros fármacos para el tratamiento del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleotídos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores nucleósido o nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores del sitio no catalítico (o alostérico) de la integrasa del VIH, inhibidores de la entrada del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de inversión de latencia, compuestos que se dirigen a la cápside del VIH, terapias inmunológicas, inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos", inhibidores de la proteína de matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas de receptor del complemento C5a, inhibidor de la metiltransferasa del ADN, moduladores del gen vif del VIH, antagonistas de la dimerización Vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-

1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores Nef del VIH-1, moduladores de tirosina quinasa Hck, inhibidores de quinasas de linaje mixto 3 (MLK-3), inhibidores de empalme del VIH-1, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de integrina, inhibidores de nucleoproteína, moduladores de factor de empalme, moduladores de proteína 1 que contiene dominio COMM, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de retrociclina, inhibidores CDK-9 inhibidores de la no-integrina 1 que agarra a ICAM-3 dendrítico, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del complemento del factor H , inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de quinasas dependientes de ciclina, estimuladores proproteína convertasa PC9, inhibidores de la helicasa de ARN dependientes de ATP DDX3X, inhibidores del complejo cebador de transcriptasa reversa, inhibidores de G6PD y NADH-oxidasa, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica del VIH, y vacunas contra el VIH, o cualquier combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, el uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro; o uno o dos; o de uno a tres; o de uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside, potenciadores farmacocinéticos, y otros fármacos para el tratamiento del VIH, o cualquier combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, el uno o más agente terapéutico adicional no incluye un potenciador farmacocinético.

En ciertas realizaciones, se describe un método para inhibir la replicación del virus del VIH, tratar el SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un sujeto (*por ejemplo*, un ser humano), que comprende administrar un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al sujeto.

En ciertas realizaciones, se describe un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en terapia médica de una infección por

el VIH (*por ejemplo,* VIH-1 o la replicación del virus del VIH (*por ejemplo*, VIH-1) o SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un sujeto (*por ejemplo*, un ser humano)).

En ciertas realizaciones, se describe un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar una infección por el VIH o la replicación del virus del VIH o SIDA o retrasar el inicio del SIDA en un sujeto (*por ejemplo*, un ser humano) . Una realización se refiere a un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por el VIH o SIDA o para uso en el tratamiento terapéutico o retraso del inicio del SIDA.

En ciertas realizaciones, se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para una infección por el VIH en un sujeto *(por ejemplo*, un ser humano). En ciertas realizaciones, se describe un compuesdo descrito en la presente solicitud, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por el VIH.

En ciertas realizaciones, en los métodos de uso, la administración es para un sujeto (*por ejemplo*, un ser humano) que necesita el tratamiento. En ciertas realizaciones, en los métodos de uso, la administración es para un sujeto (*por ejemplo*, un ser humano) que está en riesgo de desarrollar SIDA.

Se describe el compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para el uso en la terapia. En una realización, el compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es para usar en un método para tratar una infección por el VIH o la replicación del virus del VIH o SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un sujeto (*por ejemplo*, un ser humano)

Se proporciona el compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para el uso en un método de tratamiento o prevención de la infección por el VIH en un sujeto que lo necesita. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en un método de tratamiento de la infección por el VIH en un sujeto que lo necesita. En ciertas realizaciones, el sujeto que lo necesita es un humano que ha sido infectado con VIH. En ciertas realizaciones, el sujeto que lo necesita es un humano que ha sido infectado con el VIH pero que no ha desarrollado SIDA. En ciertas realizaciones, el sujeto que lo necesita es un sujeto en riesgo de desarrollar SIDA. En ciertas realizaciones, el sujeto que lo necesita es un humano que ha sido infectado con el VIH y que ha desarrollado el SIDA.

En una realización, se proporciona un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo uno, dos, tres, o cuatro, o uno o dos; o uno a tres; o de uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales como se describe en el presente documento para uso en un método para tratar o prevenir la infección por el VIH en un sujeto que lo necesita. En una realización, dichos agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en medicamentos combinados para el VIH, otros fármacos para el tratamiento del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleotídos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores nucleósido o nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores del sitio no catalítico (o alostérico) de la integrasa del VIH, inhibidores de la entrada del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de inversión de latencia, compuestos que se dirigen a la cápside del VIH, terapias inmunológicas, inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos", inhibidores de la proteína de matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas de receptor del complemento C5a, inhibidor de la metiltransferasa del ADN, moduladores del gen vif del VIH, antagonistas de la dimerización Vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores Nef del VIH-1, moduladores de tirosina quinasa Hck, inhibidores de quinasas de linaje mixto 3 (MLK-3), inhibidores de empalme del VIH-1,

inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de integrina, inhibidores de nucleoproteína, moduladores de factor de empalme, moduladores de proteína 1 que contiene dominio COMM, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de retrociclina, inhibidores CDK-9, inhibidores de la nonintegrina 1 que agarra a ICAM-3 dendrítico, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del complemento del factor H , inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de quinasas dependientes de ciclina, estimuladores proproteína convertasa PC9, inhibidores de la helicasa de ARN dependientes de ATP DDX3X, inhibidores del complejo cebador de transcriptasa reversa, inhibidores de G6PD y NADH-oxidasa, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica del VIH, y vacunas contra el VIH, o cualquier combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, dichos agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside, potenciadores farmacocinéticos, y otros fármacos para el tratamiento del VIH, o cualquier combinación de los mismos.

En una realización,se proporciona un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de fumarato de tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida, y hemifumarato de tenofovir alafenamida, y un segundo agente terapéutico adicional, en la que el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina, para su uso en un método para tratar o prevenir la infección por el VIH en un sujeto que lo necesite. En una realización particular,se proporciona un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en fumarato de tenofovir disoproxilo, tenofovir disoproxilo y hemifumarato de tenofovir disoproxilo , y un segundo agente terapéutico adicional, en el que el segundo

agente terapéutico adicional es emtricitabina, para su uso en un método para tratar o prevenir la infección por el VIH en un sujeto que lo necesite.

En una realización particular, se proporciona un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para evitar la infección por el VIH si el individuo está expuesto al virus y/o para evitar que el virus establezca una infección permanente y/o para prevenir la aparición de síntomas de la enfermedad y/o para evitar que el virus alcance niveles detectables en la sangre, por ejemplo para la profilaxis previa a la exposición (PrEP, *por sus siglas en inglés*) o la profilaxis posterior a la exposición (PEP, *por sus siglas en inglés*). Por consiguiente, en ciertas realizaciones, se proporcionan métodos para reducir el riesgo de adquirir el VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2). Por ejemplo, los métodos para reducir el riesgo de adquirir el VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2) comprenden la administración de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo En ciertas realizaciones, los métodos para reducir el riesgo de adquirir el VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2) comprenden la administración de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, los métodos para reducir el riesgo de adquirir el VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2) comprenden la administración de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y excipiente farmacéuticamente aceptable.

En ciertas realizaciones, los métodos para reducir el riesgo de adquirir el VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2) comprenden la administración de un compuesto de los descritos en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con prácticas sexuales más seguras. En ciertas realizaciones, los métodos para reducir el riesgo de adquirir el VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2) comprenden la administración a un individuo en riesgo de adquirir el VIH. Los ejemplos de personas con alto riesgo de contraer el VIH incluyen, sin limitación, una persona que está en riesgo de transmisión sexual del VIH.

En ciertas realizaciones, la reducción del riesgo de adquirir el VIH es al menos aproximadamente 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 95%. En ciertas realizaciones, la reducción del riesgo de adquirir el VIH es al menos aproximadamente 75%. En ciertas realizaciones, la reducción en el riesgo de adquirir el VIH es de aproximadamente 80%, 85% o 90%.

En otra realización, se describe el uso de un compuesto descritodescrito en el presente documento , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por el VIH en un ser humano que tiene o tiene riesgo de tener la infección.

También se describe en la presente descripción un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento terapéutico o retrasar el inicio del SIDA.

También se describe en la presente descripción un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por el VIH.

En ciertas realizaciones, un compuesto descritodescrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede usar como una herramienta de investigación (por ejemplo, para estudiar la inhibición de la transcriptasa reversa del VIH en un sujeto o *in vitro*).

Se proporcionan kits que incluyen un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un embalaje adecuado. En una realización, un kit incluye además instrucciones de uso. En un aspecto, un kit incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, e instrucciones para el uso de los compuestos en el tratamiento de las enfermedades o afecciones descritas en el presente documento.

Se proporcionan artículos de fabricación que incluyen un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un recipiente adecuado. El contenedor puede ser un vial, jarra, ampolla, jeringa precargada y bolsa intravenosa.

Administración de terapia de combinación del VIH

En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente docuemnto se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La coadministración de un compuesto descrito en el presente documento con uno o más agentes terapéuticos adicionales generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto descrito en el presente documento y a uno o más agentes terapéuticos adicionales, tales como cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto descrito en el presente documento y los uno o más agentes terapéuticos adicionales están presentes en el cuerpo del paciente. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

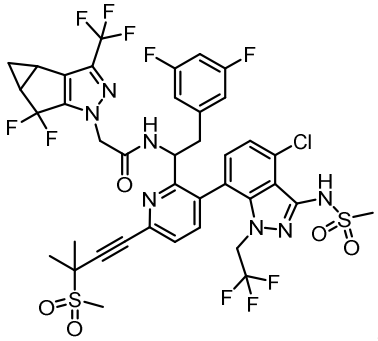
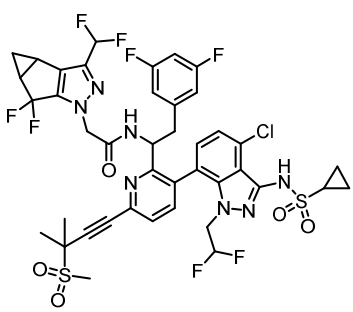
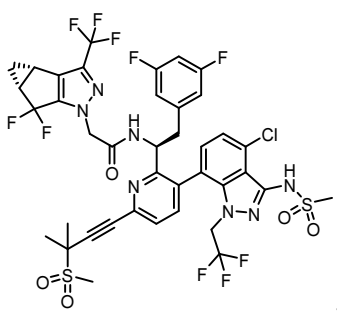
La co-administración incluye la administración de dosificaciones unitarias de los compuestos descritos aquí antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, el compuesto descrito en el presente documento se puede administrar en segundos, minutos u horas de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento, seguido en segundos o minutos por administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguido de la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento en segundos o minutos. En otras realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1 - 12 horas), por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras formas de realización más, primero se administra una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1 - 12 horas), por la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento.

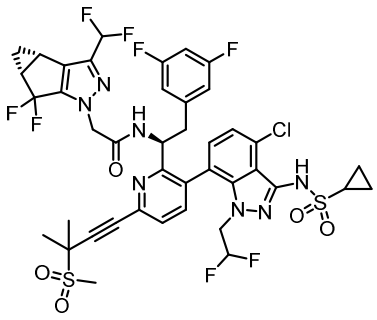
En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales en una forma de dosificación unitaria para administración simultánea a un paciente, por ejemplo como una forma de dosificación sólida para administración oral.

En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) se formula como un comprimido, que puede contener opcionalmente uno o más compuestos útiles para tratar el VIH. En ciertas realizaciones, el comprimido puede contener otro ingrediente activo para tratar el VIH, como inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores nucleósido o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, potenciadores farmacocinéticos, y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) se formula como un comprimido, que puede contener opcionalmente uno o más compuestos útiles para tratar el VIH. En ciertas realizaciones, el comprimido puede contener otro ingrediente activo para tratar el VIH, tal como compuestos que se dirigen a la cápside del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores nucleósido o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, potenciadores farmacocinéticos, y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, los compuestos que se dirigen a la cápside del VIH se seleccionan del grupo que consiste en:


,

,

,

y  , o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En ciertas realizaciones, tales comprimidos son adecuados para la administración una vez al día.

Terapia de combinación del VIH

En las realizaciones anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VIH. inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores nucleósido o nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores del sitio no catalítico (o alostérico) de la integrasa del VIH, inhibidores de la entrada del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de inversión de latencia, compuestos que se dirigen a la cápside del VIH, terapias inmunológicas, inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos", inhibidores de la proteína de matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas de receptor del complemento C5a, inhibidor de la metiltransferasa del ADN, moduladores del gen vif del VIH, antagonistas de la dimerización Vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores Nef del VIH-1, moduladores de tirosina quinasa Hck, inhibidores de quinasas de linaje mixto 3 (MLK-3), inhibidores de empalme del VIH-1, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de integrina, inhibidores de nucleoproteína, moduladores de factor de empalme, moduladores de proteína 1 que contiene dominio COMM, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de retrociclina, inhibidores CDK-9, inhibidores de la nonintegrina 1 que agarra a ICAM-3 dendrítico, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH,

moduladores del complemento del factor H , inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de quinasas dependientes de ciclina, estimuladores proproteína convertasa PC9, inhibidores de la helicasa de ARN dependientes de ATP DDX3X, inhibidores del complejo cebador de la transcriptasa reversa, inhibidores de G6PD y NADH-oxidasa, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica del VIH, vacunas contra el VIH, y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de inmunomoduladores, agentes inmunoterapéuticos, conjugados anticuerpo-fármaco, modificadores génicos, editores de genes (tales como CRISPR/Cas9, nucleasas con dedos de zinc, nucleasas de referencia, nucleasas sintéticas, TALENs) y terapias celulares tales como células T receptoras de antígenos quiméricos, CAR-T (por ejemplo, YESCARTA® (axicabtagene ciloleucel)) y receptores de células T diseñados por ingeniería genética, TCR-T.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en medicamentos combinados para el VIH, otros fármacos para el tratamiento del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores del sitio no catalítico (o alostérico) de la integrasa del VIH, inhibidores de la entrada del VIH (fusión), inhibidores de la maduración del VIH, agentes de inversión de latencia, inhibidores de la cápside,terapias inmunológicas, inhibidores de PI3K, anticuerpos contra el VIH, y anticuerpos biespecíficos, y proteínas terapéuticas similares a anticuerpos, y combinaciones de los mismos.

Medicamentos de combinación para el VIH

Ejemplos de fármacos de combinación incluyen ATRIPLA® (efavirenz, fumarato de tenofovir disoproxilo, y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, fumarato de tenofovir disoproxilo, y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, fumarato de tenofovir disoproxilo, y emtricitabina); TRUVADA® (fumarato de tenofovir disoproxilo y emtricitabina; TDF+FTC); DESCOVY® (tenofovir alafenamida y emtricitabina); ODEFSEY® (tenofovir alafenamida, emtricitabina, y rilpivirina);

GENVOYA® (tenofovir alafenamida, emtricitabina, cobicistat, y elvitegravir); darunavir, hemifumarato de tenofovir alafenamida, emtricitabina, y cobicistat; efavirenz, lamivudina, y fumarato de tenofovir disoproxilo; lamivudina y fumarato de tenofovir disoproxilo; tenofovir y lamivudina; tenofovir alafenamida y emtricitabina; hemifumarato de tenofovir alafenamida y emtricitabina; hemifumarato de tenofovir alafenamida, emtricitabina, y rilpivirina; hemifumarato de tenofovir alafenamida, emtricitabina, cobicistat, y elvitegravir; COMBIVIR® (zidovudina y lamivudina; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; sulfato de abacavir y lamivudina; ABC+3TC); KALETRA® (ALUVIA®; lopinavir y ritonavir); TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir, y lamivudina); TRIZIVIR® (abacavir, zidovudina, y lamivudina; ABC+AZT+3TC); atazanavir y cobicistat; sulfato de atazanavir y cobicistat; sulfato de atazanavir y ritonavir; darunavir y cobicistat; dolutegravir y rilpivirina; dolutegravir y hidrocloruro de rilpivirina; dolutegravir, sulfato de abacavir, y lamivudina; lamivudina, nevirapina, y zidovudina; raltegravir y lamivudina; doravirina, lamivudina, y fumarato de tenofovir disoproxilo; doravirina, lamivudina, y tenofovir disoproxilo; dolutegravir + lamivudina, lamivudina + abacavir + zidovudina, lamivudina + abacavir, lamivudina + fumarato de tenofovir disoproxilo , lamivudina + zidovudina + nevirapina, lopinavir + ritonavir, lopinavir + ritonavir + abacavir + lamivudina, lopinavir + ritonavir + zidovudina + lamivudina, tenofovir + lamivudina, y fumarato de tenofovir disoproxilo + emtricitabina + hidrocloruro de rilpivirina, lopinavir , ritonavir, zidovudina y lamivudina; Vacc-4x y romidepsin; y APH-0812.

Otros medicamentos para el VIH

Ejemplos de otros fármacos para el tratamiento del VIH incluyen acemannan, alisporivir, BanLec, deferiprona, Gamimune, metenkefalin, naltrexona, Prolastin, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1viral, SB-728-T, ácido 1,5- dicafeoilquínico, rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ, terapia génica AAV-eCD4-Ig, terapia génica MazF, BlockAide, ABX-464, AG-1105, APH-0812, BIT-225, CYT-107, HGTV-43, HPH-116, HS-10234, IMO-3100, IND-02, MK-1376, MK-8507, MK-8591, NOV-205, PA-1050040 (PA-040), PGN-007, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, Immuglo, y VIR-576.

Inhibidores de la proteasa del VIH

Los ejemplos de inhibidores de la proteasa del VIH incluyen amprenavir, atazanavir, brecanavir, darunavir, fosamprenavir, fosamprenavir de calcio, indinavir, sulfato de indinavir, lopinavir, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, ritonavir, saquinavir, mesilato de saquinavir, tipranavir, DG-17, TMB-657 (PPL- 100), T-169, BL-008 y TMC-310911.

Inhibidores de la transcriptasa reversa del VIH

Los ejemplos de inhibidores no nucleósidos o no nucleotídos de la transcriptasa reversa del VIH incluyen dapivirina, delavirdina, mesilato de delavirdina, doravirina, efavirenz, etravirina, lentinan, nevirapina, rilpivirina, AIC-292, KM-023, y VM-1500.

En algunas realizaciones, ejemplos de inhibidores no nucleósidos o no nucleotídos de la transcriptasa reversa del VIH incluyen dapivirina, delavirdina, mesilato de delavirdina, doravirina, efavirenz, etravirina, lentinan, nevirapina, rilpivirina, AIC-292, KM-023, PC-1005, y VM-1500.

Ejemplos de inhibidores no nucleósidos o no nucleotídos de la transcriptasa reversa del VIH incluyen adefovir, adefovir dipivoxilo, azvudina, emtricitabina, tenofovir, tenofovir alafenamida, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxilo, fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo, VIDEX® y VIDEX EC® (didanosina, ddl), abacavir, sulfato de abacavir, alovudina, apricitabina, censavudina, didanosina, elvucitabina, festinavir, fosalvudina tidoxilo CMX-157, dapivirina, doravirina, etravirina, OCR-5753, orotato de tenofovir disoproxilo, fozivudina tidoxilo, lamivudina, fosfazid, stavudina, zalcitabina, zidovudina, GS-9131, GS-9148, y KP-1461.

Inhibidores de la integrasa del VIH

Los ejemplos de inhibidores de la integrasa del VIH incluyen elvitegravir, curcumina, derivados de la curcumina, ácido clorhídrico, derivados del ácido clorhídrico, ácido 3,5-dicaffeoilquínico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido aurintricarboxílico,

derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenetílico del ácido cafeico , derivados del éster fenetílico del ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, raltegravir, dolutegravir, JTK-351, bictegravir, AVX-15567, cabotegravir (inyectable de acción prolongada), derivados de diqueto quinolin-4-1, inhibidor de integrase-LEDGF, ledgins, M-522, M-532, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, ácido estilbenodisulfónico, T-169 y cabotegravir.

Los ejemplos de inhibidores de la integrasa del sitio no catalíticos o alostéricos del VIH (NCINI) incluyen CX-05045, CX-05168 y CX-14442.

Inhibidores de entrada del VIH

Los ejemplos de inhibidores de la entrada del VIH (fusión) incluyen cenicriviroc, inhibidores de CCR5, inhibidores de gp41, inhibidores de la unión CD4,inhibidores de gp120, e inhibidores de CXCR4.

Los ejemplos de inhibidores CCR5 incluyen aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, adaptavir (RAP-101), nifeviroc (TD-0232), anticuerpos biespecíficos anti-GP120/CD4 o CCR5, B-07, MB-66, polipéptido C25P, TD-0680 y vMIP (Haimipu).

Los ejemplos de inhibidores de gp41 incluyen albuvirtide, enfuvirtide, BMS-986197, enfuvirtidae biomejorado, enfuvirtida biosimilar, inhibidores de fusión del VIH-1 (P26-Bapc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, trímero PIE-12 y sifuvirtida.

Los ejemplos de inhibidores de fijación de CD4 incluyen ibalizumab y análogos de CADA

Los ejemplos de inhibidores de gp120 incluyen Radha-108 (receptol) 3B3-PE38, BanLec, nanomedicina basada en bentonita, fostemsavir trometamina, IQP-0831 y BMS-663068

Los ejemplos de inhibidores de CXCR4 incluyen plerixafor, ALT-1188, péptido N15 y vMIP (Haimipu).

Inhibidores de la maduración del VIH

Los ejemplos de inhibidores de la maduración del VIH incluyen BMS-955176 y GSK-2838232.

Agentes de inversión de latencia

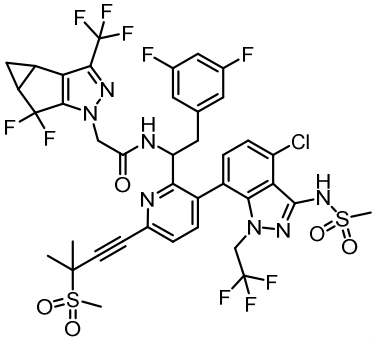
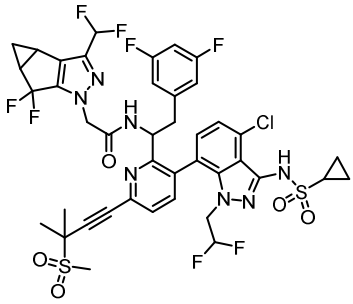
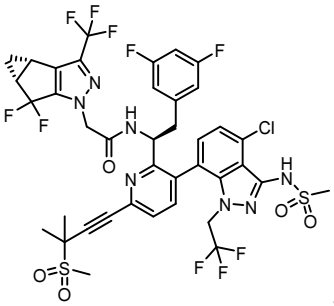
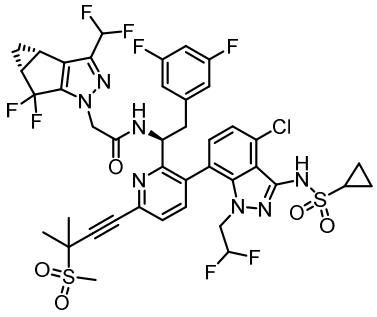
Los ejemplos de agentes de latencia reversible incluyen inhibidores de histona deacetilasa (HDAC), inhibidores de proteasoma tales como velcade, activadores de proteína quinasa C (PKC), inhibidores de BET-bromodominio 4 (BRD4), ionomicina, PMA, SAHA (ácido suberanilohidroxámico o suberoilo, anilida, y ácido hidroxámico), IL-15, JQ1, disulfram, anfotericina B, e inhibidores de ubiquitina tales como análogos de largazola y GSK-343.

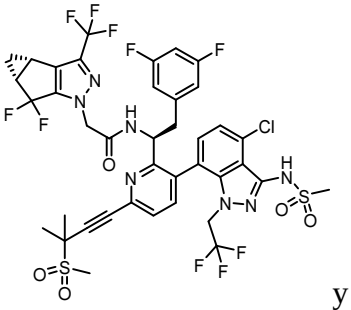
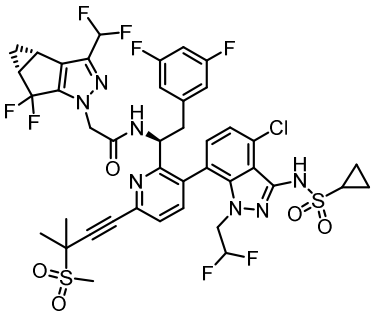
Los ejemplos de inhibidores de HDAC incluyen romidepsina, vorinostat y panobinostat.

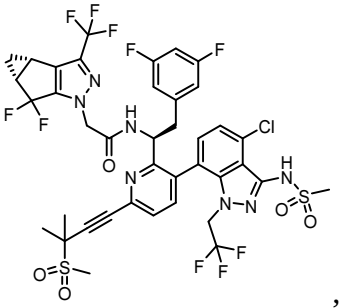
Los ejemplos de activadores de PKC incluyen indolactama, prostratin, ingenol B y DAG-lactonas.

Inhibidores de la cápside

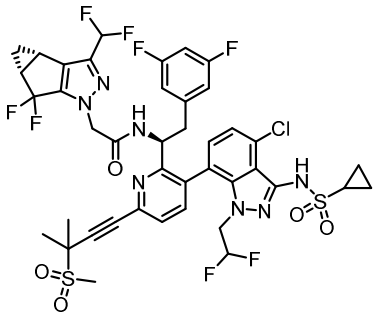
Los ejemplos de inhibidores de la cápside incluyen inhibidores de la polimerización de la cápside o compuestos que interrumpen la cápside, inhibidores de la nucleocápside p7 (NCp7) del VIH como azodicarbonamida, inhibidores de la proteína de la cápside p24, AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301 y AVI-CAN1 -15 series;

En algunas realizaciones, los ejemplos de inhibidores de la cápside incluyen:  ,  ,  ,  y , o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones, el inhibidor de la cápside se selecciona de:  y  , o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones, el inhibidor de la cápside es:  , o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones, el inhibidor de la cápside es:



, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Terapias inmunológicas

Los ejemplos de terapias inmunológicas incluyen moduladores de receptores tipo toll tales como tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12, y tlr13; moduladores de la proteína 1 de muerte celular programada (Pd-1); moduladores de ligando-muerte 1 programados (Pd-L1); agonistas de IL-15; DermaVir; interleucina-7; plaquenil (hidroxicloroquina); proleucina (aldesleucina, IL-2); interferón alfa; interferón alfa -2b; interferón alfa -n3; interferón alfa pegilado; interferón gamma; hidroxiurea; micofenolato de mofetilo (MPA) y su derivado de éster micofenolato de mofetilo (MMF); ribavirina; rintatolimod, polímero de polietilenoimina (PEI); gepon; rintatolimod; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107, proteína de fusión interleucina-15/Fc, normferón, peginterferón alfa -2a, peginterferón alfa-2b, recombinant interleucina-15, RPI-MN, GS-9620, yIR-103.

En algunas realizaciones, ejemplos de terapias inmunológicas incluyen moduladores de receptores tipo toll tales como tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12, y tlr13; moduladores de la proteína 1 de muerte celular programada (Pd-1); moduladores de ligando-muerte 1programados (Pd-L1); agonistas de IL-15; DermaVir; interleucina-7; plaquenil (hidroxicloroquina); proleucina (aldesleucina, IL-2); interferón alfa; interferón alfa-2b; interferón alfa-n3; interferón alfa pegilado; interferón gamma; hidroxiurea; micofenolato de mofetilo (MPA) y su derivado de éster micofenolato de mofetilo (MMF); ribavirina; rintatolimod, polímero de polietilenimina (PEI); gepon; rintatolimod; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107, proterína de fusión interleucina-15/Fc, normferón, peginterferón alfa-2a, peginterferón alfa-2b,

interleucina-15 recombinante, RPI-MN, GS-9620, moduladores STING, moduladores RIG-I, NOD2 moduladores, y IR-103.

Inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)

Los ejemplos de inhibidores de PI3K incluyen idelalisib, alpelisib, buparlisib, orotato de CAI, copanlisib, duvelisib, gedatolisib, neratinib, panulisib, perifosina, pictilisib, pilaralisib, mesilato de puquitinib, rigosertib, rigosertib de sodio, sonolisib, taselisib, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL-765, y ZSTK-474.

Antagonistas alfa-4/beta-7

Los ejemplos de antagonistas de integrina alfa-4/beta-7 incluyen PTG-100, TRK-170, abrilumab, etrolizumab, carotegrast metilo, y vedolizumab.

Anticuerpos contra el VIH, Anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos"

Ejemplos de anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos" incluyen DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab, bnAB (anticuerpos neutralizantes contra el VIH-1 ampliamente neutralizados), BMS-936559, TMB -360, y aquellos que se dirigen al VIH gp120 o gp41, moléculas de reclutamiento de anticuerpos dirigidos al VIH, anticuerpos monoclonales anti-CD63, anticuerpos C contra el virus GB, anti-GP120/CD4, anticuerpos biespecíficos CCR5, anticuerpos de dominio único anti-nef, Anticuerpo anti-Rev, anticuerpos anti-CD18 derivados de camélidos, anticuerpos anti-ICAM-1 derivados de camélidos, DCVax-001, anticuerpos dirigidos al gp140, anticuerpos terapéuticos contra el VIH basado en gp41, mAb humanos recombinantes (PGT-121), ibalizumab, Immuglo, MB- 66

Los ejemplos de aquellos que se dirigen al VIH de esta manera incluyen bavituximab, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5 + C2G12 + C4E10, 3-BNC-117, PGT145, PGT121, MDX010 (ipilimumab), VRC01, A32, 7B2, 10E8 , VRC-07-523, VRC-HIVMAB080-00-AB, MGD-014 y VRC07.

En algunas realizaciones, los ejemplos de aquellos que se dirigen al VIH de tal manera incluyen bavituximab, UB-421, C2F5, 2G12, C4E10, C2F5 + C2G12 + C4E10, 8ANC195, 3BNC117, 3BNC60, 10-1074, PGT145, PGT121, PGT-151, PGT-133, MDX010 (ipilimumab), DH511, N6, VRC01 PGDM1400, A32, 7B2, 10E8, 10E8v4, CAP256-VRC26,25, DRVIA7, VRC-07-523, VRC-HIVMAB080-00-AB, VRC-HIVMAB060- 00-AB, MGD-014 y VRC07. Ejemplo de anticuerpos biespecíficos contra el VIH incluyen MGD014.

Potenciadores farmacocinéticos

Los ejemplos de potenciadores farmacocinéticos incluyen cobicistat y ritonavir.

Agentes terapéuticos adicionales

Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen los compuestos descritos en WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), US 2014/0221378 (Japan Tobacco), US 2014/0221380 (Japan Tobacco), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792 (Pharma Resources), US 20140221356 (Gilead Sciences), US 20100143301 (Gilead Sciences) y WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim).

Vacunas contra el VIH

Los ejemplos de vacunas contra el VIH incluyen vacunas de péptidos, vacunas de subunidades de proteína recombinante, vacunas de vectores vivos, vacunas de ADN, vacunas de péptidos derivadas de CD4, combinaciones de vacunas, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), vacuna VIH-1 subtipo C monomérico gp120, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, adenovirus-5 de ADN multiclade recombinante (rAd5), Pennvax-G, Pennvax-GP, vacuna HIV-TriMix-mRNA, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, vacunas con adyuvante poli-ICLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gp140[delta]V2.TV1+MF-59, vacuna rVSVIN HIV-1 gag,vacuna SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rcAD26.MOS1.HIV-Env, vacuna Ad26.Mod.HIV, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001, y vacunas de partículas tipo virus como la vacuna de pseudovirión, CombiVICHvac, vacuna de fusión LFn-p24 B/C, Vacuna de ADN basada en GTU, Vacuna de ADN gag/pol/nef/env del VIH, vacuna anti-TAT contra el VIH, vacuna conjugada de polipéptidos, vacunas de células dendríticas, vacuna de ADN basada en mordaza, GI-2010, vacuna gp41contra el VIH-1, Vacuna contra el VIH (adyuvante PIKA), vacunas péptido híbrido epítope Clase II I-key/MHC, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, vacuna Env multiclade, Vacuna MVA, Pennvax-GP, vacuna gag contra el VIH de vector HCMV deficiente en pp71, vacuna de péptido recombinante (infección por el VIH), NCI, vacuna rgp160 HIV, vacuna RNActive HIV, SCB-703, vacuna Tat Oyi, TBC-M4, vacuna terapéutica contra el VIH , UBI HIV gp120, Vacc-4x + romidepsin, vacuna polipéptido gp120 variante, vacuna rAd5 gag-pol env A/B/C.

En algunas realizaciones, ejemplos de vacunas contra el VIH incluyen vacunas peptídicas, vacunas de subunidades de proteína recombinante, vacunas de vectores vivos, Vacunas de ADN, vacunas peptídicas derivadas de CD4, combinaciones de vacunas, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144),

vacuna VIH-1 subtipo C monomérico gp120, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, adenovirus-5 de ADN multiclade recombinante (rAd5), Pennvax-G, Pennvax-GP, vacuna HIV-TriMix-mRNA, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, vacunas con adyuvante poli-ICLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gp140[delta]V2.TV1+MF-59, vacuna rVSVIN HIV-1 gag, vacuna SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rcAD26.MOS1.HIV-Env, vacuna Ad26.Mod.HIV, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001, y vacunas de partículas tipo virus como la vacuna de pseudovirión, CombiVICHvac, vacuna de fusión LFn-p24 B/C, Vacuna de ADN basada en GTU, Vacuna de ADN gag/pol/nef/env del VIH, vacuna anti-TAT contra el VIH, vacuna conjugada de polipéptidos, vacunas de células dendríticas, vacuna de ADN basada en mordaza, GI-2010, vacuna gp41 contra el VIH-1, Vacuna contra el VIH (adyuvante PIKA), vacunas péptido híbrido epítope Clase II I-key/MHC, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, vacuna Env multiclade, Vacuna MVA, Pennvax-GP, vacuna gag contra el VIH de vector HCMV deficiente en pp71, vacuna de péptido recombinante (infección por el VIH), NCI, vacuna rgp160 HIV, vacuna RNActive HIV, SCB-703, vacuna Tat Oyi, TBC-M4, vacuna terapéutica contra el VIH, UBI HIV gp120, Vacc-4x + romidepsin, vacuna polipéptido gp120 variante, vacuna rAd5 gag-pol env A/B/C, DNA.HTI y MVA.HTI.

Terapia de combinación del VIH

En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de ATRIPLA® (efavirenz, fumarato de tenofovir disoproxilo, y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, fumarato de tenofovir disoproxilo, y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, fumarato de tenofovir disoproxilo, y emtricitabina); TRUVADA® (fumarato de tenofovir disoproxilo y emtricitabina; TDF +FTC); DESCOVY® (tenofovir alafenamida y

emtricitabina); ODEFSEY® (tenofovir alafenamida, emtricitabina, y rilpivirina); GENVOYA® (tenofovir alafenamida, emtricitabina, cobicistat, y elvitegravir); adefovir; adefovir dipivoxilo; cobicistat; emtricitabina; tenofovir; tenofovir disoproxilo; fumarato de tenofovir disoproxilo; tenofovir alafenamida; hemifumarato de tenofovir alafenamida; TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir, y lamivudina); dolutegravir, sulfato de abacavir, y lamivudina; raltegravir; raltegravir y lamivudina; maraviroc; enfuvirtide; ALUVIA® (KALETRA®; lopinavir y ritonavir); COMBIVIR® (zidovudina y lamivudina; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; sulfato de abacavir y lamivudina; ABC+3TC); TRIZIVIR® (sulfato de abacavir, zidovudina, y lamivudina; ABC+AZT+3TC); rilpivirina; clorhidrato de rilpivirina; sulfato de atazanavir y cobicistat; atazanavir y cobicistat; darunavir y cobicistat; atazanavir; sulfato de atazanavir; dolutegravir; elvitegravir; ritonavir; sulfato de atazanavir y ritonavir; darunavir; lamivudina; prolastin; fosamprenavir; fosamprenavir calcio efavirenz; etravirina; nelfinavir; mesilato de nelfinavir; interferón; didanosina; stavudina; indinavir; sulfato de indinavir; tenofovir y lamivudina; zidovudina; nevirapina; saquinavir; mesilato de saquinavir; aldesleucina; zalcitabina; tipranavir; amprenavir; delavirdina; mesilato de delavirdina; Radha-108 (receptol); lamivudina y fumarato de tenofovir disoproxilo; efavirenz, lamivudina, y fumarato de tenofovir disoproxilo; fosfazid; lamivudina, nevirapina, y zidovudina; abacavir; y sulfato de abacavir.

La persona versada en la materia apreciará que los agentes terapéuticos adicionales enumerados anteriormente se pueden incluir en más de una de las clases enumeradas anteriormente. Las clases particulares no están destinadas a limitar la funcionalidad de los compuestos enumerados en esas clases.

En una realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleósido o nucleotídico de la transcriptasa reversa del VIH y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa del VIH. En otra realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleósido o nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto

descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, Se combina con un inhibidor nucleósido o nucleótido de la transcriptasa reversa del VIH, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa del VIH, y un potenciador farmacocinético. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con al menos un inhibidor nucleósido de la transcriptasa revresa del VIH , un inhibidor de la integrasa, y un potenciador farmacocinético. En otra realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH.

En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con sulfato de abacavir, bictegravir, tenofovir, tenofovir disoproxilo, fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida, o hemifumarato de tenofovir alafenamida.

En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tenofovir, tenofovir disoproxilo, fumarato de tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida, o hemifumarato de tenofovir alafenamida.

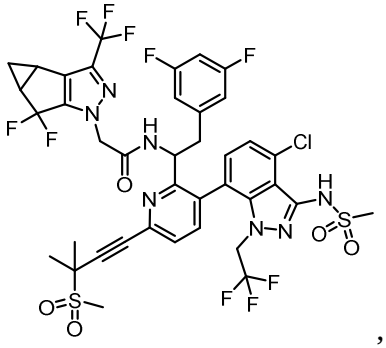
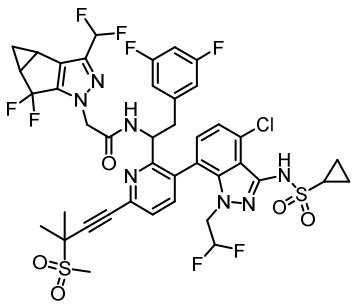
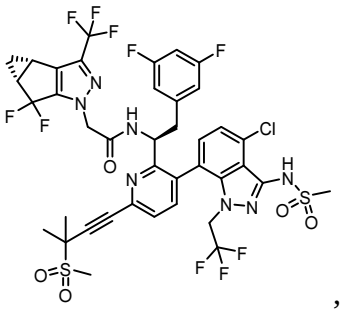
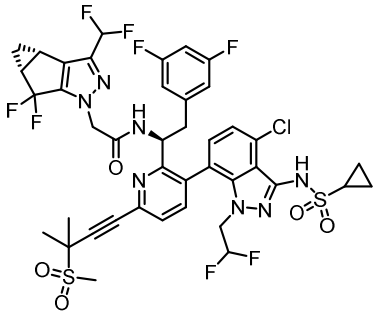
En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en sulfato de abacavir, bictegravir, tenofovir, tenofovir disoproxilo, fumarato de tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida, y hemifumarato de tenofovir alafenamida, y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina.

En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en tenofovir, tenofovir disoproxilo,

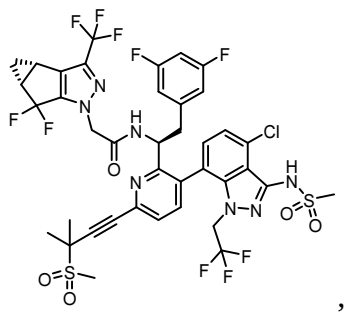
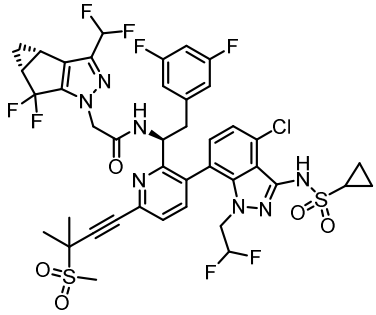
fumarato de tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida, y hemifumarato de tenofovir alafenamida, y un segundo agente terapéutico adicional, en el que el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina.

En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un (os) inhibidor (es) de la cápside (por ejemplo, inhibidores de la polimerización de la cápside y/o compuestos que interrumpen la cápside).

En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con (aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 mg) de un inhibidor de cápside seleccionado de:

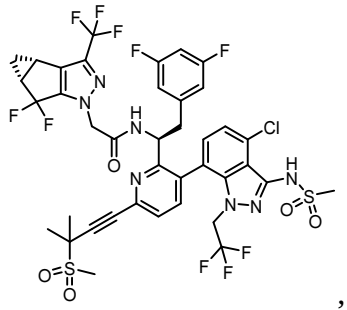

,

,

,

y , o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de cápside seleccionado de:

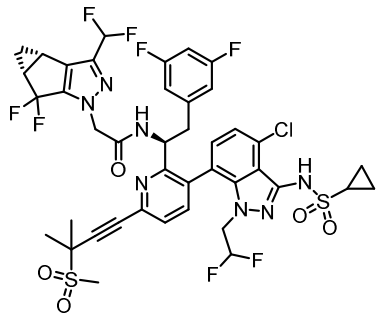
 , y  ,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con:

 , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con:

 , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto como se describe en el presente documento (por ejemplo, cualquier compuesto de Fórmula (I)) se puede combinar con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación del compuesto de Fórmula (I) (por ejemplo, de 1 mg a 1000 mg de compuesto) .

En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-30 mg tenofovir alafenamida, en forma de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, o tenofovir alafenamida, o cualquier forma de sal de solvato de tenofovir alafenamida. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-30 mg fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, o tenofovir alafenamida, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 25-30, 20-30, 15-30, o 10-30 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, o tenofovir alafenamida, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 10 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, o tenofovir alafenamida, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 25 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, o tenofovir alafenamida, y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se describe en la presente memoria (por ejemplo, Un compuesto de fórmula (I)) se puede combinar con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 1 mg a 1000 mg de compuesto) igual que si cada combinación de las dosificaciones se enumeraran específica e individualmente.

En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-400 mg de fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo, o tenofovir disoproxilo, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-250, 200-300, 200-350, 250-350, 250-400, 350-400, 300-400, o 250-400 mg de fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo, o tenofovir disoproxilo, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 300 mg de fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo, o tenofovir

disoproxilo, y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se describe en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) se puede combinar con los agentes proporcionados en este documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 1 mg a 1000 mg de compuesto) igual que si cada combinación de las dosificaciones se enumeraran específica e individualmente.

En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con inhibidor nucleósido o nucleótido y un inhibidor de la integrasa del VIH. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, se combina con GS-9131 y bictegravir.

En una realización, se proporcionan kits que comprenden un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

Terapia de combinación de control de la natalidad (anticonceptivo)

Los agentes terapéuticos utilizados para el control de la natalidad (anticonceptivos) incluyen acetato de ciproterona, desogestrel, dienogest, drospirenona, valerato de estradiol, etinilestradiol,etinodiol,etinogestrel, levomefolato, levonorgestrel, linestrenol, acetato de medroxiprogesterona, mestranol, mifepristona, misoprostol, acetato de nomegestrol, norelgestromina, noretindrona , noretinodrel, norgestimato, ormeloxifeno, acetato de segesterona, acetato de ulipristal y cualquier combinación de los mismos.

Terapia génica y terapia celular

Terapia génica y terapia celular, incluida la modificación genética para silenciar un gen; enfoques genéticos para matar directamente a las células infectadas; la infusión de células inmunes diseñada para reemplazar la mayor parte del propio sistema inmune del

paciente para mejorar la respuesta inmune a las células infectadas, o activar el propio sistema inmune del paciente para matar las células infectadas, o encontrar y matar las células infectadas; enfoques genéticos para modificar la actividad celular para alterar aún más la respuesta inmune endógena contra la infección.

Los ejemplos de terapia con células dendríticas incluyen AGS-004.

Editores de genes

El sistema de edición de genoma se selecciona del grupo que consiste en: un sistema CRISPR/Cas9, un sistema de nucleasa de dedo de zinc, un sistema TALEN, un sistema de endonucleasas de referencia y un sistema de meganucleasa.

Los ejemplos de los sistemas CRISPR/Cas9 que se dirigen al VIH incluyen EBT101.

Terapia de células CAR-T

Una población de células efectoras inmunes diseñada para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR), en el que el CAR comprende un dominio de unión a antígeno del VIH. El antígeno contra el VIH incluye una proteína de envoltura del VIH o una porción de la misma, gp120 o una porción de la misma, un sitio de unión a CD4 en gp120, el sitio de unión inducido por CD4 en gp120, glicano N en gp120, la V2 de gp120, la región proximal de membrana en gp41. La célula efectora inmune es una célula T o una célula NK. En algunas realizaciones, la célula T es una célula T CD4 +, una célula T CD8 + o una combinación de las mismas.

Ejemplos del VIH CAR-T incluyen VC-CAR-T.

Terapia de células TCR-T

Las células TCR-T están diseñadas para dirigirse a los péptidos derivados del VIH presentes en la superficie de las células infectadas por virus.

Ciertas realizaciones de los métodos descritodescritos en el presente documento excluyen la administración de un potenciador farmacocinético. Por ejemplo, en ciertos métodos descritodescritos en el presente documento, al sujeto no se le administra un

potenciador farmacocinético, tal como cobicistat o ritonavir, durante el tratamiento con un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Así, en ciertas realizaciones, se proporciona un método para tratar o prevenir una infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que lo necesite, en el que el tratamiento no comprende la administración de un potenciador farmacocinético. En ciertas realizaciones, se proporciona un método para tratar o prevenir una infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día a un sujeto que lo necesite, en el que el tratamiento no comprende la administración de un potenciador farmacocinético.

La presente descripción también proporciona todos los intermedios P, S, A e I descritos en la sección de Ejemplos a continuación.

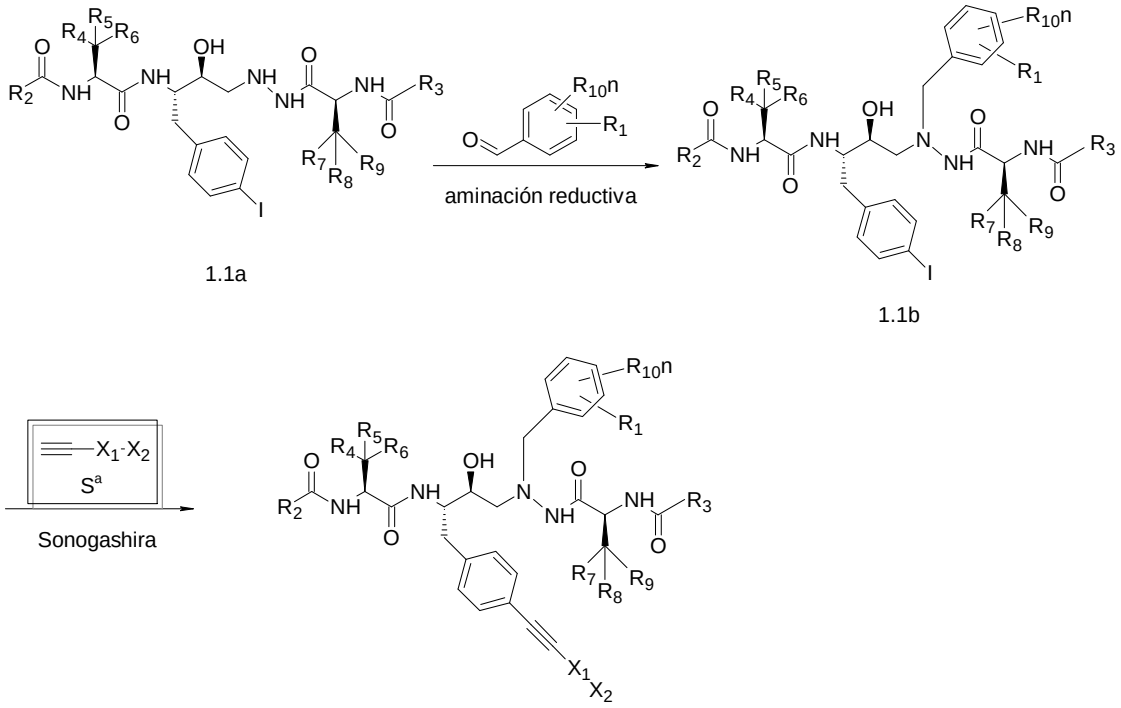
EJEMPLOS

Los métodos para preparar los nuevos compuestos descritos en este documento serán evidentes para los versados en la técnica, describiéndose procedimientos adecuados, por ejemplo, en los esquemas de reacción y ejemplos a continuación.

Las Secciones 1.1 - 1.8 proporcionan esquemas sintéticos a modo de ejemplo para ensamblar compuestos de Fórmula I. Las Secciones 2.1 – 2.4 Muestran la preparación de Intermediario I, Intermediario P, Intermediario S e Intermediario A, como se usa en el presente documento. La Sección 3 proporciona ejemplos de síntesis y compuestos. La sección 4 muestra actividad biológica.

1. Esquemas Generales

ESQUEMA 1.1

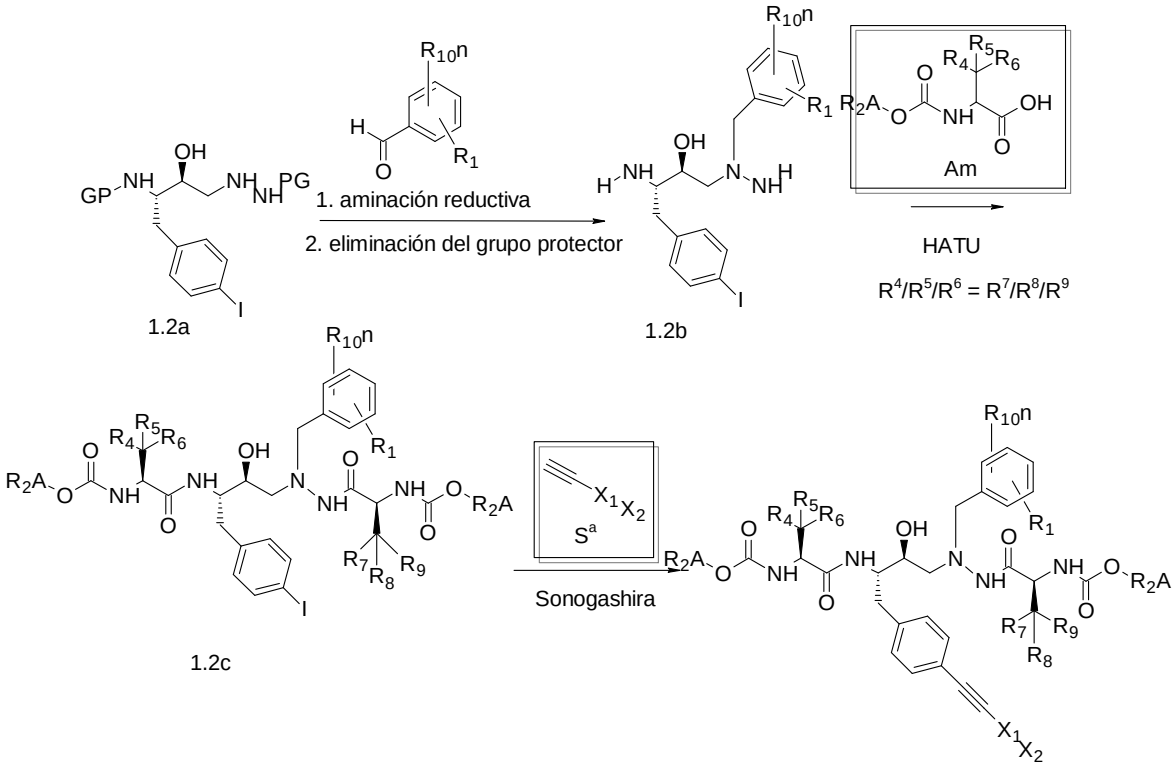


El Esquema 1,1 Muestra una síntesis general de un compuesto dentro del alcance de la Fórmula I que comienza con la aminación reductiva del compuesto 1.1a con un sustituyente benzaldehído (Intermediario P). La aminación reductiva puede conseguirse, por ejemplo, con un reactivo de cianoborohidruro tal como cianoborohidruro de sodio. Acoplamiento posterior catalizado por metal como acoplamientos Sonogashira o Suzuki. El acoplamiento de Sonogashira del compuesto 1.1b con un Intermediario alquinilo S^a da un compuesto de Fórmula I.

Los Ejemplos 1-130, 219 y 224-245 se prepararon mediante esta estrategia general (por aminación reductiva del Intermediario P apropiado con el péptido organohaluro Intermediario I correspondiente, seguido del acoplamiento de Sonogashira con el Intermediario S apropiado). El Ejemplo 1 proporciona condiciones de reacción

ejemplares y reactivos apropiados para preparar un compuesto de Fórmula I de acuerdo con Esquema 1.1.

ESQUEMA 1.2

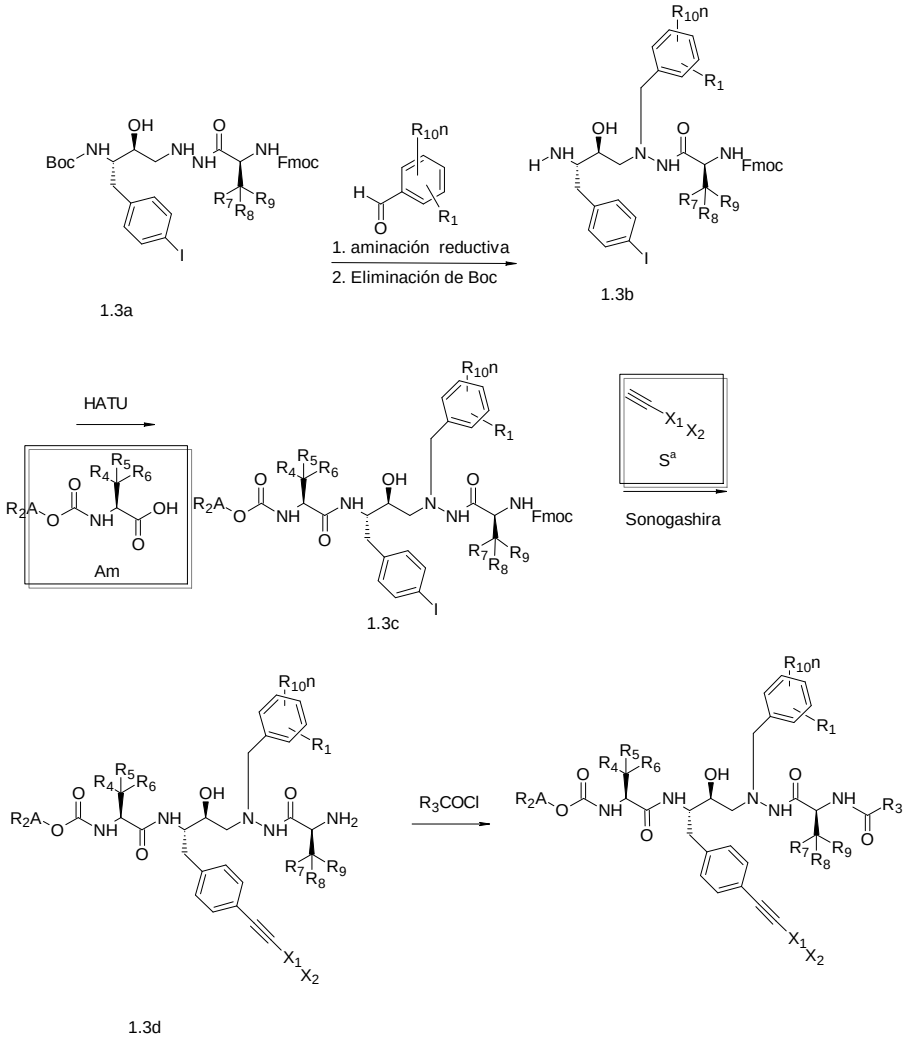


El Esquema 1,2 Muestra una síntesis general del compuesto dentro del alcance de la Fórmula I con aminación reductiva de un amino hidrazinil yodofenil butanol protegido, compuesto 1.2a. Los ejemplos de grupos protectores (PG) para el compuesto 1.2a incluyen el grupo protector de *t*-butilcarbonilo (BOC) y fluuorenilmetiloxicarbonilo (FMOC). La aminación reductiva del compuesto 1.2a con un Intermediario P con sustituyente benzaldehído da el compuesto 1.2b después de la eliminación de los grupos protectores. La aminación reductiva se puede lograr, a modo de ejemplo no limitante, con cianoborohidruro de sodio. El acoplamiento de HATU del compuesto 1.2b con un aminoácido Intermediario A^m da un compuesto 1.2c. El acoplamiento de Sonogashira del compuesto 1.2c con un alquino intermediario Sa proporciona un compuesto de Fórmula I.

Los ejemplos 133-180 y 220 se prepararon mediante esta estrategia general (aminación reductiva del apropiado P con un amino hidrazinil yodofenil butanol seguido de

acoplamiento de A^m con HATU, que a continuación es seguido por acoplamiento de Sonogashira con un alquinilo intermediario S^a). El Ejemplo 133 proporciona condiciones de reacción ejemplares y reactivos apropiados para preparar un compuesto de Fórmula I de acuerdo con Esquema 1.2.

ESQUEMA 1.3



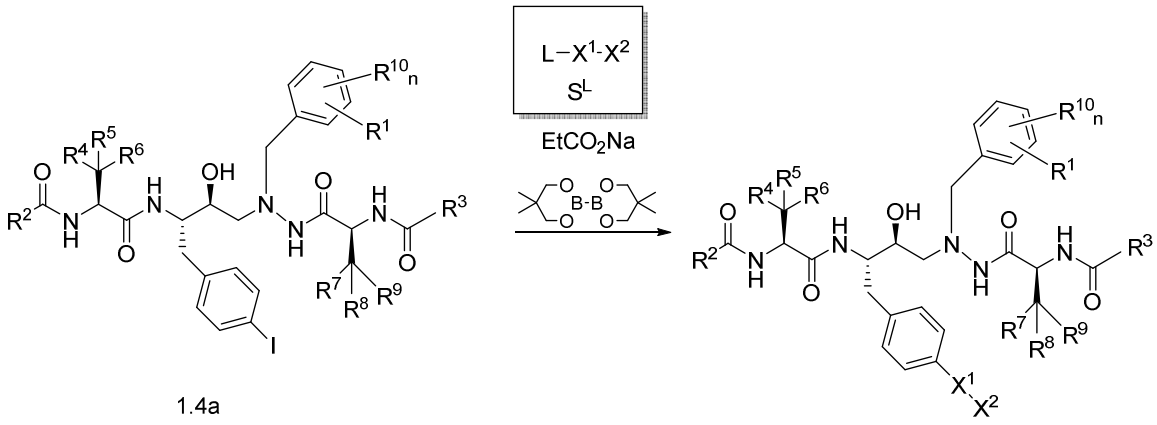
1.3a 1.3b 1.3c 1.3d

El Esquema 1,3 Muestra una síntesis general de un compuesto dentro del alcance de la Fórmula I que comienza con la aminación reductiva de un compuesto de organohaluro protegido 1.3a con un benzaldehído Intermediario P y la eliminación de Boc para dar el compuesto 1.3b. La aminación reductiva se puede lograr, a modo de ejemplo no limitante, con cianoborohidruro de sodio. La eliminación de Boc se puede realizar, a modo de ejemplos no limitante, con ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico. El

acoplamiento de HATU del compuesto 1.3b con el aminoácido Intermediario A^m da el péptido intermediario 1.3c. El acoplamiento de Sonogashira del intermediario péptido 1.3c y un alquinilo Intermediario S da el intermediario 1.3d. La reacción posterior del compuesto 1.3d con un cloruro de acilo proporciona un compuesto de Fórmula I.

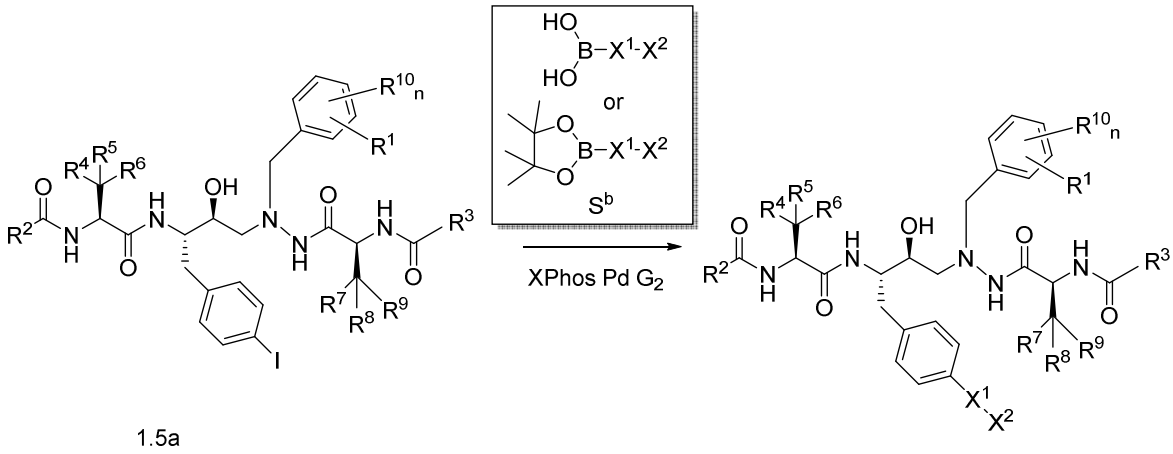
Los ejemplos 183-186 fueron preparados por esta estrategia general. El Ejemplo 183 proporciona condiciones de reacción ejemplares y reactivos apropiados para preparar un compuesto de la invención de acuerdo con Esquema 1.3.

ESQUEMA 1.4



X^1 se puede instalar directamente en el halofenilo como se ejemplifica en Esquema 1.4. En este ejemplo, un organohaluro Intermediario S^L (mostrado anteriormente donde L es yodo, bromo o cloro) se acopla con el compuesto 1.4a mediante reacción de Borilación-Suzuki. Los ejemplos 188-201 se prepararon usando la metodología mostrada en Esquema 1.4. Ejemplos de condiciones de reacción se encuentran en el Ejemplo 188.

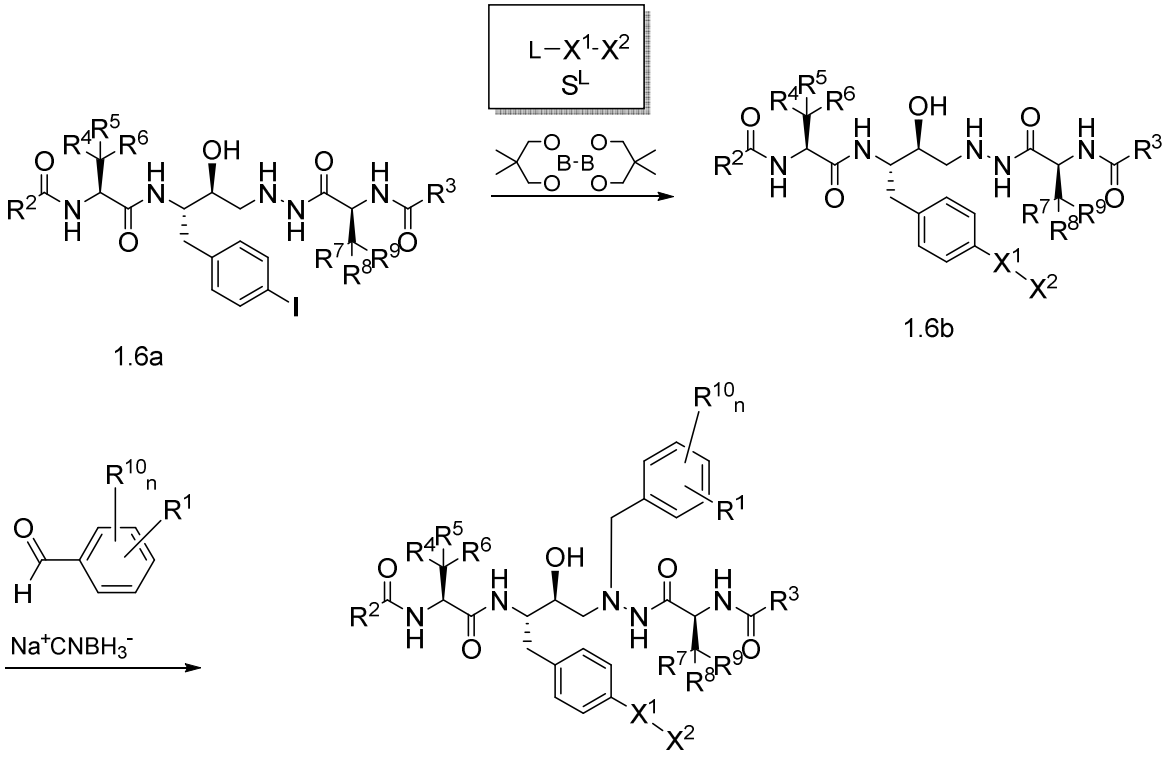
ESQUEMA 1.5



1.5a

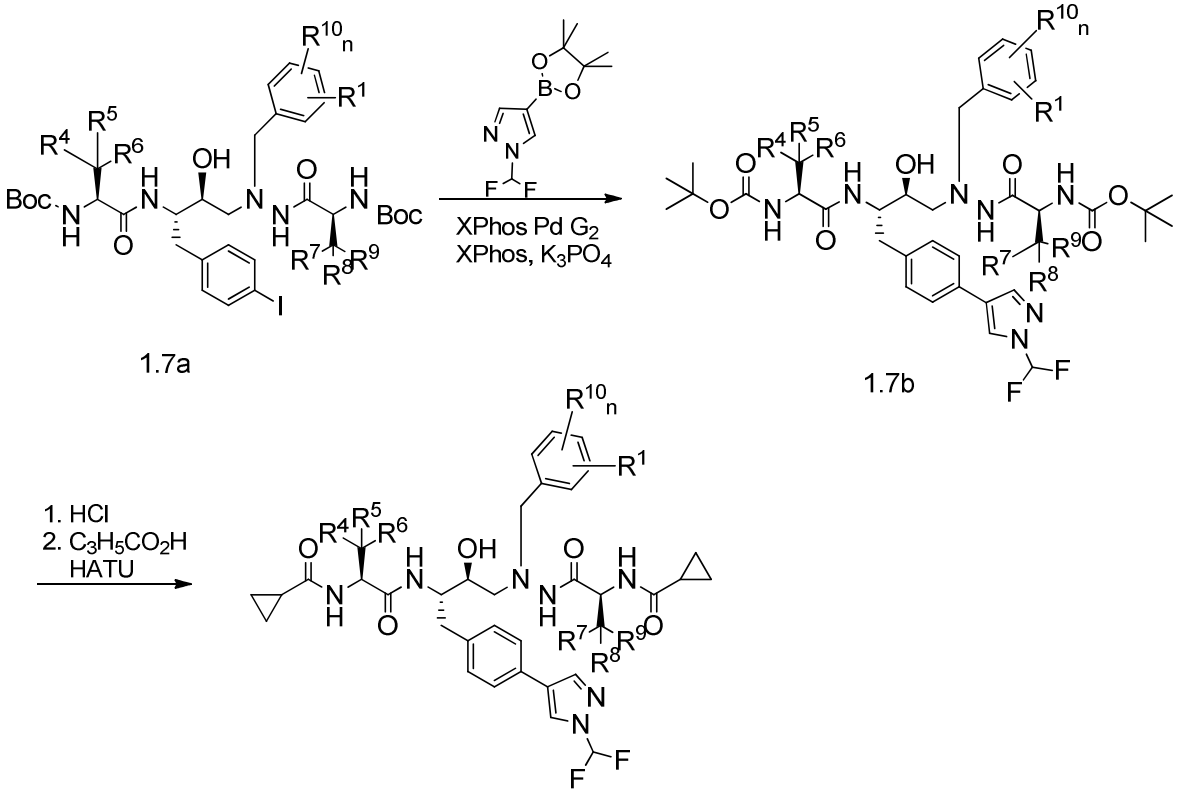
Alternativamente, X^1 puede instalarse mediante acoplamiento catalizado por metal de un ácido borónico o éster borónico (Intermediario S^b) con el compuesto 1.5a. La reacción se lleva a cabo con XPhos Pd G_2. Xphos también se conoce como XPhos es 2-Diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilbifenilo. Pd G_2 es cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenio)[2-(2′-amino-1,1′-bifenilo)]paladio(II). Los ejemplos 202-211 y 218 se prepararon de acuerdo con Esquema 1.5. El ejemplo 202 proporciona condiciones de reacción ejemplares para esta transformación.

ESQUEMA 1.6



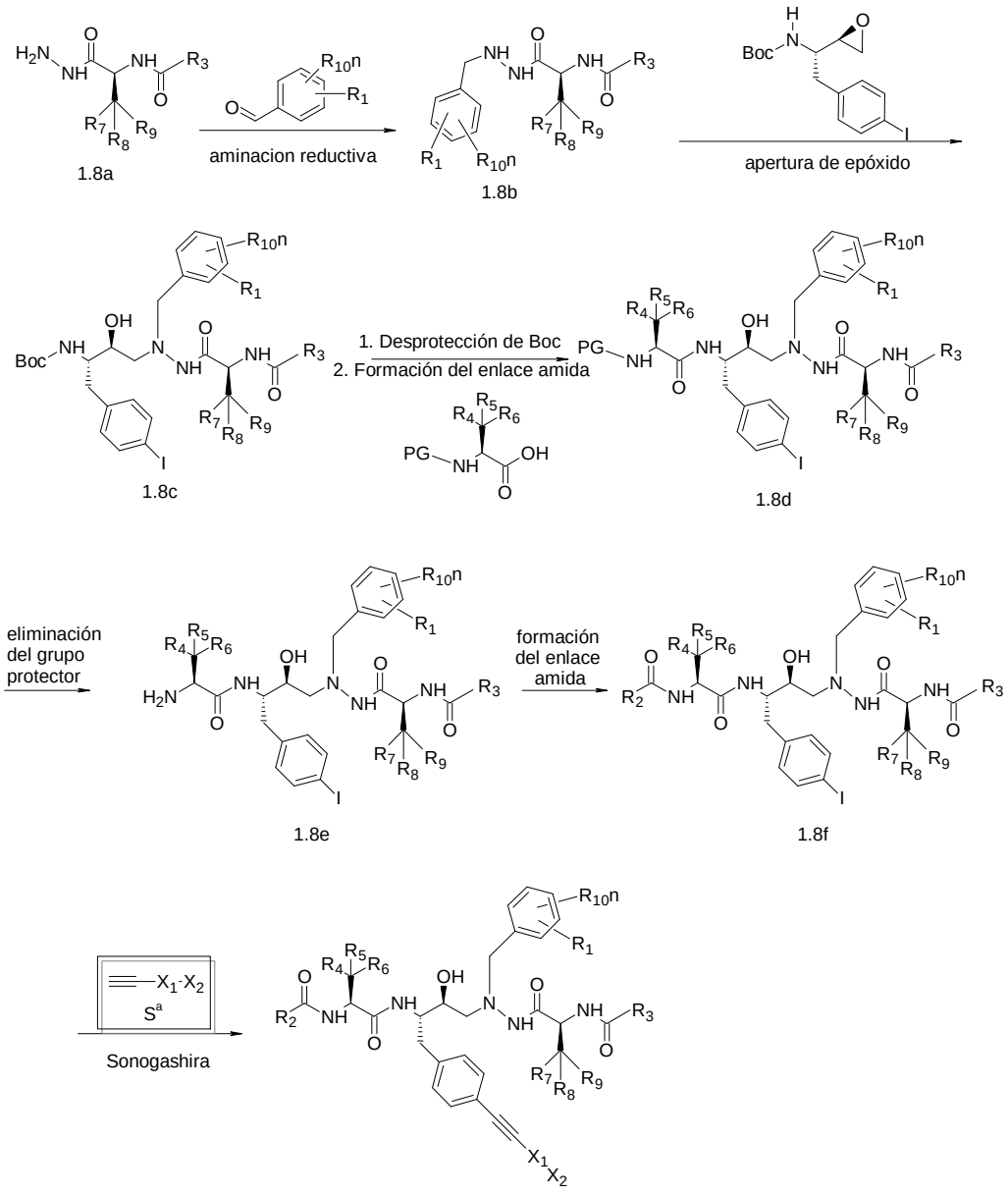
El ejemplo 212 se preparó de acuerdo con Esquema 1.6. El Ejemplo 212 proporciona condiciones de reacción ejemplares para transformaciones de acuerdo con Esquema 1.6.

ESQUEMA 1.7



El Esquema 1,7 Muestra un ejemplo de un acoplamiento cruzado de Suzuki, seguido de Boc-desprotección y formación de enlace amida. Pueden encontrarse ejemplos de condiciones de reacción en el Ejemplo 213. Los Ejemplos 214-217 muestran la instalación de diferentes grupos R^2 y R^3 usando la misma estrategia general y el cloruro de ácido apropiado.

ESQUEMA 1.8



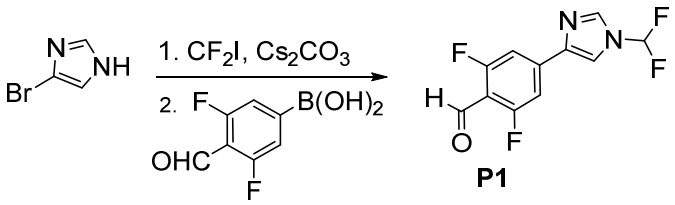
El esquema 1,8 Muestra una síntesis general de un compuesto dentro del alcance de la Fórmula I que comienza con aminación reductiva del compuesto 1.8a con un sustituyente benzaldehído (Intermediario P). La aminación reductiva del compuesto 1.8a con un sustituiyente benzaldehído Intermediario P da el compuesto 1.8b. La aminación reductiva se puede lograr, a modo de ejemplo no limitante, con cianoborohidruro de sodio. La siguiente apertura de epóxido del ((S)-2-(4-yodofenil)-1-((R)-oxiran-2-il)etil)carbamato de terc-butilo da el compuesto 1.8c. La posterior eliminación de Boc seguida de la formación subsiguiente de enlaces amida da el compuesto 1.8d. La

eliminación de Boc se puede realizar, a modo de ejemplo no limitante, con ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico. La formación del enlace amida se puede lograr, a modo de ejemplo no limitante, con un ácido carboxílico y un reactivo, tal como HATU. La posterior eliminación del grupo protector da el compuesto 1.8e. La posterior formación de enlace amida da el compuesto 1.8f. La formación del enlace amida se puede lograr, a modo de ejemplo no limitante, con un ácido carboxílico y un reactivo, tal como HATU. Posteriormente, se pueden formar acoplamientos catalizados por metal tales como los acoplamientos de Sonogashira o Suzuki. El acoplamiento de Sonogashira del compuesto 1.8d con un alquinilo Intermediario S^a da un compuesto de Fórmula I.

Los ejemplos 221-223 se prepararon por esta estrategia general.

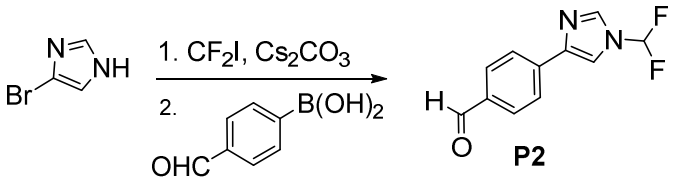
2. Síntesis de los Intermediarios

2.1 SÍNTESIS DE LOS INTERMEDIARIOS P

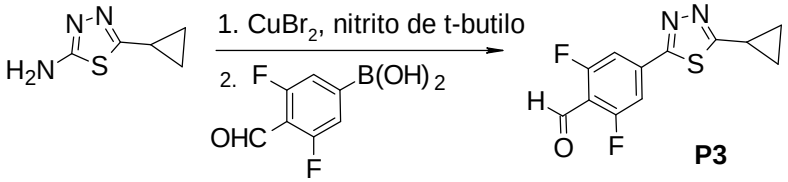


4-(1-(difluorometil)-1H-imidazol-4-il)-2,6-difluorobenzaldehído (P1). Se calentó una suspensión de 4-bromo-1H-imidazol (1 g, 6,8 mmol) carbonato de cesio (44430 mg, 136,36 mmol), y difluoroyodometano (10% en peso en THF, 20 ml, 10,62 mmol) en un recipiente sellado de 75 mL a 50ºC durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se filtró a través de Celita. La torta de filtrado se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró cuidadosamente. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (17% a 47% de EtOAc/Hex) para dar 1,3 g de una mezcla de regioisómeros. Esta mezcla se combinó con ácido 3,5-Difluoro-4-formilfenilborónico (1,6 g, 8,58 mmol), XPhos Pd G2 (0,4 g, 0,26 mmol), 2-(Diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0,12 g, 0,26 mmol), fosfato de potasio tribásico (2 M, 3,3 ml) en dioxano (11 ml) y se desgasificó

durante 10 min con argón, luego se calentó a 100 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera 2x, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice (23% a 92% de EtOAc/Hex) para dar el isómero deseado. **P1.** EM (ESI) m/z 259,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,32 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,48 – 7,36 (m, 2H), 7,16 (t, J = 60,8 Hz, 1H).

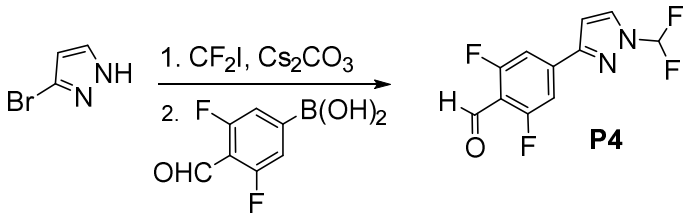


4-(1-(difluorometil)-1H-imidazol-4-il)benzaldehído (P2). El compuesto del título **P2** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del intermediario **P1** pero en cambio utilizando ácido (4-formilfenil)borónico. EM (ESI) m/z 223,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,02 (s, 1H), 8,01 – 7,89 (m, 5H), 7,62 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 60,9 Hz, 1H).



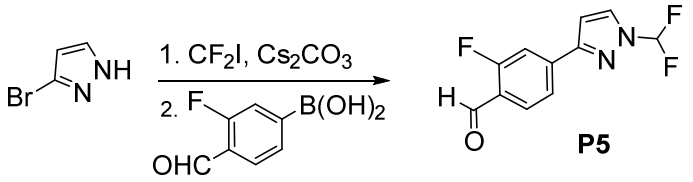
4-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,6-difluorobenzaldehído (P3). A una solución heterogénea de bromuro Cúprico (3,8 g, 17 mmol) y nitrito de terc-Butilo (2,53 ml, 21,25 mmol) en MeCN (78 mL)) en un matraz de 3 bocas cargado con una barra de agitación, se agregó por la entrada del brazo lateral, bajo argón, 5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (2 g, 14,16 mmol) lentamente debido a reacción exotérmica, y se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con 78 ml de NH4Cl saturado (acuoso) y se extrajo con dietil éter y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice (10% a 50% de EtOAc/Hex). El producto (0,28 g, 1,34 mmol) se combinó con ácido 3,5-Difluoro-4-formilfenilborónico (0,5 g, 2,69

mmol), XPhos Pd G2 (0,15 g, 0,09 mmol), 2-(Diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (45,06 mg, 0,09 mmol), fosfato de potasio tribásico (2 M, 1,34 ml) en dioxano (4,9 ml) y se desgasificó durante 10 minutos con argón, luego se calentó a 100 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera 2x, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice (21% a 100% de EtOAc/Hex) para dar el isómero deseado **P3**. EM (ESI) m/z 267,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,37 (s, 1H), 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,30 (d, J = 0,7 Hz, 0H), 2,47 (dt, J = 8,1, 3,7 Hz, 1H), 1,55 (s, 5H), 1,33 (dd, J = 8,3, 4,1 Hz, 2H), 1,26 (d, J = 4,4 Hz, 5H), 0,92 - 0,79 (m, 2H).

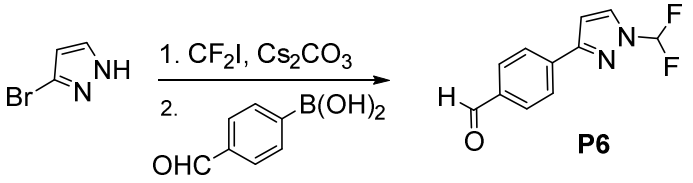


Síntesis del 4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2, 6-difluorobenzaldehído (P4) En recipiente a presión de 150 mL, se calentó una suspensión de 3-bromo-1H-pirazol (8 g, 54,43 mmol) carbonato de cesio (53,2 g, 163,29 mmol), y difluoroyodometano (10% en peso en THF, 200 ml, 106,23 mmol) a 45ºC durante a la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se filtró a través de Celita. La torta de filtrado se lavó con Et_2O (3 x 150 ml). El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró cuidadosamente (baño a 20ºC, vacío de 100 mb) para dar ~ 7 g a una relación de 1,5:1 de regioisómeros y disolvente aún presente. Este material crudo se combinó con ácido 3,5-Difluoro-4-formilfenilborónico (12,65 g, 68,03 mmol), acetato de Paladio (0,31 g, 1,381 mmol), butildi-1-adamantilfosfina (1,171 g, 3,265 mmol) y carbonato de potasio (22,80 g, 164,96 mmol) en dioxano (150 mL) y agua (50 mL) la mezcla se desgasificó durante 10 minutos con argón y luego se calentó a 100 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera 2x, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice (5% a 15% de EtOAc/Hex). Las fracciones mezcladas se recristalizaron (Hex/EtOAc 5:1) producto puro combinado proporcionado

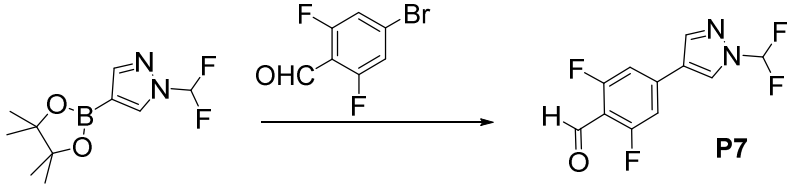
P4. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,35 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 60,5 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,8 Hz, 1H).



Síntesis del 4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2-fluorobenzaldehído (P5). El compuesto del título **P5** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del intermediario **P4** pero en cambio utilizando ácido (3-fluoro-4-formilfenil)borónico. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10,41 (s, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,0, 7,1 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,50 – 7,34 (m, 2H), 6,55 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H).

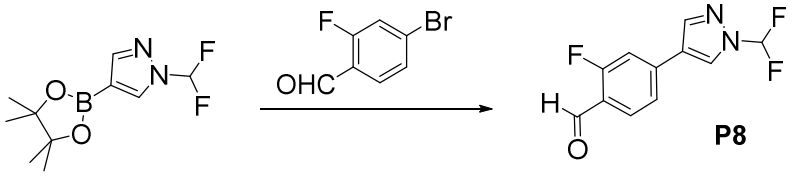


Síntesis del 4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)benzaldehído (P6). El compuesto del título **P6** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del intermediario **P4** pero en cambio utilizando ácido (4-formilfenil)borónico. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10,05 (s, 1H), 8,03 – 7,93 (m, 4H), 7,90 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H).

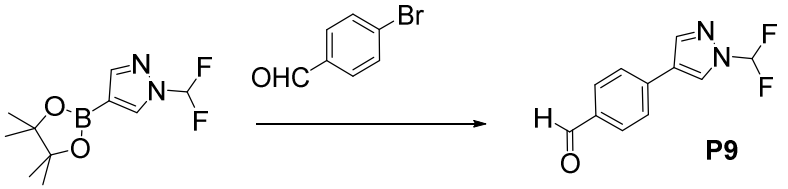


Síntesis del 4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobenzaldehído (P7). Se desgasificó una suspensión de 1-Difluorometil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,47 g, 6,03 mmol), 4-bromo-2,6-difluorobenzaldehído (1,1 g, 4,98 mmol), acetato de paladio (0,03 g, 0,12 mmol), butildi-1-adamantilfosfina (0,11 g, 0,3 mmol), y carbonato de potasio (2,06 g, 14,93 mmol) en agua (7 ml) y 1,4-dioxano (22 ml) en un tubo durante 10 min con argón, luego el tubo se selló y se calentó a 100 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera 2x, luego se

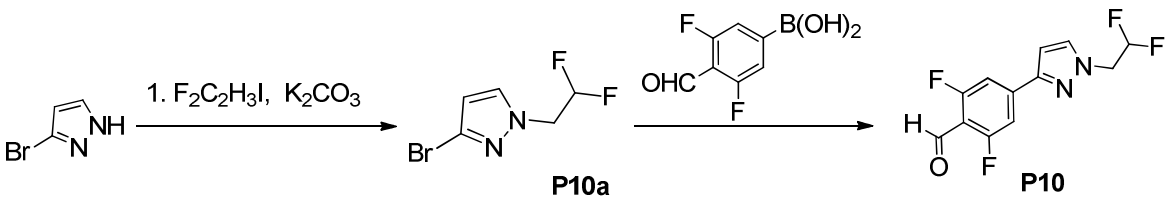
secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice (10% a 25% de EtOAc/Hex) para proporcionar **P7**. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,32 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,23 (t, J = 60,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 9,5 Hz, 2H).



Síntesis del 4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluorobenzaldehído (P8). El compuesto del título **P8** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del intermediario **P7** pero en cambio utilizando 4-bromo-2-fluorobenzaldehído. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10,35 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,98 (q, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 8,1, 7,3 Hz, 1H), 7,42 (ddd, *J* = 8,1, 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 11,3, 1,6 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H).



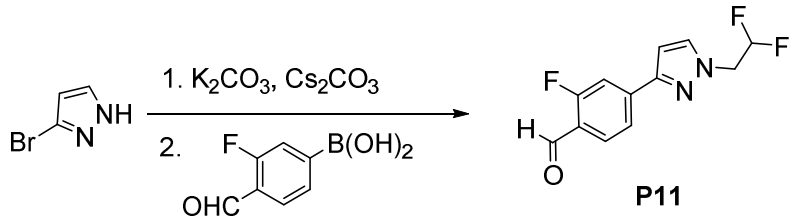
Síntesis del 4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)benzaldehído (P9). El compuesto del título **P9** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del intermediario **P7** pero en cambio utilizando 4-bromobenzaldehído. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10,02 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,96 – 7,90 (m, 2H), 7,71 – 7,66 (m, 2H), 7,24 (t, *J* = 0,14 Hz, 1H).



Síntesis del 3-bromo-1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol (P10a) A una solución de 3-bromo-1H-pirazol (6 g, 42,86 mmol) y carbonato de potasio (20,73 g, 150,03 mmol) en

DMF (20 mL) a 35 ºC, se adicionó una solución de 1,1-difluoro-2-yodoetano (24,68 g, 128,59 mmol) gota a gota a través de un embudo de adición. La reacción se agitó durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter/hexanos y se lavó con solución salina y NH_4Cl. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice (7% a 25% de EtOAc/Hex) para proporcionar **P10a** (5,4 g 63,6%). EM (ESI) m/z 211,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,06 (tt, J = 55,4, 4,3 Hz, 1H), 4,41 (td, J = 13,3, 4,3 Hz, 2H).

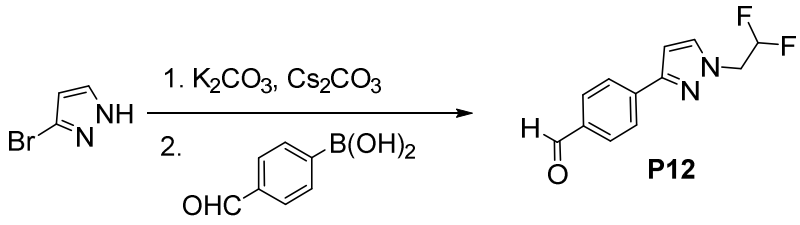
Síntesis del 4-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobenzaldehído (P10) **P10a** (4,31 g, 0,02 mol) se combinó con 3,5-Difluoro-4-formilfenilborónico ácido (4,96 g, 24,49 mmol), $PdCl_2(tBu_2PPh)_2$ (570 mg, 0,92 mmol), y fosfato de potasio tribásico monohidratado (1,0 M, 40,82 ml) en 2-metiltetrahidrofurano (20 mL) y agua (20 mL) la mezcla se desgasificó durante 10 minutos con argón, luego se calentó a 75ºC durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo en EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 M, luego salmuera, se concentraron por filtración a presión reducida, el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera 2x, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida, se recristalizó (EtOAc/hexanos 1:3) Los sólidos separados contenían una mezcla del isómero deseado y el ácido borónico sin reaccionar. Esta mezcla se purificó por cromatografía en columna de sílice (70% a 100% de DCM/Hex) para proporcionar **P10** (2,3 g, 41%) EM (ESI) m/z 273,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,34 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 6,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,15 (tt, J = 55,3, 4,3 Hz, 1H), 4,52 (td, J = 13,5, 4,3 Hz, 2H).



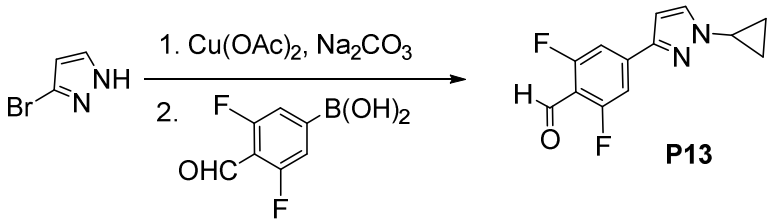
P11

Síntesis del 4-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-2-fluorobenzaldehído (P11). El compuesto del título **P11** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del intermediario **P10** pero en cambio utilizando ácido (3-fluoro-4-formilfenil)borónico.

^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,34 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,1, 7,2 Hz, 1H), 7,70 – 7,58 (m, 2H), 7,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,33 (dt, J = 8,0, 1,0 Hz, 0H), 7,26 (dd, J = 10,7, 1,5 Hz, 0H), 6,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 1,9 Hz, 0H), 6,15 (tt, J = 55,4, 4,3 Hz, 1H), 4,52 (td, J = 13,5, 4,3 Hz, 2H).



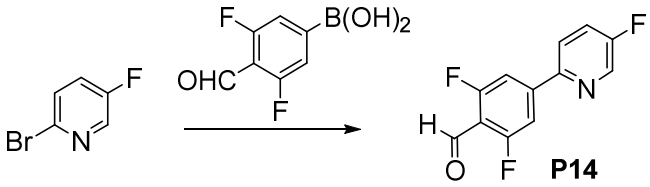
Síntesis del 4-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-3-il)benzaldehído (P12 El compuesto del título **P12** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **P10** pero en cambio utilizando ácido (4-formilfenil)borónico. EM (ESI) m/z 273,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,34 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 6,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,15 (tt, J = 55,3, 4,3 Hz, 1H), 4,52 (td, J = 13,5, 4,3 Hz, 2H).



Síntesis del 4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobenzaldehído (P13) Se desgasificó una suspensión de acetato de cobre(II) anhidro (3,7g, 20,41 mmol), y 2,2'-bipiridilo (3.2g, 20,41 mmol) en DCE (40 mL), se calentó a 50ºC, y se agitó durante 10 minutos, antes de la adicion a 3-bromo-1H- Pirazol (3 g, 20,41 mmol), ácido ciclopropilborónico (5,3 g, 20,41) y carbonato de sodio (4,8 g, 44,91 mmol) en DCE (60 mL). La reacción se agitó a 65ºC durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una frita de Celita y se enjuagó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se repartió entre EtOAc y solución de NH_4Cl, la capa orgánica se lavó con NH_4Cl, solución de Na_2CO_3, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se purificó por cromatografía en columna de sílice (10% a 35% de EtOAc/Hex) para proporcionar 3-bromo-1-ciclopropil-1H-pirazol.

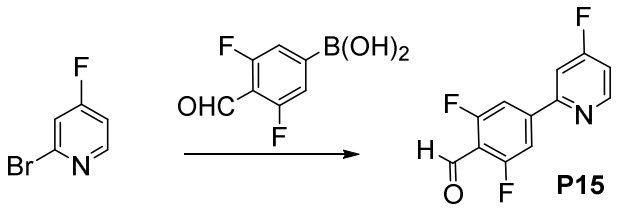
El 3-bromo-1-ciclopropil-1H-pirazol (1,5 g, 8,18 mmol) se combinó con ácido 3,5-Difluoro-4-formilfenilborónico (1,8 g, 9,8 Mmol), $PdCl_2(tBu_2PPh)_2$ (0,29 g, 0,41 mmol),

y fosfato de potasio tribásico monohidratado (4,71 g, 20,45 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (60 mL) y agua (60 mL) se desgasificó durante 10 minutos con argón, luego se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo en EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 M, luego con salmuera, se filtraron y se concentraron a presión reducida, el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera 2x, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. Esta mezcla se purificó por cromatografía en columna de sílice (50% a 100% de DCM/Hex-EtOAc/DCM al 10%) para proporcionar **P13** (1,2 g, 49%) EM (ESI) m/z 249,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,33 (s, 1H), 7,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 6,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,66 (tt, J = 7,4, 3,9 Hz, 1H), 1,26 - 1,15 (m, 2H), 1,09 (qd, J = 5,7, 2,4 Hz, 2H).



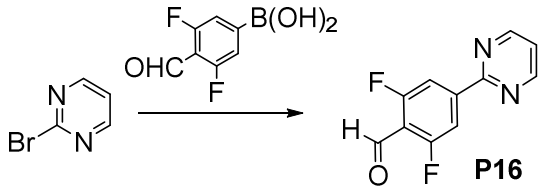
P14

Síntesis del 2,6-difluoro-4-(4-fluoropiridin-2-il)benzaldehído (P14). Se desgasificó una suspensión de 2-bromo-5-fluoropiridina (0,95 g, 5,39 mmol), ácido 3,5-Difluoro-4-formilfenilborónico (0,8 g, 4,3 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (302 mg, 0,43 mmol), y carbonato de potasio (1,49 g, 10,76 mmol) en una mezcla de DME (10 ml) y agua (5 ml) durante 10 min con argón, luego se calienta a 85 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera 2x, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice (10% a 20% de EtOAc/Hex) para proporcionar **P14** (122 mg, 12%). EM (ESI) m/z 238,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,38 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,78 (ddd, J = 8,8, 4,2, 0,6 Hz, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 2H), 7,55 (ddd, J = 8,8, 7,8, 2,9 Hz, 1H).

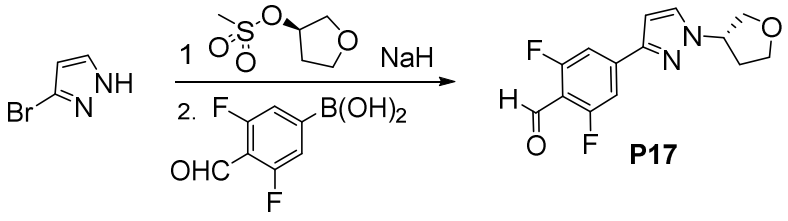


P15

Síntesis del 2,6-difluoro-4-(4-fluoropiridin-2-il)benzaldehído (P15). El compuesto del título **P15** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **P14** pero en cambio utilizando 2-bromo-4-fluoropiridina. EM (ESI) m/z 238,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,39 (s, 1H), 8,70 (dd, J = 8,6, 5,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,9 Hz, 3H), 7,48 (dd, J = 9,8, 2,3 Hz, 1H), 7,11 (ddd, J = 7,9, 5,5, 2,3 Hz, 1H).



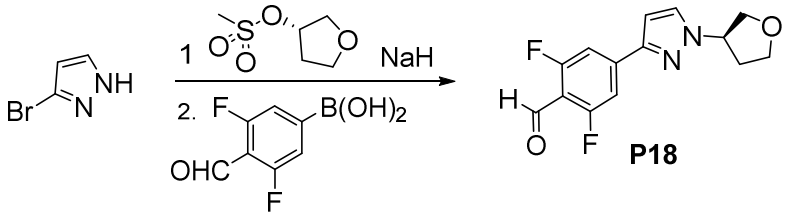
Síntesis del 2,6-difluoro-4-(pirimidin-2-il)benzaldehído (P16). Se desgasificaron 2-bromopirimidina (1g, 6,29 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (218,05 mg, 0,19 mmol) en 1,2-dimetoxietano (30 ml) durante 5 min, luego se adicionó agua (15 ml) seguido de ácido 3,5-difluoro-4-formilfenilborónico (1,4 g, 7,55 mmol) y bicarbonato de sodio (1,0 M en THF, 1,59 g, 18,87 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85ºC durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con solución sat. de $NaHCO_3$ y salmuera luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice (0% a 40% de EtOAc /Hex para proporcionar **P16**. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,42 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,16 – 8,03 (m, 2H), 7,32 (t, J = 4,8 Hz, 1H).



(S)-2,6-difluoro-4-(1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-3-il)benzaldehído (P17) se enfrió una solución de 3-bromo-1H-pirazol (583 mg, 3,97 mmol) en DMF (15 mL) en un baño de hielo y se adicionó hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite, 241 mg, 6,03

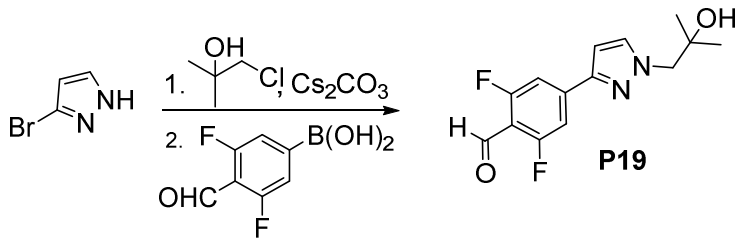
mmol). Después de agitar durante 1,5 h, se adicionó una solución de metanosulfonato de (R)-tetrahidrofuran-3-ilo (Referencia: PCT Int Appl 2013068458)

(998 mg, 6,01 mmol) en DMF (5mL) y la mezcla de reacción se calentó a 100ºC durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró al vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice (20% a 40% de EtOAc/Hex para proporcionar (S)-3-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol (0,17 g, 0,78 mmol), este material se combinó en un vial para microondas de 20 mL con ácido 3,5-Difluoro-4-formilfenilborónico (0,19 g, 1 mmol), acetato de paladio (6,5 Mg, 0,03 mmol), butildi-1-adamantilfosfina (21,4 Mg, 0,06 mmol), y carbonato de potasio (0,33 g, 2,4 Mmol) en una mezcla de agua (2 ml) y 1,4-dioxano (6 ml), la mezcla se desgasificó con argón durante 5 min. La reacción se calentó en el microondas a 100ºC durante 1,5 h, luego se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío, luego se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. Esta mezcla se purificó por cromatografía en columna de sílice (20% a 40% de EtOAc/hex) para proporcionar **P17**. EM (ESI) m/z 279,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,32 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,34 (m, 2H), 6,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,03 (ddt, J = 8,2, 5,8, 3,4 Hz, 1H), 4,31 – 4,03 (m, 4H), 3,98 (td, J = 8,6, 5,5 Hz, 1H), 2,51 (dtd, J = 13,4, 8,3, 7,1 Hz, 1H), 2,43 - 2,28 (m, 1H).

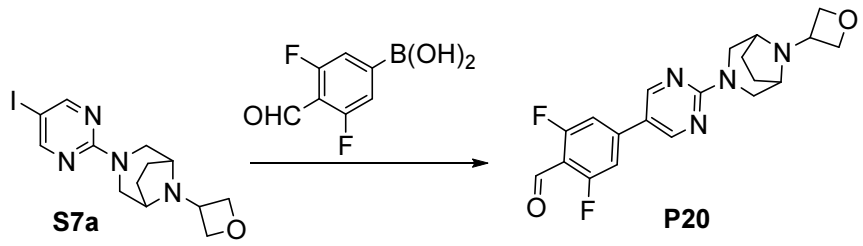


(R)-2,6-difluoro-4-(1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-3-il)benzaldehído (P18). El compuesto del título **P18** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **P17** pero en cambio utilizando metanosulfonato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo (Referencia: PCT Int Appl 2013068458). EM (ESI) m/z 279,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,34 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,50 - 7,33 (m, 2H), 6,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,04 (ddt, J = 9,0, 6,6, 3,5 Hz, 1H), 4,27 - 4,04

(m, 4H), 3,99 (td, J = 8,6, 5,5 Hz, 1H), 2,52 (dtd, J = 13,3, 8,2, 7,1 Hz, 1H), 2,38 (dddd, J = 13,3, 8,0, 5,5, 3,4 Hz, 1H).



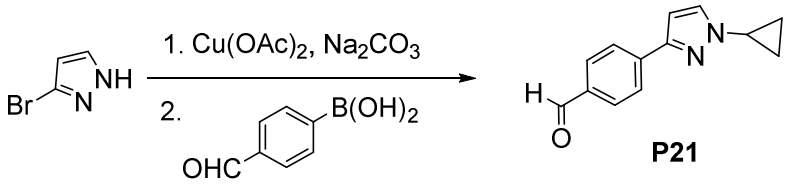
2,6-difluoro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il)benzaldehído (P19) El compuesto del título **P19** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **P4** pero en cambio utilizando 1-cloro-2-metilpropan-2-ol. EM (ESI) m/z 281,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10,33 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,47 – 7,35 (m, 2H), 6,64 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 1,22 (s, 7H).



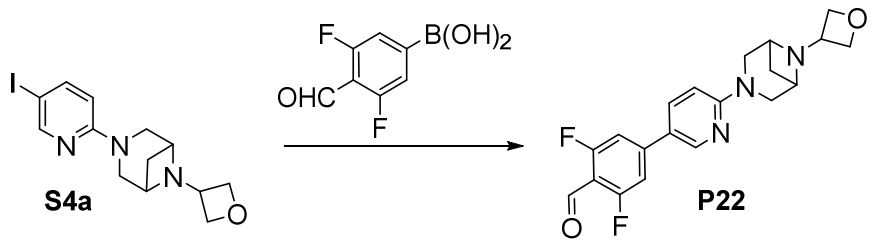
Síntesis del 2,6-difluoro-4-(2-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-5-il)benzaldehído (P20). Se desgasificó una suspensión de **S7a** (0,14 g, 3,7 Mol), ácido (3,5-difluoro-4-formilfenil)borónico (110,29 mg, 5,9 Mol), carbonato de potasio (0,15 g, 1 mmol), y

tetrakis(trifenilfosfina)paladio (20 mg, 0,19 mmol) en una mezcla de dioxano (15 ml) y agua (15 ml) durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 85 ºC durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con solución sat. de $NaHCO_3$ y salmuera luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice (0% a 40% de EtOAc/Hex para proporcionar **P20** (99 mg, 62%). EM (ESI) m/z 387,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,33 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,11 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,74 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,40 (d, J = 12,8 Hz,

1H), 3,69 (s, 1H), 3,33 - 3,02 (m, 3H), 1,86 (s, 1H), 1,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 1,55 (s, 2H).

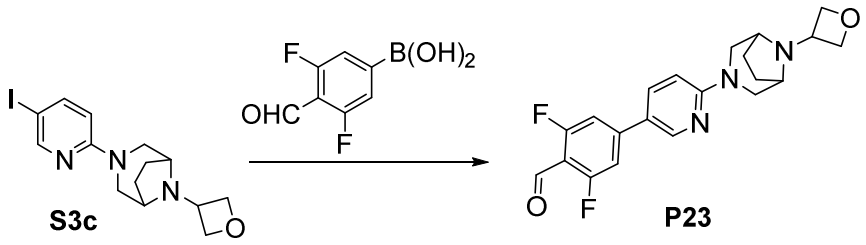


Síntesis del 4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)benzaldehído (P21). El compuesto del título **P21** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **P13** pero en cambio utilizando ácido (4-formilfenil)borónico. EM (ESI) m/z 213,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,01 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,92 - 7,86 (m, 2H), 7,50 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,66 (tt, J = 7,4, 3,8 Hz, 1H), 1,22 – 1,15 (m, 2H), 1,11 - 1,03 (m, 2H).

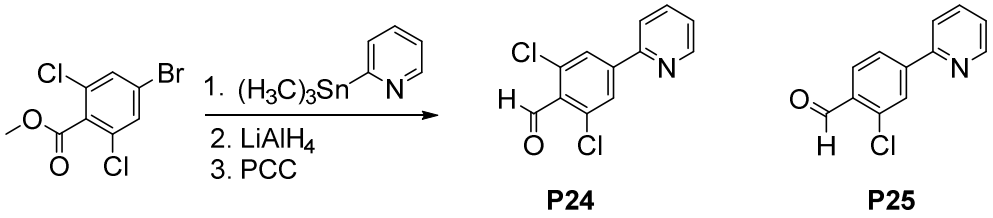


Síntesis del 2,6-difluoro-4-(6-(6-(oxetan-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)benzaldehído (P22) Se desgasificó una suspensión de **S4a** (0,53 g, 1 mmol), por ácido (3,5-difluoro-4-formilfenil)borónico (413,8 Mg, 2,0 Mmol), y carbonato de potasio (0,16 g, 4 mmol), y $Cl_2Pd(tBu_2PPh)_2$ (0,02 g, 0,37 mmol) en una mezcla de dioxano (15 ml) y agua (15 ml) durante 10 min.. La mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con solución sat. de $NaHCO_3$ y salmuera luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice (1% a 15% de (MeOH/ (E_3N al 1% en EtOAc) para proporcionar **P22** (470 mg, 85%). EM (ESI) m/z 372,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,34 (s, 1H), 8,52 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,71 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,50

(s, 2H), 3,87 (t, J = 6,2 Hz, 3H), 3,57 (s, 4H), 2,78 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 1,64 (d, J = 8,9 Hz, 1H).

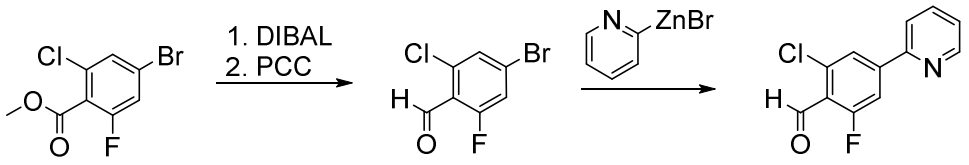


Síntesis del 2,6-difluoro-4-(6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)benzaldehído (P23) El compuesto del título **P23** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **P20** pero en cambio utilizando **S3c**. EM (ESI) m/z 386,1 $[M+H]^+$.



Síntesis del 2,6-dicloro-4-(piridin-2-il)benzaldehído (P24) y 2-cloro-4-(piridin-2-il)benzaldehído (P25). En un tubo sellado, se resuspendieron 4-bromo-2,6-diclorobenzoato de metilo (3,18 g, 11,2 Mmol) y 2-(trimetilestannil)piridina (1,94 ml, 11,2 Mmol) y tetrakis(trifenil fosfina)paladio (647,1 Mg, 0,56 mmol) en DMF (25 mL). La mezcla se desgasificó con argón durante 10 minutos, se calentó a 100ºC durante 18 horas, y luego a temperatura ambiente. Después de 48 h, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con KF (3 g en 50 ml de agua) y salmuera (3x) y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice (0% a 20% EtOAc/ hexanos) para proporcionar 2,6-dicloro-4-(piridin-2-il)benzoato de metilo (1,5 g, 47,5%). Este material se disolvió en THF (25 ml), se enfrió a 0ºC y luego se adicionó lentamente hidruro de litio y aluminio (0,4 g, 10,63 mmol), después de completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, luego se enfrió de nuevo a 0°C adicionando agua (500 uL) lentamente (evolución de gas vigoroso), seguido de NaOH (2

M, 500 uL) y luego agua (1500 uL). La suspensión se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, se adicionó Na_2SO_4, y luego la mezcla se filtró a través de Celita. El sólido se enjuagó con Et_2O (~200 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo (1,5 g, 5,9 Mmol) se combinó con clorocromato de piridinio (1,91 g, 8,85 mmol) y se adicionó Celita (700 mg, 7 mmol), DCM (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48ºC. marido. La reacción se filtró a través de una frita de Celita con un pequeño tapón de sílice, y se enjuagó varias veces con DCM/EtOAc, y luego el filtrado se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de sílicey para proporcionar **P24** (392 mg, 26,3%). EM (ESI) m/z 252,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,54 (s, 1H), 8,74 (ddd, J = 4,8, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,83 (ddd, J = 8,0, 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,77 (dt, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,36 (ddd, J = 7,4, 4,8, 1,2 Hz, 1H) y **P25** (195 mg, 15,2%). EM (ESI) m/z 218,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,52 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,74 (ddd, J = 4,8, 1,7, 1,0 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 1,6, 0,5 Hz, 1H), 8,07 - 7,95 (m, 2H), 7,91 - 7,75 (m, 2H), 7,39 - 7,29 (m, 1H).

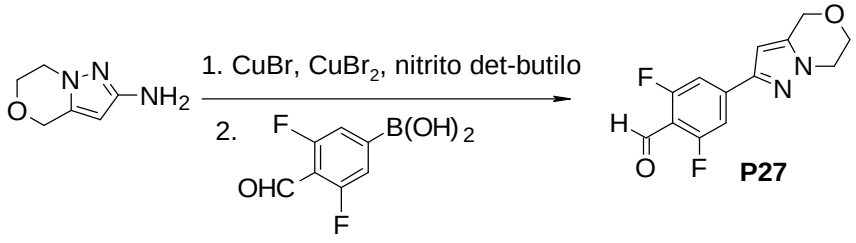


P26a **P26**

Síntesis 4-bromo-2,6-difluorobenzaldehído (P26a) A una solución de 4-bromo-2-cloro-6-fluorobenzoato de metilo (5,6 g, 20,94 mmol) en DCM (100 mL) a -78°C, se adicionó gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (1,0M en tolueno, 60 ml). Después de 4,5 h, la mezcla de reacción se inactivó con MeOH (2,4 ml), luego con NaOH (6,0 M, 2,4 ml) seguido de agua (5 ml). La reacción se agitó durante 1 h, y luego se adicionó Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío, el residuo (4,96 g, 20,71 mmol) se disolvió en DCM (100 ml) y se enfrió a 5 °C, luego se adicionó clorocromato de piridinio (6,27 g, 0,03 mol) y la mezcla se agitó durante la noche, permitiendo calentar lentamente a temperatura ambiente. Se adicionó gel de sílice (10 g), la mezcla se filtró a través de un tapón de 1,5 pulgadas de gel de sílice eluyendo con DCM/EtOAc 5:1 para dar **P26a**

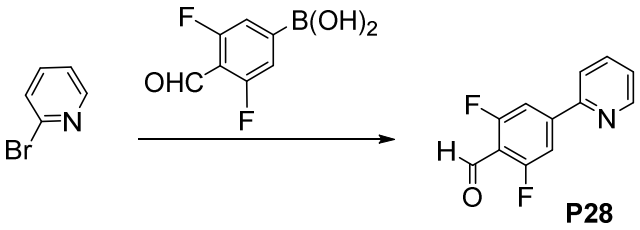
(4,67 g, 92%). ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,38 (s, 1H), 7,54 - 7,41 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 9,7, 1,8 Hz, 1H). ^{19}F RMN (377 MHz, Cloroformo-d) δ -113,31 (d, J = 9,7 Hz).

Síntesis del 2-cloro-6-fluoro-4-(piridin-2-il)benzaldehído (P26) A una solución de **P26a** (2,5 g, 10,53 mmol) y $Pd(tBu_2PPh)_2Cl_2$ (213 mg, 0,34 mmol) en metil tetrahidrofurano (7 mL) a temperatura ambiente, se adicionó bromuro de 2-piridilzinc (0,5M en THF, 28,43 ml) . La reacción se desgasificó con Ar durante 10 min, y luego se calentó a 60°C. Después de 3 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución saturada de NH_4Cl. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice (3% - 35% de EtOAc en 1:1 DCM/hexano) para proporcionar P26 (1,09 g, 41%) EM (ESI) m/z 236,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,49 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,74 (ddd, J = 4,8, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 7,96 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,8 Hz, 0H), 7,85 - 7,80 (m, 1H), 7,78 (q, J = 1,1 Hz, 1H), 7,77 - 7,74 (m, 1H), 7,36 (ddd, J = 7,4, 4,8, 1,2 Hz, 1H). ^{19}F RMN (377 MHz, Cloroformo-d) δ -114,35 (d, J = 11,6 Hz).



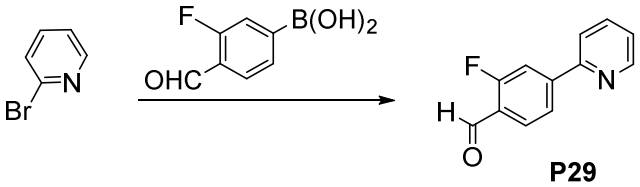
Síntesis del 4-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)-2,6-difluorobenzaldehído(P27). Se combinó 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina (1 g, 0,01 mol) en CH_3CN (5 mL) a 15°C con bromuro cuproso (1,24 g, 0,01 mol) y bromuro Cúprico (16,05 mg, 0,07 mmol), luego se adicionó nitrito de terc-Butilo (1,11 ml, 0,01 mol) muy lentamente y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla se inactivó con NH4Cl acuoso, se diluyó con DCM, las capas se dividieron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice (7%-40% de EtOAc/ hexanos), el producto (0,59 g, 2,91 mmol)

se combinó con ácido 3,5-Difluoro-4-formilfenilborónico (0,81 g, 4,36 mmol), $PdCl_2(tBu_2PPh)_2$ (0,08 g, 0,12 mmol), y fosfato de potasio tribásico monohidratado (1,67 g, 7,27 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (25 mL) y agua (60 mL) se degasificó durante 10 min con argón, luego se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, solución de ácido cítrico al 5% y salmuera. La capa orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en EtOAc/éter para proporcionar **P27** (486 mg, 63%) EM (ESI) m/z 265,1 $[M+H]^+$.



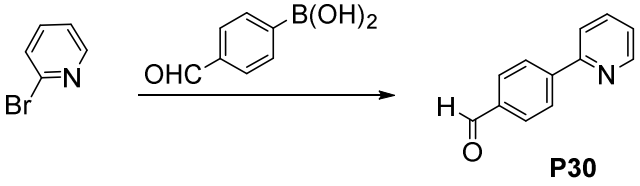
P28

Síntesis del 2,6-difluoro-4-(piridin-2-il)benzaldehído (P28). El compuesto del título **P28** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **P20** pero en cambio utilizando 2-bromopiridina. EM (ESI) m/z 202,2 $[M+H]^+$.



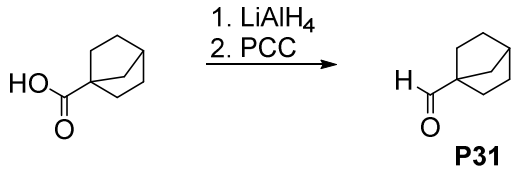
P29

Síntesis del 2,6-difluoro-4-(piridin-2-il)benzaldehído (P29). El compuesto del título **P29** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **P20** pero en cambio utilizando 2-bromopiridina y ácido (3-fluoro-4-formilfenil)borónico. EM (ESI) m/z 220,2 $[M+H]^+$.



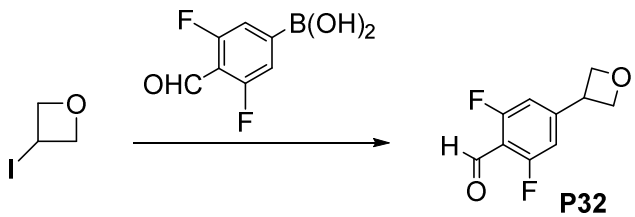
P30

Síntesis del 4-(piridin-2-il)benzaldehído (P30). El compuesto del título **P30** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **P20** pero en cambio utilizando 2-bromopiridina y ácido (4-formilfenil)borónico. EM (ESI) m/z 184,1 $[M+H]^+$.



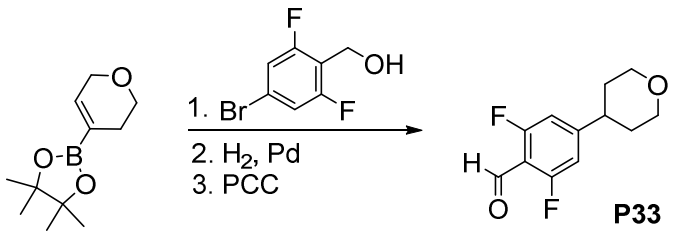
P31

Síntesis del biciclo[2.2.1]heptano-1-carbaldehído (P31) Se disolvió ácido Biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico (1000 mg, 0,01 mol) en metil tetrahidrofurano (3 mL), se enfrió a 0°C, luego se adicionó hidruro de litio aluminio (0,5 g, 14 mmol) lentamente, después de que se completó la adición, la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h, la mezcla se enfrió de nuevo a 0°C con agua adicionada (540 uL) lentamente (evolución de gas vigoroso), seguido de NaOH (2 M, 540 uL) luego agua (1500 uL). La suspensión se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se adicionó Na_2SO_4 y luego la mezcla se filtró a través de Celita. El sólido se enjuagó con DCM (~ 200 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo crudo (900 mg, 7,13 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) se enfrió en un baño de hielo y se combinó con clorocromato de piridinio (2,61 g, 12,12 mmol) y Celita (700 mg, 7 mmol), se permitió que la reacción se calentara lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 48 h. La reacción se filtró a través de una frita de Celita con un pequeño tapón de sílice, y se enjuagó varias veces con DCM, y luego el filtrado se concentró a presión reducida a 5°C para proporcionar **P31** (1,7 g, 95%). ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,85 (s, 1H), 2,41 (td, J = 4,2, 2,1 Hz, 1H), 2,04 - 1,27 (m, 10H).



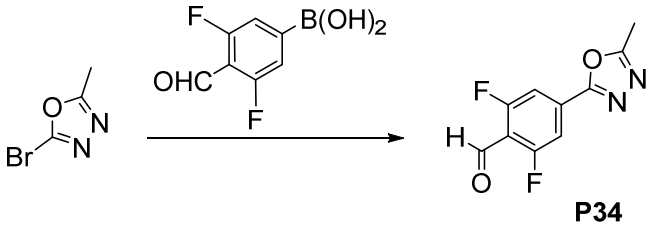
P32

Síntesis del 2,6-difluoro-4-(oxetan-3-il)benzaldehído (P32) En un tubo sellado, se combinaron 3-Yodo-oxetano (0,24 ml, 3 mmol), ácido (3,5-difluoro-4-formilfenil)borónico (250 mg, 1,34 mmol), 4,4'-Di-terc-butil-2,2'-dipiridilo (18,05 mg, 0,07 mmol) Ni(NO3)2 - 6H20 (19,55 mg, 0,07 mmol) y carbonato de potasio (557,51 mg, 4,03 mmol) en 1,4-Dioxano (5 ml). La mezcla se desgasificó con argón durante 10 minutos, se calentó a 80ºC durante 12 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente. Después de 48 h, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera (2x) y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice (10% a 30% de EtOAc/hexanos) para proporcionar P32 (49 mg, 18 %).1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,26 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 5,04 (dd, J = 8,2, 6,3 Hz, 2H), 4,62 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,14 (tt, J = 8,2, 6,2 Hz, 1H).



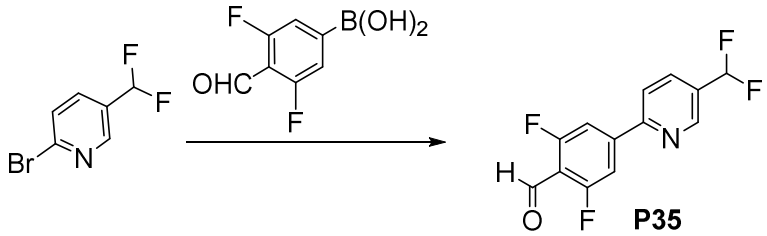
Síntesis del 2,6-difluoro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzaldehído (P33) Se combinarion el éster pinacol del ácido 3,6-Dihidro-2H-piran-4-borónico (414,48 mg, 1,97 mmol), alcohol 4-Bromo-2,6-difluorobencilo (0,4 g, 2 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (103,63 mg, 0,09 mmol), y carbonato de sodio (2M, 2,24 ml) en 1,4-dioxano (6 ml). La mezcla se desgasificó con argón durante 10 minutos, se calentó a 80ºC durante 12 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera (2x) y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice (20% a 50% de EtOAc/hexanos), el producto (405 mg, 1,79 mmol) se disolvió en EtOAc (8 ml), Paladio (10% en C, 38,1 Mg, 0,36 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 18 h. La mezcla se filtró a través de Celita, y se enjuagó varias veces con EtOAc, el filtrado se concentró a presión reducida.
El residuo crudo (450 mg, 1,97 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y se combinó con clorocromato de piridinio (637,49 mg, 2,96 mmol), la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La reacción se filtró luego a través de Celita y se enjuagó varias

veces con DCM, el filtrado se concentró a presión reducida. para proporcionar **P33**. 1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,28 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 4,08 (dt, J = 11,5, 3,2 Hz, 2H), 3,60 – 3,33 (m, 2H), 2,90 – 2,71 (m, 1H), 1,83 – 1,70 (m, 4H).



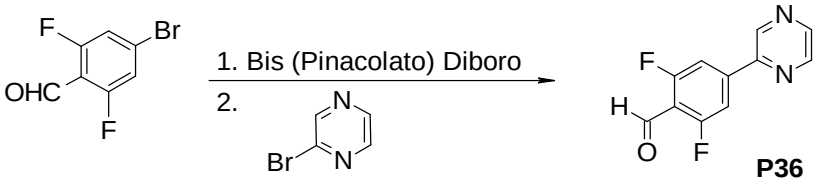
P34

Síntesis del 2,6-difluoro-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzaldehído (P34). El compuesto del título **P34** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **P1** pero en cambio utilizando 2-bromo-5-metil-1,3,4-oxadiazol. EM (ESI) m/z 225,1[M+H] $^{+}$.



P35

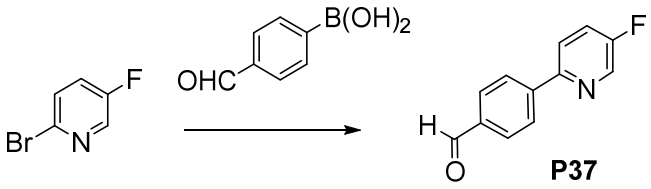
Síntesis del 4-(5-(difluorometil) piridin-2-il)-2, 6-difluorobenzaldehído (P35). El compuesto del título **P35** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **P1** pero en cambio utilizando 2-bromo-5-(difluorometil)piridina. EM (ESI) m/z 270,1[M+H] $^{+}$.



P36

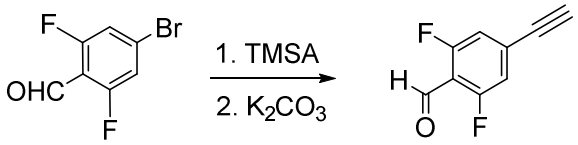
Síntesis del 2,6-difluoro-4-(pirazin-2-il)benzaldehído (P36). Se calentó una mezcla de 4-bromo-2,6-difluorobenzaldehído (2 g, 9,05 mmol), bis (pinacolato) diboro (3,22 g, 12,67 mmol), dicloro 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) diclorometano (739,04 mg, 0,9 Mmol) y acetato de potasio (1776,34 mg, 18,1 Mmol) en 1, 4-dioxano (18 mL) a

90°C durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se adicionaron 2-bromopirazina (1,64 ml, 18,1 Mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,05g, 0,9 Mmol) y carbonato de potasio (2 M, 11,31 ml). La mezcla se desgasificó extrayendo de vacío y rellenando de nuevo con Ar (3x), luego la reacción se calentó a 90ºC durante 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución saturada de salmuera. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice (0% - 100% de EtOAc /DCM/) para proporcionar **P36** EM (ESI) m/z 221,1 $[M+H]^+$.



P37

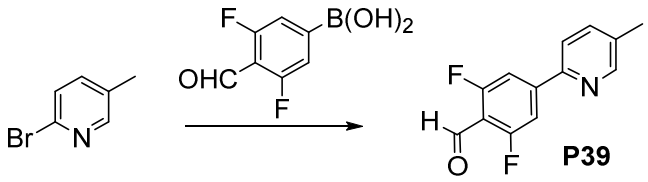
Síntesis del 4-(5-fluoropiridin-2-il)benzaldehído (P37). El compuesto del título **P37** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **P14** pero en cambio utilizando ácido (4-formilfenil)borónico. EM (ESI) m/z 202,14 [M+H] +.



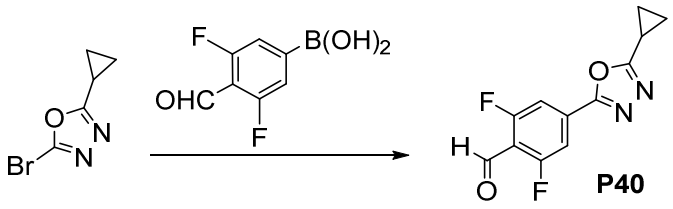
P38

Síntesis del 4-etinil-2,6-difluorobenzaldehído (P38). Se desgasificó una solución de Reactivo 2 4-bromo-2,6-difluorobenzaldehído (6 g, 27,15 mmol), CuI (517,06 mg, 2,71 mmol) $PdCl_2(tBu_2PPh)_2$ (955,53 mg, 1,36 mmol) trimetilsililacetileno (7,67 ml, 54,3 mmol) en una mezcla 3:1 de CH_3CN (50 mL)/ Et_3N (10 mL) con Argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 70ºC durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de sílice, el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de sílice (1% - 15% de EtOAc/Hex). El producto se disolvió en MeOH (5 ml) y carbonato de potasio (1876,01 mg, 13,57 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, la reacción se concentró a sequedad, luego se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. El extracto orgánico se secó sobre

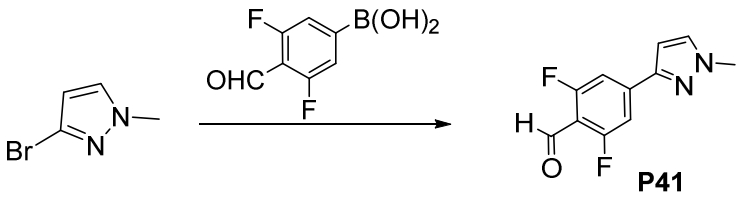
Na_2SO_4 para dar **p38** (2,99 g, 66%). ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,30 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 0,26 (s, 9H).



Síntesis del 2,6-difluoro-4-(5-metilpiridin-2-il)benzaldehído (P39). El compuesto del título **P39** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **P16** pero en cambio utilizando 2-bromo-5-metilpiridina.

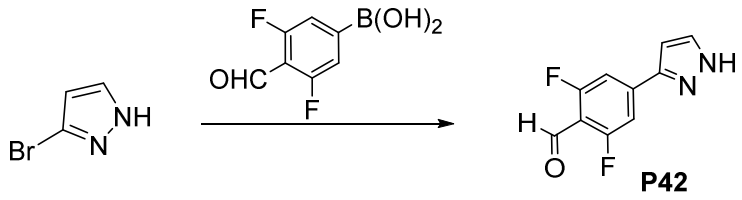


Síntesis del 4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,6-difluorobenzaldehído (P40). El compuesto del título **P40** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **P1** pero en cambio utilizando 2-bromo-5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol. EM (ESI) m/z 251,1 $[M+H]^+$.

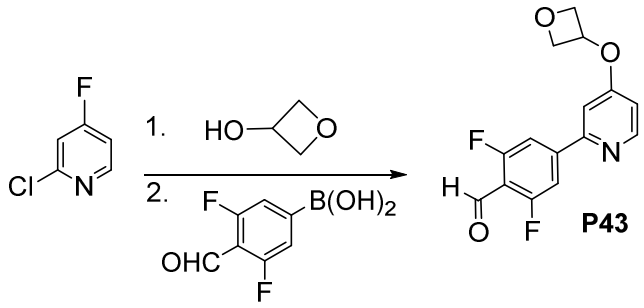


Síntesis del 2,6-difluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzaldehído (P41) Se desgasificó una solución de 3-bromo-1-metil-1H-pirazol (0,14 g, 3,7 Mol), ácido (3,5-difluoro-4-formilfenil)borónico (9,19 g, 49,43 mmol), carbonato de sodio (8,72 g, 82,27 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,9 g, 1,64 mmol) en una mezcla de 1,2-Dimetoxietano (84 ml) y agua (36 ml) durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó en vacío, luego se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en

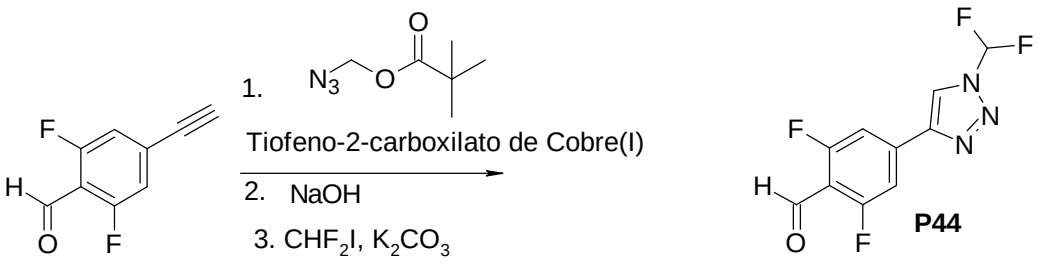
columna de sílice (20% a 40% de EtOAc /Hex para proporcionar **P41**. EM (ESI) m/z 223,3 $[M+H]^+$.



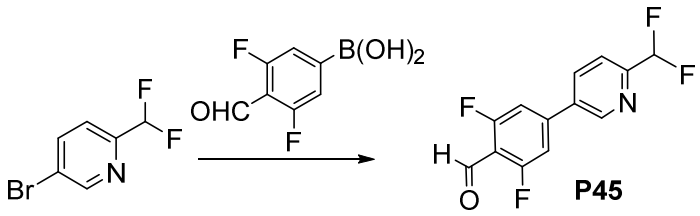
Síntesis del 2,6-difluoro-4-(1H-pirazol-3-il)benzaldehído (P42). El compuesto del título **P42** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **P1** pero en cambio utilizando 3-bromo-1H-pirazol. EM (ESI) m/z 209,1$[M+H]^+$.



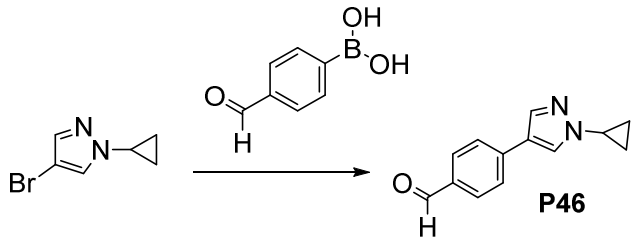
Síntesis del 2,6-difluoro-4-(4-(oxetan-3-iloxi)piridin-2-il)benzaldehído (P43). A una suspensión de NaH (60%, 310,79 mg, 7,77 mmol) en THF (11 mL) se adicionó oxetan-3-ol (0,42 ml, 6,66 mmol) gota a gota, la mezcla se agitó durante 30 minutos seguido de la adición de 2-cloro-4-fluoropiridina (0,5 ml, 5,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice (30% a 60% de EtOAc/Hex). El producto (849 mg, 4,57 mmol) se combinó con ácido (3,5-difluoro-4-formilfenil)borónico (10205,2 Mg, 5,49 mmol) carbonato de potasio (2M, 5,49 ml) y Pd (dppf) Cl2 (279,29 mg, 0,46 mmol) en DME (23 ml), la mezcla se desgasificó sacando el vacío y rellenando de nuevo con Ar (5x) calentado a reflujo durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice (30% a 60% de EtOAc /Hex) para proporcionar P43 (1,22 g, 80%). EM (ESI) m/z 292,1 $[M+H]^+$.



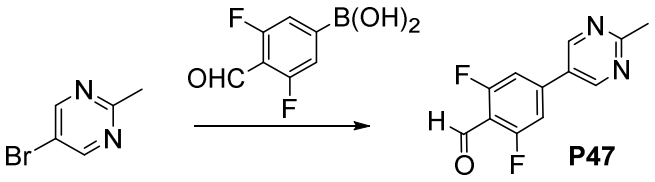
Síntesis del 4-(1-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2,6-difluorobenzaldehído (P44). Se disolvió 4-etinil-2,6-difluorobenzaldehído (1,5 g, 9,0 Mmol) en THF (10 mL). Se adicionó tiofeno-2-carboxilato de Cobre(I) (115,71 mg, 0,9 Mmol) seguido de pivalato de azidometilo (2,1 ml, 13,5 Mmol) por 5 minutos. Después de 15 minutos, se observó la conversión completa mediante análisis LCEM. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso, y el producto intermediario se extrajo en acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla cruda se suspendió en 40 ml de MeOH:EtOH 1:1, y se adicionó una solución acuosa de NaOH (2 M, 9,9 ml, 19,9 Mmol). Después de 30 minutos, se adicionó $NaHCO_3$ acuoso y el producto intermediario se extrajo en acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se transfirió usando THF (20 ml) a un recipiente a presión de 500 ml que contenía carbonato de potasio (4,4 g, 32 mmol) y una barra de agitación magnética. Se adicionó una solución de difluoroyodometano (10% en THF, 68 ml, 36 mmol) y el recipiente se selló. La mezcla se agitó durante la noche a 50 ºC durante la noche. La mezcla cruda se filtró, se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna flash (0 → 25% EtOAc en hexanos:DCM1:1). El regioisómero deseado fue mayor y se aisló en las fracciones intermedias. 1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,36 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (t, J = 58,8 Hz, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 2H). 19F RMN (377 MHz, Cloroformo-d) δ -95,78 (d, J = 58,9 Hz), -113,68 (d, J = 9,2 Hz).



Síntesis del 4-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-2,6-difluorobenzaldehído (P45). El compuesto del título **P45** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **P16** pero en cambio utilizando 5-bromo-2-(difluorometil)piridina. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,40 (s, 1H), 8,94 – 8,79 (m, 1H), 8,04 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 6,70 (t, J = 55,2 Hz, 1H). ^{19}F RMN (377 MHz, Cloroformo-d) δ -113,37 (d, J = 9,3 Hz), -116,56 (d, J = 55,5 Hz).

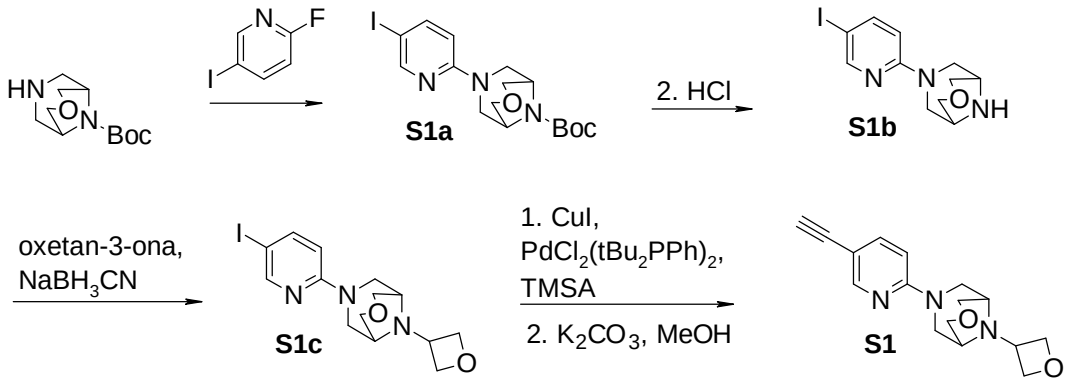


Síntesis del 4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)benzaldehído (P46). El compuesto del título **P46** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **P7** pero en cambio utilizando ácido (4-formilfenil)borónico y 4-bromo-1-ciclopropil-1H-pirazol. EM (ESI) m/z 213,2 $[M+H]^{+}$.



Síntesis del 2,6-difluoro-4-(2-metilpirimidin-5-il)benzaldehído (P47). El compuesto del título **P47** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **P16** pero en cambio utilizando 5-bromo-2-metilpirimidina. EM (ESI) m/z 235,2 $[M+H]^{+}$. 1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,38 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 8,86 (s, 2H), 7,30 – 7,14 (m, 3H), 2,82 (s, 3H).

2.2 SÍNTESIS DE LOS INTERMEDIARIOS S



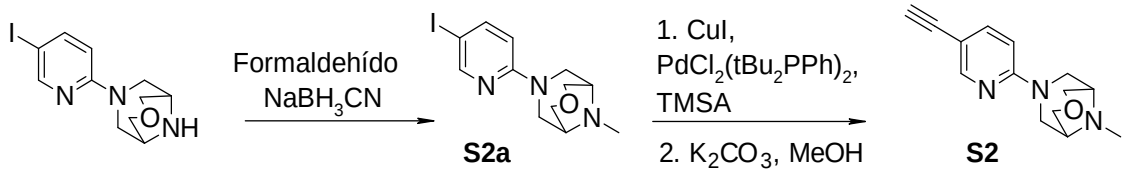
Síntesis del 7-(5-yodopiridin-2-il)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo (S1a). Se calentó una solución de 3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 4,38 mmol) 2-fluoro-5-yodopiridina (1,12 g, 5,04 mmol), y carbonato de sodio (0,84 g, 7,88 mmol) en 1-Metil-2-pirrolidinona (4 ml) a 85 ºC durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo en DCM. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice para producir **S1a** (1,57 g, 62,3%). EM (ESI) m/z 431,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,30 (dd, J = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,21 - 4,00 (m, 3H), 3,97 - 3,86 (m, 2H), 3,80 (t, J = 11,9 Hz, 2H), 3,26 (t, J = 15,1 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H).

Síntesis del 7-(5-yodopiridin-2-il)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano (S1b). A una solución de **S1a** (1,57 g, 0,004 mol) en DCM (15 mL) en un baño de agua a temperatura ambiente se adicionó se adicionó HCl (4,0M en dioxano, 4,6 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró a sequedad. EM (ESI) m/z 332,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,26 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,22 (ddd, J = 9,5, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 4,21 (dt, J = 13,5, 0,9 Hz, 2H), 4,08 (dt, J = 13,3, 2,4 Hz, 2H), 3,88 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H).

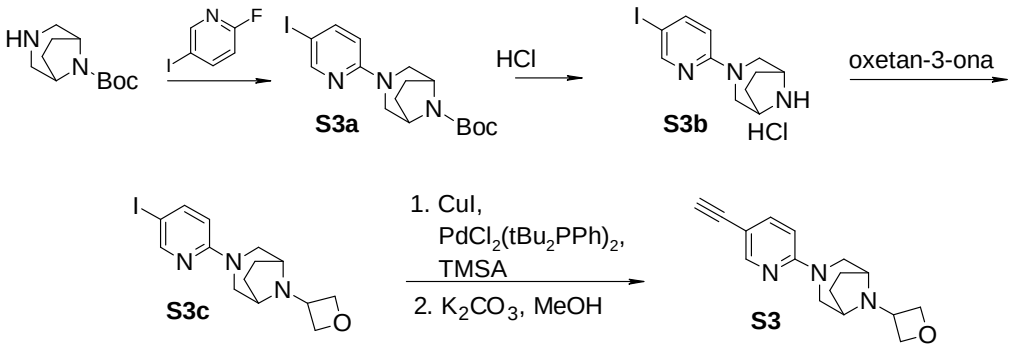
Síntesis del 7-(5-yodopiridin-2-il)-9-(oxetan-3-il)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1] nonano (S1c). Se adicionó a **S1b** (0,62 g, 8,62 mmol) suspendido en NMP (6 mL), se adicionó Et_3N (0,12 ml, 0,8 Mmol), oxetan-3-ona (0,51 ml, 8,5 Mmol), y cianoborohidruro de sodio (2,62 g, 41,72 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y luego más Et_3N (0,18 ml, 0,1 Mmol), se agitó a temperatura ambiente

durante 4 h, luego se calentó a 30 ºC. Después de 2 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar **S1c** (0,84 g, 95%). EM (ESI) m/z 388,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del 7-(5-etinilpiridin-2-il)-9-(oxetan-3-il)-3-oxa-7,9-diazabiciclo [3.3.1] nonano (S1) Se desgasificó una solución de **S1c** (0,84 g, 0 mol), CuI (24,73 mg, 0,13 mmol) $PdCl_2(tBu_2PPh)_2$ (45,7 Mg, 0,06 mmol), trimetilsililacetileno (0,92 ml, 0,01 mol), en una mezcla 3:1 de CH_3CN (9 mL)/ Et_3N (3 mL) con Argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 40 ºC durante 90 min. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución de $NaHCO_3$ y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se disolvió en MeOH (5 ml) y se adicionaron carbonato de potasio (0,45 g, 3,0 Mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, la reacción se concentró a sequedad, luego se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 para dar **S1** (300 mg 48%). EM (ESI) m/z 286,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,17 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 8,9, 0,8 Hz, 1H), 4,55 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,42 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,25 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 3,84 (dt, J = 11,3, 2,2 Hz, 2H), 3,78 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 3,71 (dt, J = 11,5, 0,9 Hz, 2H), 3,24 (ddd, J = 12,9, 4,9, 2,0 Hz, 2H), 2,92 (s, 1H), 2,65 - 2,52 (m, 2H).



Síntesis del 7-(5-etinilpiridin-2-il)-9-metil-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano. El compuesto del título **S2** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1** pero en cambio utilizando formaldehído. EM (ESI) m/z 244,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,33 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,91 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 3,85 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,53 (ddd, J = 13,0, 4,8, 2,0 Hz, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,86 - 2,75 (m, 2H), 2,62 (s, 3H).



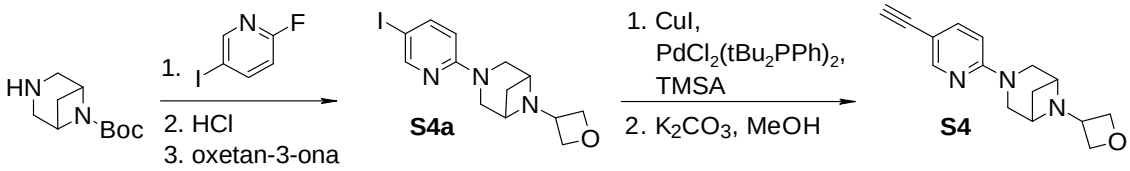
Síntesis del 3-(5-yodopiridin-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (S3a) El compuesto del título **S3a** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1a** pero en cambio utilizando 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo. EM (ESI) m/z 415,8 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,36 - 8,26 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,82 (d, J = 40,5 Hz, 2H), 3,05 (s, 2H), 1,94 (dd, J = 8,7, 4,6 Hz, 2H), 1,73 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H).

Síntesis del hidrocloruro de 3-(5-yodopiridin-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano (S3b) El compuesto del título **S3b** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1b** pero en cambio utilizando **S3a.** EM (ESI) m/z 316,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del 3-(5-yodopiridin-2-il)-8- (oxetan-3-il)-3,8 diazabiciclo[3.2.1]octano (S3c) El compuesto del título **S3c** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1c** pero en cambio utilizando **S3b**. EM (ESI) m/z 372,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,52 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,70 (dd, J = 11,8, 2,4 Hz, 2H), 3,23 - 3,08 (m, 2H), 3,04 (dd, J = 11,7, 2,2 Hz, 2H), 1,87 - 1,70 (m, 2H), 1,63 (d, J = 7,5 Hz, 2H).

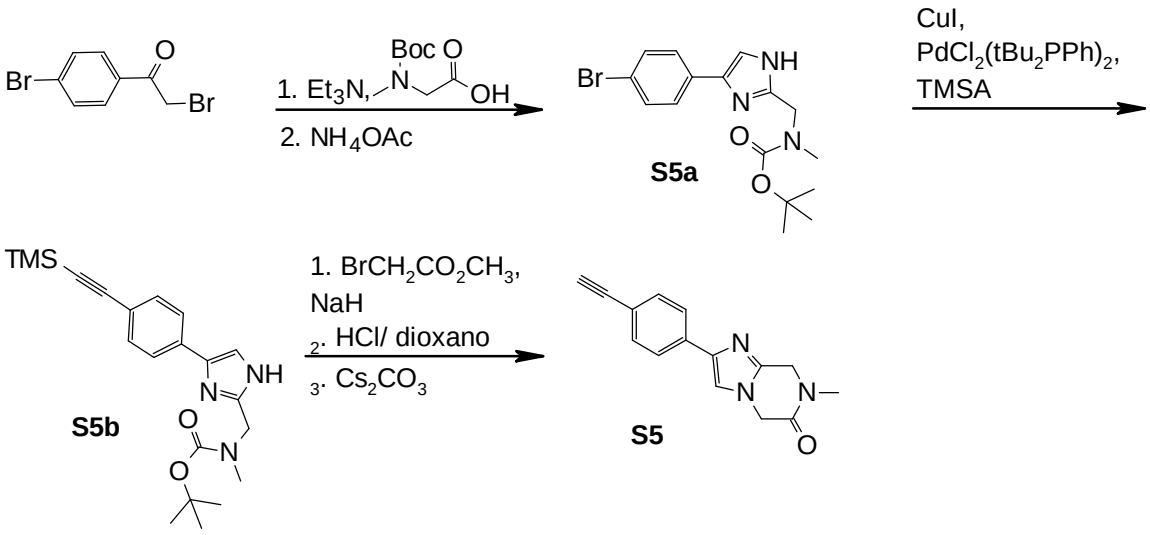
Síntesis del 3-(5-etinilpiridin-2-il)-8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano (S3) El compuesto del título **S3** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1c** pero en cambio utilizando **S3c.** EM (ESI) m/z 244,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,16 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,76 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 4,57 (t, J = 5,8 Hz, 3H), 3,88 (dd,

J = 12,2, 2,4 Hz, 3H), 3,78 (ddd, J = 11,9, 6,5, 5,4 Hz, 1H), 3,43 (s, 1H), 3,29 (dd, J = 6,9, 1,7 Hz, 4H), 3,10 (dd, J = 11,9, 2,2 Hz, 3H), 1,93 (dd, J = 8,7, 4,4 Hz, 2H), 1,68 (t, J = 6,9 Hz, 2H).



Síntesis del 3-(5-yodopiridin-2-il)-6-(oxetan-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano (S4a) El compuesto del título **S4a** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1c** pero en cambio utilizando 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo. EM (ESI) m/z 358,0 [M+H] +.

Síntesis del 3-(5-etinilpiridin-2-il)-6-(oxetan-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano (S4). El compuesto del título **S4** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1** pero en cambio utilizando **S4a**. EM (ESI) m/z 256,2 [M+H] +. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,36 (dd, J = 6,3, 4,7 Hz, 2H), 3,77 (dd, J = 19,2, 5,7 Hz, 3H), 3,44 (s, 4H), 3,37 (s, 1H), 2,61 (dt, J = 9,1, 6,2 Hz, 1H), 1,54 (d, J = 9,1 Hz, 1H).



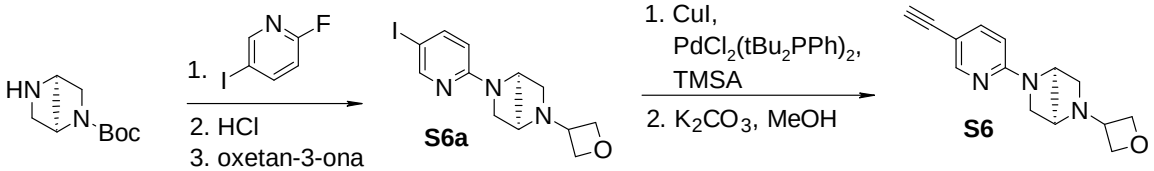
Síntesis del ((4-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)metil)(metil)carbamato de terc-butilo (S5a) A una solución de N-(terc-butoxicarbonil)-N-metilglicina (4,81 g, 25,41 mmol) y 2,4'-dibromoacetofenona (6,42 g, 23,1 Mmol) en MeCN (50 ml) se adicionó Et_3N 9 (3,84 ml, 0,03 mol), la mezcla se agitó durante 5 min (pequeña exotermia) y

luego se calentó a 30 ºC. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con NH4Cl saturado, $NaHCO_3$ saturado y salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en una mezcla de isoopropanol (10 ml) y tolueno (100 ml) y se adicionó acetato de amonio (37 g, 0,48 mol), la reacción se calentó a reflujo durante 4 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de isopropilo, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (50% a 100% de EtOAc/Hexanos) para proporcionar **S5a** (8,0 g, 90%) EM (ESI) m/z 368 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,54 - 7,45 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,45 (d, J = 21,0 Hz, 9H).

Síntesis del metil((4-(4-((trimetilsilil)etinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (S5b) Se desgasificó una solución de **S5a** (8 g, 0,02 mol), CuI (0,249 g, 1,0 Mmol), $PdCl_2(tBu_2PPh)_2$ (0,408 g, 0,655 mmol), trimetilsililacetileno (12,44 ml, 0,09 mol) en una mezcla de CH_3CN/ Et_3N 3:1 (50 mL) con Argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 65 ºC durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución de NaHCO3 y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se usó para el siguiente paso sin purificación (5,85 g, 70%). EM (ESI) m/z 384,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,45 - 7,31 (m, 3H), 4,84 (s, 2H), 2,91 (s, 4H), 1,76 (s, 9H), 0,23 (s, 9H).

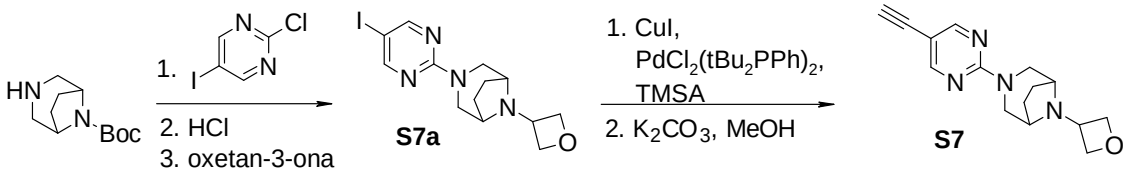
Síntesis del 2-(4-etinilfenil)-7-metil-7,8-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-6(5H)-ona (S5) A una solución enfriada con hielo de **S5b** (1450 mg, 0 mol) en 2-metil-tetrahidrofurano (3 ml) se adicionó hidruro de sodio (60%, 0,21 g, 0,01 mol). Después de 10 minutos, se adicionó bromoacetato de metilo (0,72 ml, 0,01 mol); la mezcla se agitó durante 5 min y luego se calentó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la reacción se diluyó con EtOAc, se enjuagó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (20% a 55% de EtOAc/Hexanos). El producto se disolvió en DCE (10 ml) y HCl (4,0 M en dioxano, 11,69 ml) se calentó a 25ºC. Después de 2 h, la reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en DMF (10 ml), se adicionó carbonato de cesio (3,05 g, 0,01 mol), se calentó a 65ºC durante 45 minutos, se enfrió a MeOH a temperatura ambiente (10 ml) y se agitó durante 25 minutos. Lentamente diluir con ~40 ml de agua, agitar 20 min. Filtrar los sólidos precipitados, enjuagar con MeOH al 30% en agua. Se concentró a presión

reducida y el material crudo se continuó sin más purificación (0,479 g, 62%) EM (ESI) m/z 252,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,11 (s, 1H), 2,95 (s, 3H).



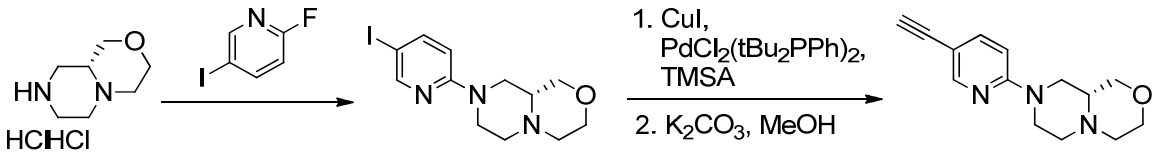
Síntesis del (1R,4R)-2-(5-yodopiridin-2-il)-5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabiciclo [2.2.1] heptano (S6a) El compuesto del título **S6a** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1c** pero en cambio utilizando (1R,4R)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo. EM (ESI) m/z 358,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,25 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,61 (ddd, J = 8,8, 2,3, 0,6 Hz, 1H), 6,18 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 4,71 - 4,58 (m, 3H), 4,52 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,05 - 3,85 (m, 1H), 3,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,43 – 3,18 (m, 2H), 2,94 (dd, J = 9,5, 2,0 Hz, 1H), 2,83 (dd, J = 9,4, 1,4 Hz, 1H), 2,00 - 1,89 (m, 1H), 1,89 - 1,80 (m, 1H), 1,39 (t, J = 7,3 Hz, 1H).

Síntesis del (1R,4R)-2-(5-etinilpiridin-2-il)-5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1] heptano (S6) El compuesto del título **S6** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1** pero en cambio utilizando **S6a**. EM (ESI) m/z 256,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,13 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 6,23 - 5,98 (m, 1H), 4,54 (dt, J = 12,8, 6,5 Hz, 3H), 4,39 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,90 - 3,75 (m, 1H), 3,31 – 3,10 (m, 2H), 2,93 (s, 1H), 2,82 (dd, J = 9,5, 2,0 Hz, 1H), 2,73 – 2,60 (m, 1H), 1,82 (ddt, J = 9,7, 2,4, 1,2 Hz, 1H), 1,73 (ddt, J = 9,8, 2,5, 1,2 Hz, 1H).



Síntesis del 3-(5-yodopirimidin-2-il)-8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano (S7a) El compuesto del título **S7a** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1c** pero en cambio utilizando 2-cloro-5-yodopirimidina. EM (ESI) m/z 373,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,37 (s, 2H), 4,71 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,21 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,68 (s, 1H), 3,15 (s, 4H), 1,83 (s, 2H), 1,62 (s, 2H).

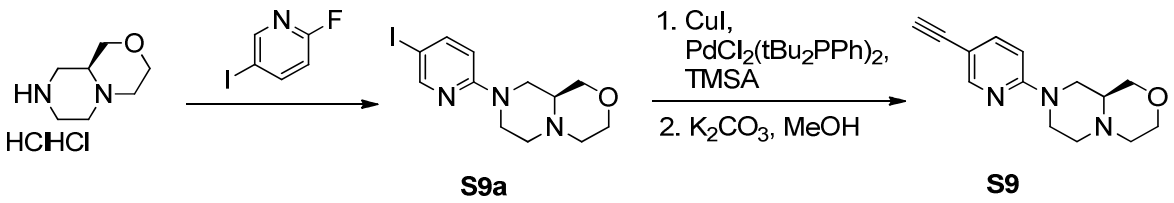
Síntesis del 3-(5-etinilpirimidin-2-il)-8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano (S7) El compuesto del título **S7** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1** pero en cambio utilizando **S7a**. EM (ESI) m/z 271,1$[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,38 (s, 1H), 4,71 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,67 – 4,46 (m, 2H), 4,40 – 4,24 (m, 2H), 3,69 (p, J = 6,1 Hz, 1H), 3,29 – 3,10 (m, 4H), 1,89 – 1,73 (m, 2H), 1,74 – 1,47 (m, 2H).



S8a **S8**

Síntesis del (R)-8-(5-yodopiridin-2-il)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (S8a). El compuesto del título **S8a** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1a** pero en cambio utilizando dihidrocloruro de (R)-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina. EM (ESI) m/z 346,1 $[M+H]^+$.

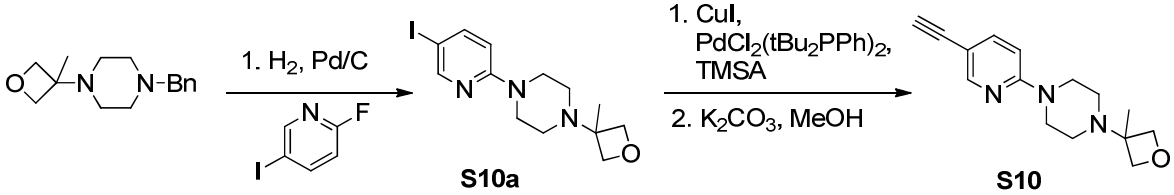
Síntesis del (R)-8-(5-etinilpiridin-2-il) octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (S8). El compuesto del título **S8** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1** pero en cambio utilizando **S8a**. EM (ESI) m/z 244,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,30 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,9, 0,8 Hz, 1H), 4,23 - 4,04 (m, 2H), 3,88 (dd, J = 11,4, 3,4 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 11,1, 3,1 Hz, 1H), 3,73 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 3,32 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 3,13 – 3,01 (m, 2H), 2,86 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,72 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,54 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,49 – 2,25 (m, 2H).



S9a **S9**

Síntesis del (S)-8-(5-yodopiridin-2-il)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (S9a). El compuesto del título **S9a** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1a** pero en cambio utilizando dihidrocloruro de (R)-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina. EM (ESI) m/z 346,1 $[M+H]^+$.

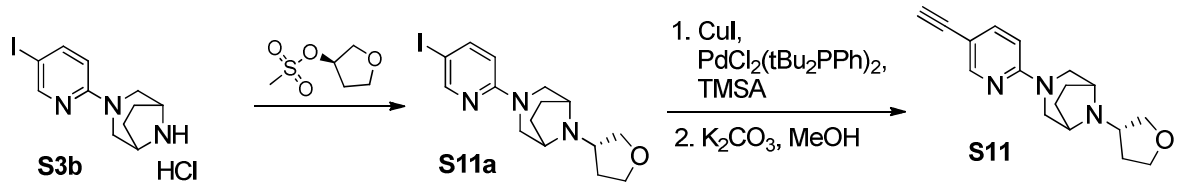
Síntesis del (S)-8-(5-etinilpiridin-2-il) octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (S9). El compuesto del título **S9** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1** pero en cambio utilizando **S9a**. EM (ESI) m/z 244,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,30 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,9, 0,8 Hz, 1H), 4,23 - 4,04 (m, 2H), 3,88 (dd, J = 11,4, 3,4 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 11,1, 3,1 Hz, 1H), 3,73 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 3,32 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 3,13 – 3,01 (m, 2H), 2,86 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,72 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,54 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,49 - 2,25 (m, 2H).



S10a **S10**

1-(5-yodopiridin-2-il)-4-(3-metiloxetan-3-il)piperazina (S10a). Se combinaron 1-bencil-4-(3-metiloxetan-3-il)piperazina (6,75 g, 27,4 Mmol), paladio (10% en carbono, 1,46 g, 1,37 mmol) en EtOH (55 ml) en un matraz PARR y se agitaron en el hidrogenador durante la noche a 45 PSI. La reacción se filtró sobre Celita, la torta de filtrado se lavó con MeOH al 25% /DCM y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se combinó con 2-fluoro-5-yodopiridina para preparar el compuesto del título **S10a** de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1a.** EM (ESI) m/z 360,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,31 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,26 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,54 (s, 4H), 2,44 (s, 5H), 1,37 (s, 3H).

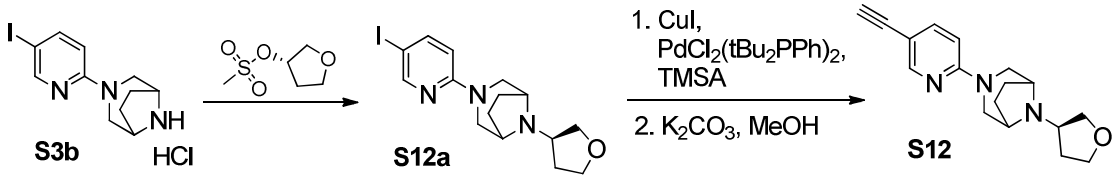
1-(5-etinilpiridin-2-il)-4-(3-metiloxetan-3-il)piperazina (S10). El compuesto del título **S10** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1** pero en cambio utilizando **S10a**. EM (ESI) m/z 258,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,18 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 9,0, 0,8 Hz, 1H), 4,78 - 4,52 (m, 2H), 4,28 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,65 - 3,48 (m, 4H), 3,43 (s, 1H), 2,59 - 2,39 (m, 4H), 1,38 (d, J = 0,7 Hz, 3H).



Síntesis del 3-(5-yodopiridin-2-il)-8-((S)-tetrahidrofuran-3-il)-3,8-diazabiciclo [3.2.1]octano (S11a). Se calentó una solución de **S3b** (1,0 g, 3,173 mmol), metanosulfonato de (R)- tetrahidrofuran-3-ilo (965mg, 5,807 mmol), y carbonato de potasio (1754 mg, 12,69 mmol) en CH_3CN (15 mL) se calentó a reflujo durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (0% a 5% de MeOH/EtOAc) para proporcionar **S11a** (355,2 Mg, 29 %) EM (ESI) m/z 386,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,22 (dd, J = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 9,0, 0,7 Hz, 1H), 3,96 - 3,84 (m, 2H), 3,76 (dt, J = 8,6, 7,6 Hz, 1H), 3,62 (ddd, J = 11,5, 8,9, 2,5 Hz, 2H), 3,55 (dd, J = 8,2, 6,9 Hz, 1H), 3,33 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 3,20 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 3,11 - 2,97 (m, 3H), 2,02 (dtd, J = 12,1, 7,4, 4,7 Hz, 1H), 1,95 – 1,87 (m, 2H), 1,87 – 1,72 (m, 1H), 1,67 – 1,56 (m, 2H).

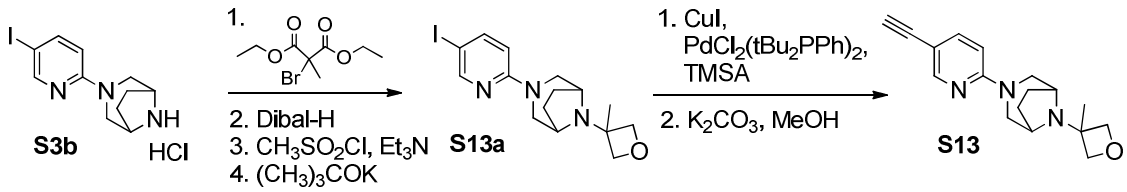
Síntesis del 3-(5-etinilpiridin-2-il)-8-((S)-tetrahidrofuran-3-il)-3,8-diazabiciclo [3.2.1]octano (S11).). El compuesto del título **S11** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1** pero en cambio utilizando **S11a**. EM (ESI) m/z 284,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,22 – 8,10 (m, 1H), 7,55 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 9,1, 0,8 Hz, 1H), 3,97 (td, J = 8,1, 4,5 Hz, 2H), 3,89 – 3,74 (m, 3H), 3,63 (dd, J = 8,4, 6,6 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,26 – 3,19 (m, 1H), 3,12 (dt, J = 12,2, 3,5 Hz, 2H), 2,15 (ddd, J = 11,8, 8,2, 4,5 Hz, 1H), 2,03 (dd, J = 14,4, 7,3 Hz, 2H), 1,85 (dq, J = 12,0, 7,8 Hz, 1H), 1,69 (d, J = 9,1

Hz, 2H).



Síntesis del 3-(5-yodopiridin-2-il)-8-((R)-tetrahidrofuran-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1] octano (S12a).). El compuesto del título **S12a** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S11a** pero en cambio utilizando metanosulfonato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo. EM (ESI) m/z 386,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,28 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,04 – 3,91 (m, 2H), 3,90 – 3,75 (m, 1H), 3,68 (ddd, J = 11,6, 8,8, 2,5 Hz, 2H), 3,61 (dd, J = 8,2, 6,9 Hz, 1H), 3,39 (q, J = 2,7 Hz, 1H), 3,26 (dt, J = 5,0, 2,1 Hz, 1H), 3,18 – 3,04 (m, 3H), 2,17 – 2,01 (m, 1H), 1,97 (dd, J = 9,4, 5,6 Hz, 2H), 1,90 – 1,77 (m, 1H), 1,74 – 1,63 (m, 2H).

Síntesis del 3-(5-etinilpiridin-2-il)-8-((R)-tetrahidrofuran-3-il)-3,8diazabiciclo[3.2.1] octano (S12).). El compuesto del título **S12** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1** pero en cambio utilizando **S12a**. EM (ESI) m/z 284,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,22 – 8,07 (m, 1H), 7,55 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 8,8, 0,9 Hz, 1H), 3,96 (td, J = 8,1, 4,5 Hz, 2H), 3,88 – 3,74 (m, 3H), 3,63 (dd, J = 8,4, 6,6 Hz, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,24 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 3,12 (dt, J = 12,1, 3,4 Hz, 2H), 2,26 – 2,09 (m, 1H), 2,03 (dd, J = 14,1, 7,5 Hz, 2H), 1,85 (dq, J = 12,0, 8,0 Hz, 1H), 1,69 (d, J = 9,1 Hz, 2H).



Síntesis del 3-(5-yodopiridin-2-il)-8-(3-metiloxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo [3.2.1] octano (S13a) Se agitó una suspensión de **S3b** (3 g, 9,519 mmol), 2-bromo-2-metilmalonato de dietilo (2,25 ml, 11,78 mmol), y carbonato de sodio (1,19 g, 19,19

mmol) en NMP (30 mL) en un tubo sellado de 100 ml a 70 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera 2x. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice (10% -20% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 2-(3-(5-yodopiridin-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-2-metilmalonato de dietilo (2,32 g, 50%). EM (ESI) m/z 488,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,27 (dd, J = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,51 – 6,27 (m, 1H), 4,37 – 4,07 (m, 4H), 3,84 (s, 2H), 3,79 – 3,72 (m, 2H), 3,29 – 3,07 (m, 2H), 1,77 – 1,63 (m, 4H), 1,62 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 6H).

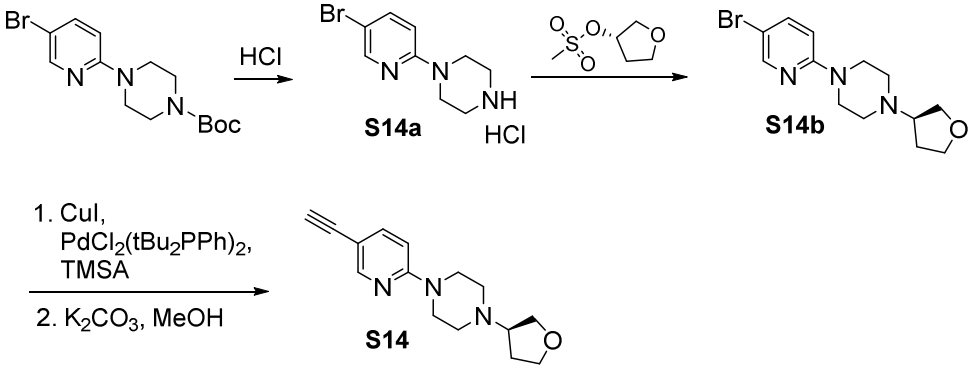
A una solución de 2-(3-(5-yodopiridin-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-2-metilmalonato de dietilo (907,9 Mg, 1,863 mmol) en DCM (40 mL) a -78°C se adicionó Dibal-H (1,0 M en tolueno, 93 ml) . La reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se adicionó Dibal-H (1,0 M en DCM, 16 ml), se agitó durante 1 h, y luego se enfrió a 0°C diluido con Et_2O. Poco a poco se adicionó agua (4,4 ml), NaOH al 15% (4,4 ml), seguido de agua (10,9 ml), se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. Se adicionó Na_2SO_4, se agitó durante 15 min, luego se separó por filtración las sales para dar 2-(3-(5-yodopiridin-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-2-metilpropano-1,3-diol (2,059 g, 65%). EM (ESI) m/z 404,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,18 (dd, J = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,91 – 3,66 (m, 4H), 3,49 (s, 4H), 3,10 – 2,88 (m, 2H), 1,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 1,72 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,00 (s, 3H).

A una solución de 2-(3-(5-yodopiridin-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-2-metilpropano-1,3-diol (2,06 g, 5,106 mmol) y trietilamina (1,5 ml,10,76 mmol) en THF (25 mL) a 0°C se adicionó cloruro de metanosulfonilo (0,40 ml, 5,169 mmol). La reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice (25% -50% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 3-cloro-2-(3-(5-yodopiridin-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-2-metilpropan-1-ol (441,6 Mg, 20,5%). EM (ESI) m/z 422,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,27 (dd, J = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 9,0, 0,7 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,90 – 3,63 (m, 4H), 3,56 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,06 (dt, J = 11,8, 3,0 Hz, 2H), 2,87 (t, J =

13,5 Hz, 1H), 2,66 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 1,88 (dt, J = 9,9, 4,9 Hz, 2H), 1,76 – 1,63 (m, 2H), 1,57 (s, 3H).

A una solución de 3-cloro-2-(3-(5-yodopiridin-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-2-metilpropan-1-ol (418,5 Mg, 0,992 mmol) en THF (10 mL) a 0°C, se adicionó terc-butóxido de potasio (1,0 M THF, 3 ml). Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice (50% -100% de EtOAc/hexanos) para proporcionar **S13a** (222,8 Mg, 58% yield). EM (ESI) m/z 386,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,27 (dd, J = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 9,0, 0,7 Hz, 1H), 3,68 (ddd, J = 11,5, 4,4, 2,6 Hz, 2H), 3,49 - 3,34 (m, 1H), 3,30 (q, J = 2,7 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 11,6, 2,5 Hz, 2H), 2,70 (dd, J = 5,0, 0,7 Hz, 1H), 2,64 – 2,53 (m, 2H), 2,39 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,96 – 1,79 (m, 2H), 1,68 – 1,57 (m, 2H), 1,42 (d, J = 0,6 Hz, 3H).

Síntesis del 3-(5-etinilpiridin-2-il)-8-(3-metiloxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo [3.2.1] octano (S13). El compuesto del título **S13** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1** pero en cambio utilizando **S13a**. EM (ESI) m/z 284,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,15 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 9,0, 0,8 Hz, 1H), 3,91 - 3,74 (m, 3H), 3,50 – 3,43 (m, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,39 – 3,32 (m, 1H), 3,08 (dt, J = 11,7, 1,9 Hz, 3H), 2,72 (dd, J = 4,9, 0,7 Hz, 2H), 2,66 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,60 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,43 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,94 (dd, J = 9,4, 5,5 Hz, 3H), 1,69 – 1,57 (m, 2H), 1,42 (d, J = 0,6 Hz, 4H).

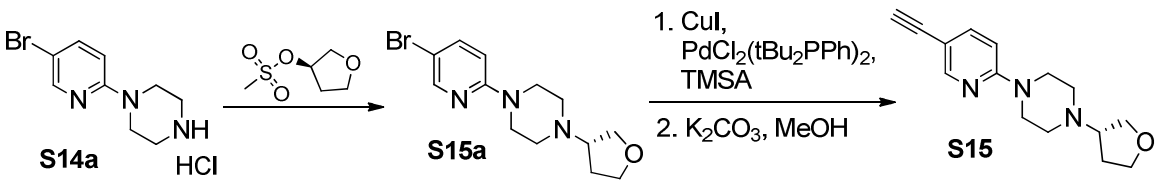


Síntesis del hidrocloruro de 1-(5-bromopiridin-2-il)piperazina (S14a) A una solución

de 4-(5-bromopiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (5 g, 14,61 mmol) en DCM (60 mL) y MeOH (18 mL), se adicionó HCl (4,0 M en dioxanos, 18 mL, 72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con NaOH 2N. La capa acuosa se extrajo con DCM 2x y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar **S14a** (3,2 g, 90,4%). EM (ESI) m/z 242,1 ($[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,18 (dd, J = 2,6, 0,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 9,1, 0,7 Hz, 1H), 3,54 - 3,40 (m, 4H), 3,09 - 2,87 (m, 4H).

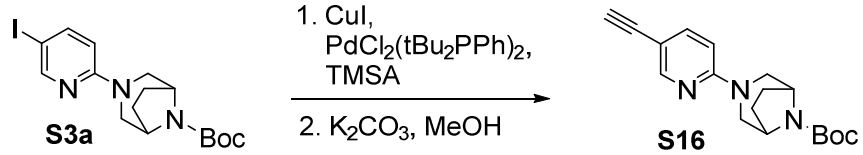
Síntesis del (R)-1-(5-bromopiridin-2-il)-4-(tetrahidrofuran-3-il)piperazina (S14b). El compuesto del título **S14a** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S11a** pero en cambio utilizando **S14a** y metanosulfonato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo. EM (ESI) m/z 312,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,19 (dd, J = 2,6, 0,7 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 9,0, 0,7 Hz, 1H), 3,96 (td, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 8,7, 6,8 Hz, 1H), 3,80 (td, J = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 3,69 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 3,52 (t, J = 5,3 Hz, 4H), 3,01 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 2,63 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 2,57 - 2,46 (m, 2H), 2,07 (ddd, J = 9,9, 7,1, 3,3 Hz, 1H), 1,90 (q, J = 11,1, 9,5 Hz, 1H).

Síntesis del (R)-1-(5-etinilpiridin-2-il)-4-(tetrahidrofuran-3-il)piperazina (S14). El compuesto del título **S14** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1** pero en cambio utilizando **S14b**. EM (ESI) m/z 258,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,18 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,95 (dt, J = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 8,8, 7,0 Hz, 2H), 3,76 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 8,8, 6,6 Hz, 1H), 3,58 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 3,43 (s, 1H), 3,09 - 2,97 (m, 1H), 2,65 (dt, J = 10,6, 5,2 Hz, 2H), 2,54 (dt, J = 11,2, 5,2 Hz, 2H), 2,20 - 2,06 (m, 1H), 1,96 - 1,83 (m, 1H).

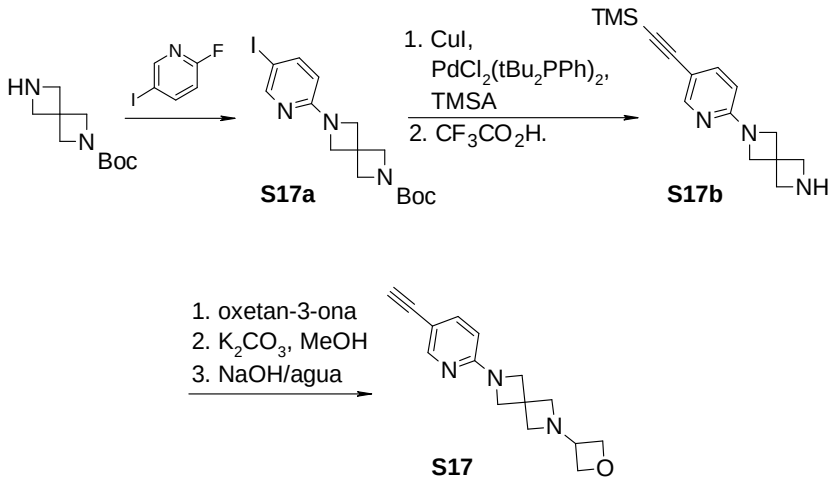


Síntesis del (S)-1-(5-bromopiridin-2-il)-4-(tetrahidrofuran-3-il)piperazina (S15a). El compuesto del título **S15** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S11a** pero en cambio utilizando **S14a.** EM (ESI) m/z 312,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,18 (dd, J = 2,6, 0,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 9,1, 0,7 Hz, 1H), 3,96 (td, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 8,6, 6,8 Hz, 1H), 3,80 (td, J = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 8,7, 6,7 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 5,9, 4,5 Hz, 4H), 3,00 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 2,63 (dt, J = 10,7, 5,2 Hz, 2H), 2,50 (dt, J = 10,8, 5,1 Hz, 2H), 2,17 - 1,99 (m, 1H), 1,99 - 1,79 (m, 1H).

Síntesis del (S)-1-(5-etinilpiridin-2-il)-4-(tetrahidrofuran-3-il)piperazina (S15)). El compuesto del título **S15** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1** pero en cambio utilizando **S15a**. EM (ESI) m/z 258,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,09 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 9,0, 0,8 Hz, 1H), 3,86 (dt, J = 8,6, 4,3 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 8,9, 7,0 Hz, 2H), 3,67 (td, J = 8,4, 7,2 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 3,49 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 3,34 (s, 1H), 3,02 - 2,86 (m, 1H), 2,55 (dt, J = 10,7, 5,2 Hz, 2H), 2,44 (dt, J = 11,1, 5,2 Hz, 2H), 2,10 - 1,94 (m, 2H), 1,86 - 1,71 (m, 2H).



Síntesis del 3-(5-etinilpiridin-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (S16). El compuesto del título **S16** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1** pero en cambio utilizando **S3a.** EM (ESI) m/z 313,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,18 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,9, 0,9 Hz, 1H), 4,45 - 4,30 (m, 2H), 4,04 - 3,95 (m, 2H), 3,43 (s, 1H), 3,02 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 1,94 (dd, J = 8,7, 4,4 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H).



Síntesis del 6-(5-yodopiridin-2-il)-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (S17a).

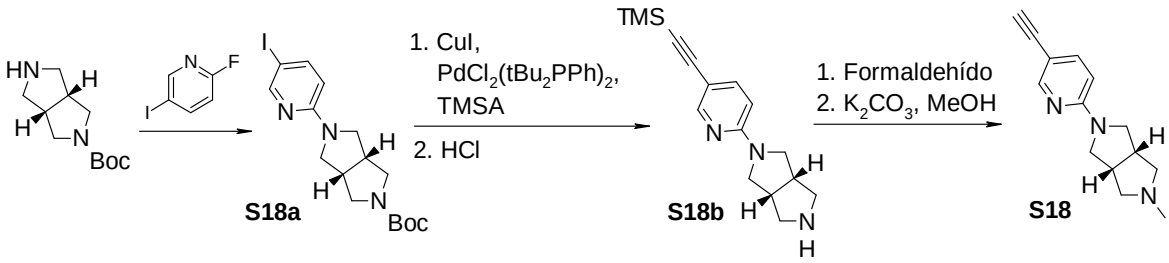
El compuesto del título **S17a** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1a** pero en cambio utilizando 2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-Butilo. EM (ESI) m/z 401,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,28 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,13 (s, 4H), 4,10 (s, 4H), 1,44 (s, 9H).

Síntesis del 6-(5-((trimetilsilil)etinil)piridin-2-il)-2-azaespiro[3.3]heptano (S17b). Se desgasificó una solución de **S17a** (1,048 mg, 2,612 mmol), CuI (0,111 g, 0,583 mmol), $PdCl_2(tBu_2PPh)_2$ (0,163 g, 0,261 mmol), TMSA (2,1 ml, 14,75 mmol) , Et_3N (2,7 ml, 19,48 mmol) en CH_3CN (20 mL) a 0°C con Argón durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con solución de $NaHCO_3$ y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (20% a 40% de EtOAc/Hex) para dar (760 mg, 78%) del producto deseado. Este producto (0,4 g, 1076,58 μmol) se disolvió en DCM (5 ml) y se adicionó ácido trifluoroacético (1000 μl, 13,07 mmol) y la mezcla se agitó a 0ºC. Después de 4 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con tolueno (5 ml) y se concentró para proporcionar **S17b** (0,54 g, 100,1%). EM (ESI) m/z 272,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del 6-(5-etinilpiridin-2-il)-2-(oxetan-3-il)-2-azaespiro[3.3]heptano (S17)

Se adicionó una suspensión de **S17b** (538 mg, 1,08 mmol) con trietilamina (0,3 ml, 2,154 mmol) en 2-Me THF (4 mL) y AcOH (0,2 ml), a oxetan-3-ona (234 mg, 3,247 mmol) en

2-Me-THF (1 mL) seguido de cianoborohidruro de sodio (209 mg, 3,326 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla de reacción se inactivó con solución de $NaHCO_3$ y se repartió con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (50% a 75% de EtOAc/Hex). El producto se disolvió en MeOH (5 mL), se adicionó carbonato de potasio (0,28 g, 2,05 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 48 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (2,0 ml) y se adicionó una solución de hidróxido de sodio (2 M, 2 ml), se calentó a 70°C durante 18 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida; el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar **S17** EM (ESI) m/z 256,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,09 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 6,36 (dd, J = 8,7, 0,8 Hz, 1H), 4,72 (td, J = 6,7, 0,5 Hz, 3H), 4,45 (ddd, J = 6,8, 4,9, 0,6 Hz, 3H), 4,13 (s, 5H), 3,76 (tt, J = 6,5, 4,9 Hz, 1H), 3,50 (s, 5H), 3,44 (s, 1H).

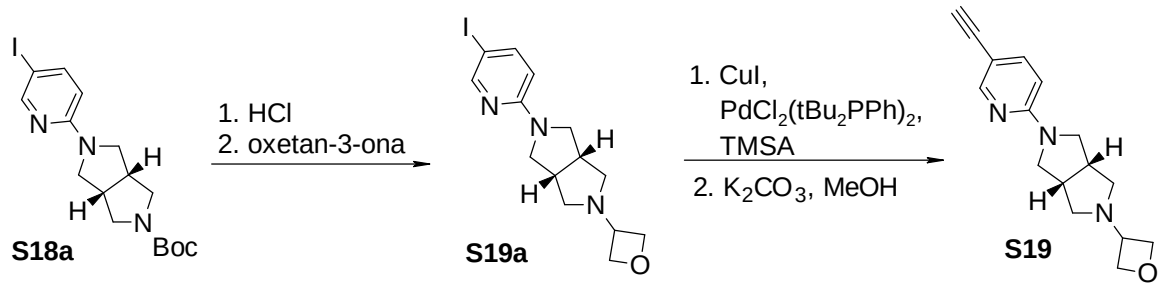


Síntesis del (3aR,6aS)-5-(5-yodopiridin-2-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (S18a) El compuesto del título **S18a** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1a** pero en cambio utilizando (3aR,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo. EM (ESI) m/z 415,8 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,28 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 10,7, 7,0 Hz, 4H), 3,51 - 3,17 (m, 4H), 2,99 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H).

Síntesis del (3aR,6aS)-2-(5-((trimetilsilil)etinil)piridin-2-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol (S18b). Se desgasificó una solución de **S18a** (0,986 g, 2,374 mmol), CuI (0,099 g, 0,522 mmol), $PdCl_2(tBu_2PPh)_2$ (0,148 g, 0,237 mmol), TMSA (1,9 ml, 13,35

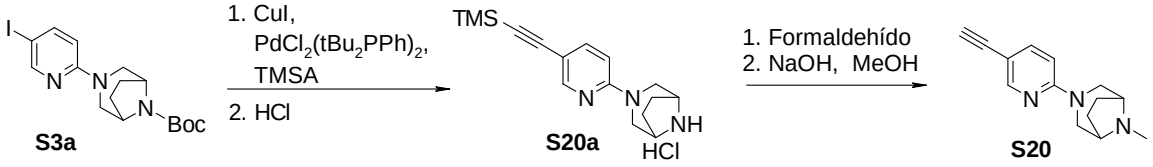
mmol) , Et_3N (2,5 ml, 18,04 mmol) en CH_3CN (8 mL) con Argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 60°C y se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución de $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (10% a 30 % de EtOAc/Hex), el producto (0,68 g, 1,75 mmol) se disolvió en una mezcla de DCM (8 mL) y MeOH (2 mL) y se adicionó HCl (4,0 M en dioxanos, 2 ml). La reacción se agitó durante 18 h, se diluyó con DCM, se lavó con solución de NaOH 2N. La capa acuosa se reextrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar **S18b** (0,56 g, 112,7%). EM (ESI) m/z 286,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,82 (dd, J = 2,1, 0,7 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 9,5, 2,1 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 9,5, 0,9 Hz, 1H), 3,78 - 3,63 (m, 2H), 3,59 - 3,48 (m, 2H), 3,46 - 3,34 (m, 3H), 3,25 - 3,10 (m, 3H), -0,00 (s, 9H).

Síntesis del (3aR,6aS)-2-(5-etinilpiridin-2-il)-5-metiloctahidropirrolo[3,4-c]pirrol (S18). A una solución de **S18b** (0,25 g, 0,701 mmol) en DCE (6 mL) se adicionó solución de formaldehído (0,30 ml, 8,143 mmol) y ácido acético (0,025 ml, 4,367 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 30 min. Se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó cianoborohidruro de sodio (165,1 mg, 2,63 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante 45 min, luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se extrajo de nuevo la fase acuosa con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. en MeOH (5 ml) y se adicionó carbonato de potasio (0,29 g, 2,1 Mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 h, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar **S18** (0,15 g, 87%). EM (ESI) m/z 228,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,19 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 8,9, 0,8 Hz, 1H), 3,70 - 3,59 (m, 1H), 3,54 - 3,45 (m, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,97 - 2,84 (m, 2H), 2,54 (dd, J = 9,7, 4,0 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H).



Síntesis del (3aR,6aS)-2-(5-yodopiridin-2-il)-5-(oxetan-3-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol (S19a) El compuesto del título **S19a** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1a** pero en cambio utilizando **S18a**. EM (ESI) m/z 372,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,17 (dd, J = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 7,71 (ddd, J = 8,9, 2,3, 0,8 Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 9,0, 0,7 Hz, 1H), 4,69 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,64 - 4,55 (m, 2H), 3,70 - 3,60 (m, 1H), 3,59 - 3,49 (m, 2H), 3,38 (dd, J = 10,8, 3,1 Hz, 2H), 3,02 (td, J = 7,3, 3,7 Hz, 2H), 2,88 - 2,71 (m, 2H), 2,42 (dd, J = 9,4, 4,0 Hz, 2H).

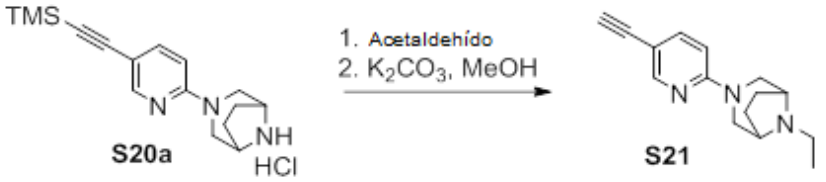
Síntesis del (3aR,6aS)-2-(5-etinilpiridin-2-il)-5-(oxetan-3-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol (S19). El compuesto del título **S19** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1** pero en cambio utilizando **S19a.** EM (ESI) m/z 270,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,05 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 8,9, 0,8 Hz, 1H), 4,68 - 4,58 (m, 2H), 4,59 - 4,44 (m, 2H), 3,64 - 3,45 (m, 2H), 3,40 - 3,30 (m, 4H), 2,95 (dq, J = 7,5, 3,9 Hz, 2H), 2,70 (dd, J = 9,6, 7,1 Hz, 1H), 2,36 (dd, J = 9,5, 4,0 Hz, 2H).



Síntesis del hidrocloruro de 3-(5-((trimetilsilil)etinil)piridin-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano (S20a) El compuesto del título **S20a** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S19a** pero en cambio utilizando **S3a**. EM (ESI) m/z 286,1 $[M+H]^+$.

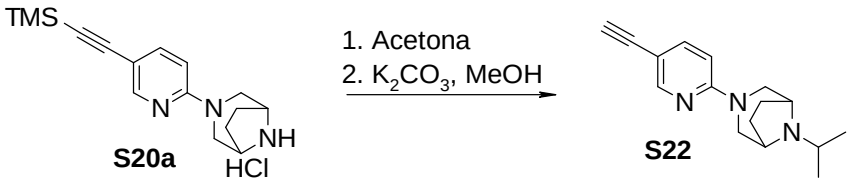
Síntesis del 3-(5-etinilpiridin-2-il)-8-metil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano (S20) A una

solución de **S20a** (0,2 g, 0,7 Mmol) en THF (6 mL) se adicionó solución de formaldehído (0,13 ml, 3,5 Mmol) y ácido acético (0,03 ml, 0,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionó cianoborohidruro de sodio (132,09 mg, 2,1 Mmol). Después de 5 h, se adicionaron MeOH (2 ml) y NaOH (2 N, 2 ml) y la mezcla se agitó durante otras 18 h. La reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se extrajo de nuevo la fase acuosa con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice. (100% EtOAc a 5% - 10% de MeOH/EtOAc) para dar **S20** (62,6 Mg, 39,3%). EM (ESI) m/z 228,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,16 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 8,9, 0,9 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 12,5, 2,4 Hz, 3H), 3,42 (s, 1H), 3,08 (dd, J = 12,3, 2,3 Hz, 3H), 2,36 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 2,07 (dt, J = 7,1, 3,2 Hz, 2H), 1,68 (t, J = 6,8 Hz, 2H).



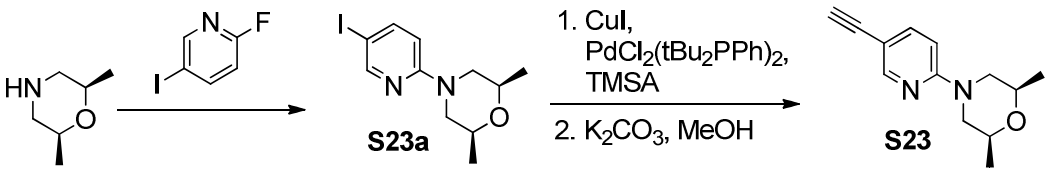
Síntesis del 8-etil-3-(5-etinilpiridin-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano (S21) A una solución de **S20a** (0,24 g, 0,83 mmol) en THF (5 mL) y MeOH (2mL) se adicionó acetaldehído (0,5 ml, 8,90 mmol) y ácido acético (0,04 ml, 0,7 Mmol). Después de 18 h se adicionó cianoborohidruro de sodio (314 mg, 5,0 Mmol). Se agitó durante la noche, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se extrajo de nuevo la fase acuosa con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (10% - 20% de MeOH/EtOAc) para dar (0,12 g, 0,39 mmol) de producto que se disolvió en MeOH (5 ml) y se adicionó carbonato de potasio (0,16 g, 1,17 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar **S21 (**0,09 g, 44%). EM (ESI) m/z 242,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,16 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 8,9, 0,9 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 12,5, 2,4 Hz, 2H), 3,44 (dd, J = 4,6, 2,5 Hz, 2H), 3,41 (s, 1H), 3,09 (dd, J = 12,2, 2,2 Hz, 2H), 2,52 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,00 (dt, J =

7,0, 3,1 Hz, 2H), 1,67 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3H).



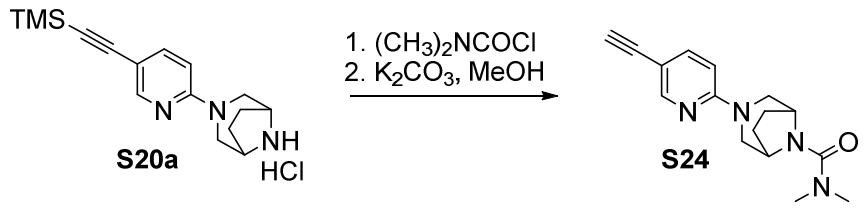
Síntesis del 3-(5-etinilpiridin-2-il)-8-isopropil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano (S22)

A una solución de **S20a** (0,1 g, 0,35 mmol) en Metanol (1,2 ml) se adicionó acetato de sodio (28,74 mg, 0,35 mmol), ácido acético (21,04 mg, 0,35 mmol) y acetona (20,35 mg, 0,35 mmol) la mezcla se agitó a 40°C. Después de 1 h se adicionó cianoborohidruro de sodio (44,03 mg, 0,7 Mmol) y la reacción se agitó a 40°C. Después de 12 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con solución saturada de NaHCO3, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (MeOH al 2%/EtOAc). El producto se disolvió en metanol (1 ml), se adicionó carbonato de potasio (0,05 g, 0,35 mmol) y después de 1 h la mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar **S22** (28 mg, 31,3%). EM (ESI) m/z 256,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,18 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,93 – 3,68 (m, 6H), 3,43 (s, 1H), 3,23 – 3,12 (m, 3H), 2,86 (s, 2H), 2,07 – 1,92 (m, 3H), 1,75 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,20 (d, *J* = 6,4 Hz, 8H).

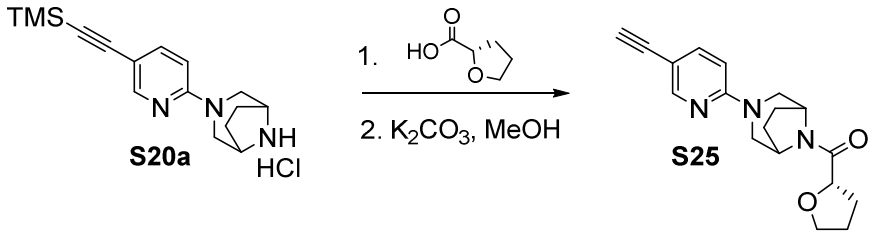


Síntesis del (2S,6R)-4-(5-yodopiridin-2-il)-2,6-dimetilmorfolina (S23a) El compuesto del título **S23a** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1a** pero en cambio utilizando *(2S,6R)*-2,6-dimetilmorfolina. EM (ESI) m/z 319,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 3,70 (ddd, J = 10,6, 6,3, 2,6 Hz, 2H), 2,53 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 1,26 (d, J = 6,2 Hz, 6H).

Síntesis del (2S,6R)-4-(5-etinilpiridin-2-il)-2,6-dimetilmorfolina (S23) El compuesto del título **S23** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1** pero en cambio utilizando **S23a**. EM (ESI) m/z 217,1 $[M+H]^+$.

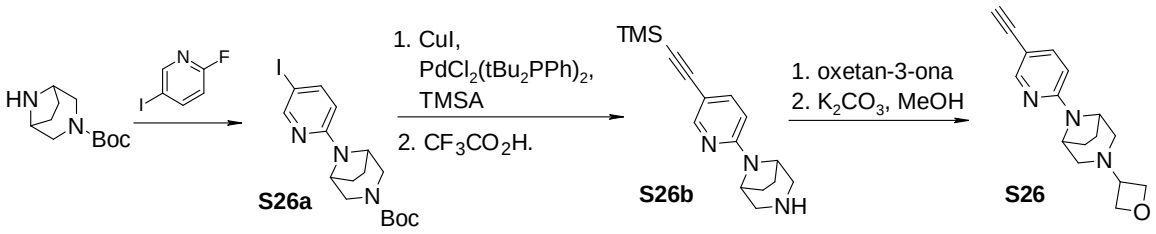


Síntesis del 3-(5-etinilpiridin-2-il)-N,N-dimetil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida (S24) A una solución de **S20a** (200 mg, 0,558 mmol) y Et_3N (0,3 ml, 2,164 mmol) en DCM (5 mL) a 0°C, se adicionó cloruro de dimetilcarbamoilo (0,055 ml, 0,601 mmol). La reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se adicionó K_2CO_3 (313 mg, 2,236 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 48 h, la reacción se concentró, luego se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 para dar **S24** (123,9 Mg, 78%). EM (ESI) m/z 276,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,17 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 9,0, 0,8 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 4,5, 2,2 Hz, 3H), 3,98 (dd, J = 12,4, 2,5 Hz, 3H), 3,42 (s, 1H), 3,11 (dd, J = 12,2, 2,1 Hz, 3H), 2,94 (s, 8H), 1,88 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 3H), 1,71 (q, J = 6,7 Hz, 2H).



Síntesis del (3-(5-etinilpiridin-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)((S)-tetrahidrofuran-2-il)metanona (S25) A **S20a** suspendido en CH_2Cl_2 (10 mL) se adicionó ácido (S)-tetrahidrofuran-2-carboxílico (0,12 ml, 1 mmol), Et_3N (0,68 ml, 5 mmol) seguido de HATU (0,48 g, 1 mmol). La mezcla se agitó durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se

concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (20 ml), se enfrió a 5ºC y se adicionó potasio carbonato de (0,4 g, 3 mmol). Después de 30 minutos, la reacción se inactivó con agua y salmuera, se extrajo en DCM, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (60% - 100%EtOAc/hexanos a 5% MeOH / EtOAc) para dar **S25** (0,23 g, 74,3%). EM (ESI) m/z 312,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,29 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,54 (dt, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,84 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,56 (ddd, J = 14,9, 7,4, 5,7 Hz, 2H), 4,12 (ddd, J = 20,9, 12,7, 2,3 Hz, 1H), 3,99 - 3,73 (m, 4H), 3,21 (dd, J = 12,1, 2,3 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 12,0, 2,4 Hz, 1H), 3,07 (s, 1H), 3,06 - 3,02 (m, 0H), 2,41 - 2,21 (m, 1H), 2,15 - 1,70 (m, 5H).

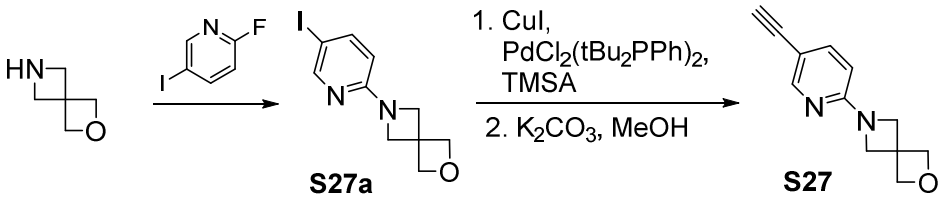


Síntesis del 8-(5-yodopiridin-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de terc-butilo (S26a) El compuesto del título **S26a** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1a** pero en cambio utilizando 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de terc-butilo. EM (ESI) m/z 415,8 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,31 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,78 (d, *J* = 52,7 Hz, 2H), 3,14 (dd, *J* = 50,9, 12,9 Hz, 2H), 2,06 – 1,77 (m, 4H), 1,45 (s, 12H).

Síntesis del 8-(5-((trimetilsilil)etinil)piridin-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano (S26b). El compuesto del título **S26b** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S17b** pero en cambio utilizando **S26a**. EM (ESI) m/z 286,2 $[M+H]^+$.

Síntesis del 8-(5-etinilpiridin-2-il)-3-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano (S26). El compuesto del título **S26** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S18** pero en cambio utilizando oxetan-3-ona. EM (ESI) m/z 270,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,18 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,8,

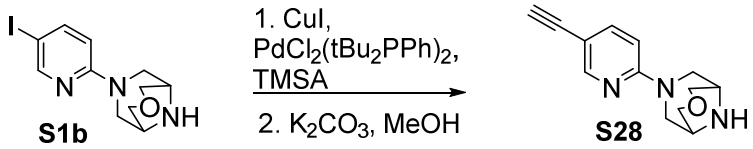
2,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,61 (dt, J = 11,1, 5,5 Hz, 7H), 3,51 - 3,44 (m, 2H), 2,64 (dd, J = 10,9, 2,6 Hz, 3H), 2,23 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 2,14 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,99 (dd, J = 8,3, 4,2 Hz, 2H).



S27a **S27**

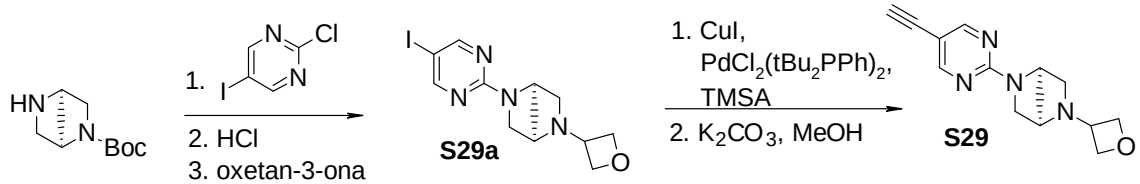
Síntesis del 5-yodo-2-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-il)piridina (S27a). El compuesto del título **S27a** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1a** pero en cambio utilizando 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,16 (dd, J = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,84 (s, 4H), 4,17 (s, 5H).

Síntesis del 5-etinil-2-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-il)piridina (S27). El compuesto del título **S27** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1** pero en cambio utilizando **S27a**. EM (ESI) m/z 201,1 $[M+H]^{+}$.



S1b **S28**

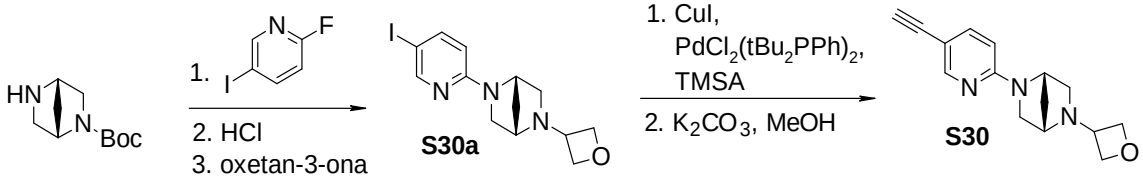
Síntesis del 7-(5-etinilpiridin-2-il)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano (S28). El compuesto del título **S28** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1** pero en cambio utilizando **S1b**. EM (ESI) m/z 230,1 $[M+H]^{+}$. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,25 (s, 1H), 7,56 - 7,43 (m, 1H), 6,48 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 4,12 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 3,93 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 3,59 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,00 (d, J = 1,1 Hz, 1H).



S29a **S29**

Síntesis del (1R,4R)-2-(5-yodopirimidin-2-il)-5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1] heptano (S29a) El compuesto del título **S29a** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S7a** pero en cambio utilizando (1R,4R)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo. EM (ESI) m/z 359,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,37 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,69 (dt, J = 10,0, 6,5 Hz, 2H), 4,55 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,48 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,98 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,46 (dd, J = 11,0, 1,6 Hz, 1H), 3,36 (dd, J = 10,8, 2,0 Hz, 1H), 2,98 (dd, J = 9,6, 2,0 Hz, 1H), 2,82 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,97 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 9,8 Hz, 1H).

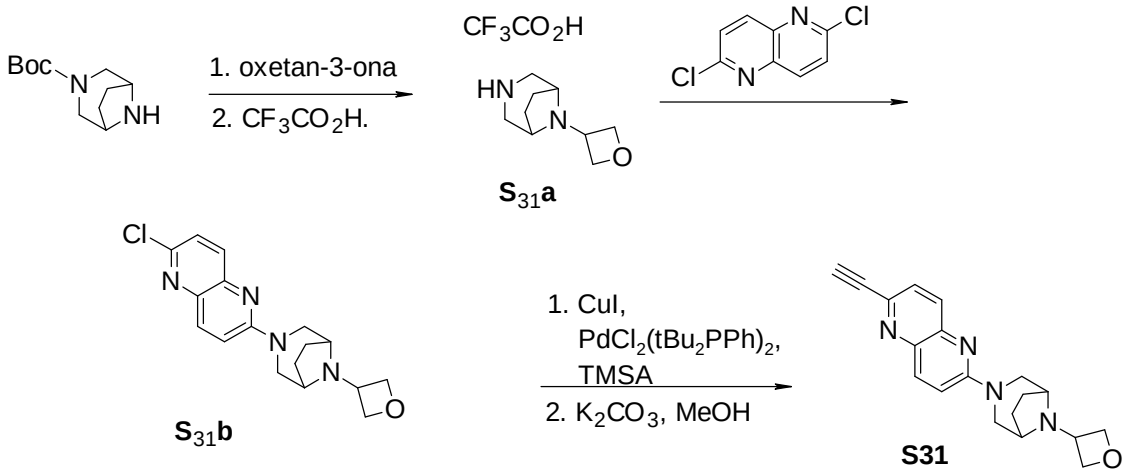
Síntesis del (1R,4R)-2-(5-etinilpiridin-2-il)-5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabiciclo [2.2.1] heptano (S29) El compuesto del título **S29** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1** pero en cambio utilizando **S29a**. EM (ESI) m/z 257,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,39 (s, 2H), 4,88 (s, 1H), 4,70 (dt, J = 9,5, 6,5 Hz, 2H), 4,52 (dt, J = 26.3, 6,0 Hz, 2H), 3,99 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,52 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 11,0, 2,0 Hz, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,99 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,83 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,98 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 1,87 (d, J = 9,8 Hz, 1H).



Síntesis del (1S,4S)-2-(5-yodopiridin-2-il)-5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1] heptano (S30a) El compuesto del título **S30a** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1c** pero en cambio utilizando (1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo. EM (ESI) m/z 358,0 $[M+H]^+$.

Síntesis del (1S,4S)-2-(5-etinilpiridin-2-il)-5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1] heptano (S30) El compuesto del título **S30** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1** pero en cambio utilizando **S30a**. EM (ESI) m/z 256.2 ($[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,12 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,53 (dt, J = 12,9, 6,5 Hz, 2H), 4,36 (dt, J = 31,2, 5,3 Hz, 2H), 3,82 (p, J = 5,9 Hz, 1H), 3,44 (s, 1H),

3,17 (s, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,87 - 2,73 (m, 1H), 2,75 - 2,64 (m, 1H), 1,94 - 1,78 (m, 1H), 1,73 (d, J = 9,7 Hz, 1H).

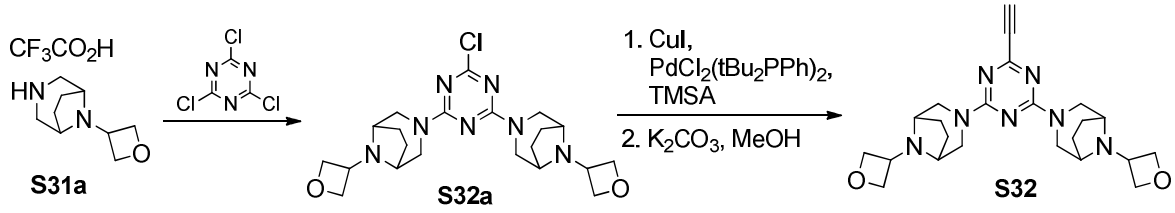


Síntesis del 2,2,2-trifluoroacetato de 8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano S31a). El compuesto del título **S31a** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1c** pero en cambio utilizando 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de terc-butilo seguido de desprotección de Boc en la misma manera que la síntesis del compuesto **S17b**. EM (ESI) m/z 169.2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 4,79 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,66 (dd, J = 7,2, 5,2 Hz, 2H), 4,10 (tt, J = 6,8, 5,2 Hz, 1H), 3,76 (dq, J = 5,0, 2,3 Hz, 2H), 3,51 (dd, J = 13,6, 2,0 Hz, 2H), 3,41 - 3,33 (m, 2H), 2,31 - 2,21 (m, 2H), 2,11 - 1,95 (m, 2H).

Síntesis del 2-cloro-6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1,5-naftiridina (S31b). El compuesto del título **S31b** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1a** pero en cambio utilizando 2,6-dicloro-1,5-naftiridina. EM (ESI) m/z 330,7 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,95 (dd, J = 9,5, 0,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,71 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,58 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,05 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 3,74 - 3,63 (m, 1H), 3,28 - 3,20 (m, 5H), 1,86 (dd, J = 9,1, 4,4 Hz, 2H).

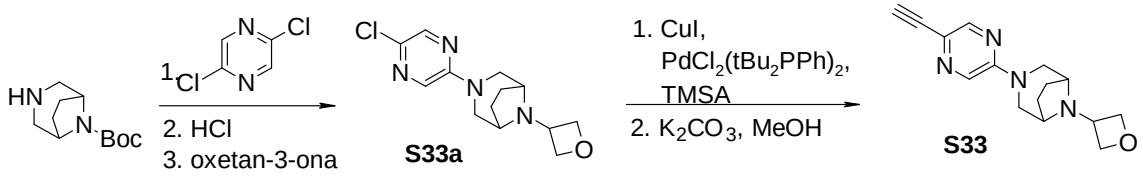
Síntesis del 2-etinil-6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1,5-naftiridina (S31). El compuesto del título **S31** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1** pero en cambio utilizando **S31b**. EM (ESI) m/z 321,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,93 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,77

(d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,63 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,50 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,01 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,61 (p, J = 6,0 Hz, 1H), 3,27 - 3,07 (m, 4H), 3,06 (s, 1H), 1,77 (dd, J = 8,9, 4,3 Hz, 2H), 1,66 - 1,52 (m, 2H).



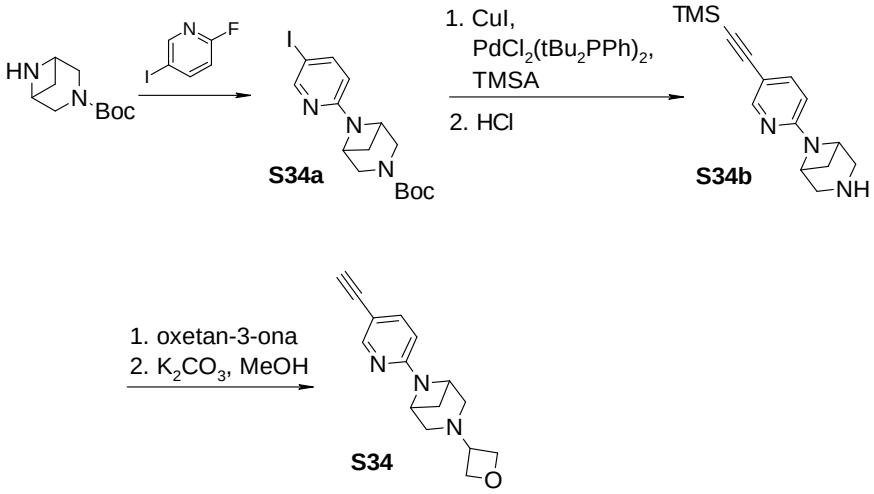
Síntesis del 3,3'-(6-cloro-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo [3.2.1]octano) (S32a) El compuesto del título **S32a** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1a** pero en cambio utilizando **S31a** y 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina. EM (ESI) m/z 448,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 4,70 (t, J = 6,2 Hz, 4H), 4,56 (s, 3H), 4,32 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 4,30 - 4,20 (m, 2H), 3,64 (h, J = 5,8 Hz, 2H), 3,21 - 3,04 (m, 8H), 1,89 - 1,73 (m, 4H), 1,71 - 1,51 (m, 5H).

Síntesis del 3,3'-(6-etinil-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo [3.2.1]octano) (S32). El compuesto del título **S32** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1** pero en cambio utilizando **S32a**. EM (ESI) m/z 438,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 4,55 (t, J = 6,2 Hz, 4H), 4,48 - 4,33 (m, 4H), 4,23 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 4,12 (t, J = 10,9 Hz, 2H), 3,49 (q, J = 5,7 Hz, 2H), 3,05 - 2,85 (m, 8H), 2,78 (s, 1H), 1,71 - 1,57 (m, 4H), 1,52 - 1,34 (m, 4H).



Síntesis del 3-(5-cloropirazin-2-il)-8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano (S33a) El compuesto del título **S33a** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1c** pero en cambio utilizando 2,5-dicloropirazina EM (ESI) m/z 281,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,04 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,72 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,58 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,77 (dd, J = 11,6, 2,3 Hz, 2H), 3,69 (ddd, J = 11,9, 6,5, 5,5 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 4,8, 2,6 Hz, 2H), 3,18 (dd, J = 11,5, 2,3 Hz, 2H), 1,92 - 1,83 (m, 2H), 1,73 - 1,65 (m, 2H).

Síntesis del 3-(5-etinilpirazin-2-il)-8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano (S33) El compuesto del título **S33** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1** pero en cambio utilizando **S33a**. EM (ESI) m/z 271,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,21 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,73 (dd, J = 6,3 Hz, 2H), 4,59 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,90 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,70 (p, J = 6,0 Hz, 1H), 3,27 - 3,18 (m, 4H), 3,17 (s, 1H), 1,94 - 1,83 (m, 2H), 1,74 - 1,64 (m, 2H), 1,57 (s, 1H).

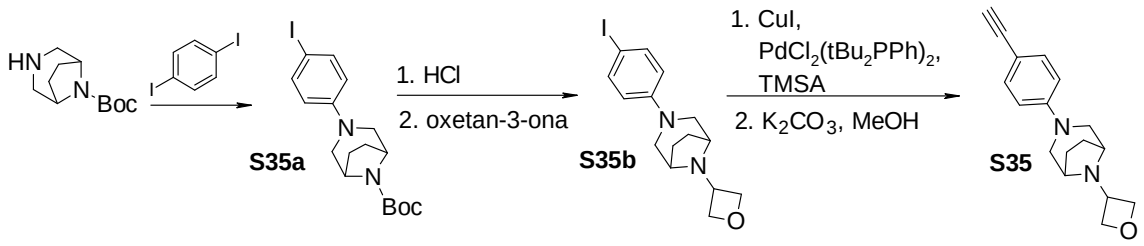


Síntesis del 6-(5-yodopiridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (S34a) El compuesto del título **S34a** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1a** pero en cambio utilizando 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de terc-butilo. EM (ESI) m/z 401,8 $[M+H]^+$.

Síntesis del 6-(5-((trimetilsilil)etinil)piridin-2-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano (S34b). El compuesto del título **S34b** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1c** pero en cambio utilizando **S34a**. EM (ESI) m/z 272,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,22 - 8,09 (m, 1H), 8,01 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,86 - 4,71 (m, 3H), 3,69 - 3,57 (m, 3H), 3,53 - 3,44 (m, 3H), 3,10 - 3,03 (m, 3H), 2,96 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 2,02 - 1,95 (m, 1H), 0,00 (s, 9H).

Síntesis del 6-(5-etinilpiridin-2-il)-3-(oxetan-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano

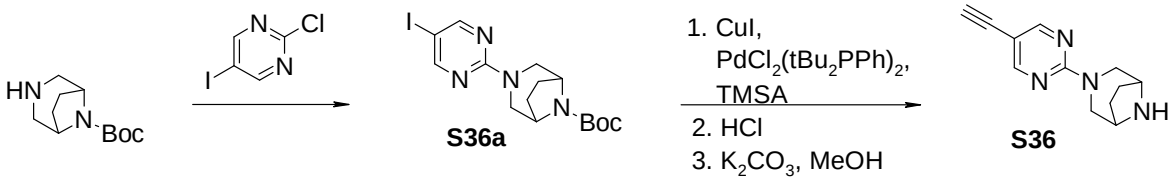
(S34). El compuesto del título **S34** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1** pero en cambio utilizando **S34b**. EM (ESI) m/z 256,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,56 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,51 - 4,32 (m, 4H), 3,73 (s, 1H), 3,26 - 3,11 (m, 2H), 3,08 (s, 1H), 3,00 - 2,85 (m, 2H), 2,71 - 2,58 (m, 1H), 2,21 - 1,98 (m, 1H).



Síntesis del 3-(4-yodofenil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (S35a). El compuesto del título **S35aa** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1c** pero en cambio utilizando 1,4-diyodobenceno. EM (ESI) m/z 414,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,56 - 7,43 (m, 2H), 6,68 - 6,55 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,35 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,00 - 1,80 (m, 4H), 1,76 (s, 9H).

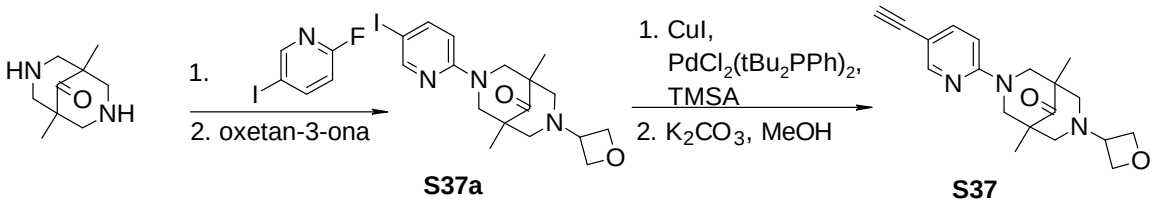
Síntesis del 3-(4-yodofenil)-8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano (S35b). El compuesto del título **S35b** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1c** pero en cambio utilizando **S35a**. EM (ESI) m/z 371,2 $[M+H]^+$.

Síntesis del 3-(4-etinilfenil)-8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano (S35). El compuesto del título **S35** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1** pero en cambio utilizando **S35b**. EM (ESI) m/z 269,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,19 - 7,08 (m, 2H), 6,53 – 6,40 (m, 2H), 4,49 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,50 (s, 1H), 3,18 (dd, J = 11,0, 2,5 Hz, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,84 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 2,75 (s, 1H), 1,72 - 1,47 (m, 4H).



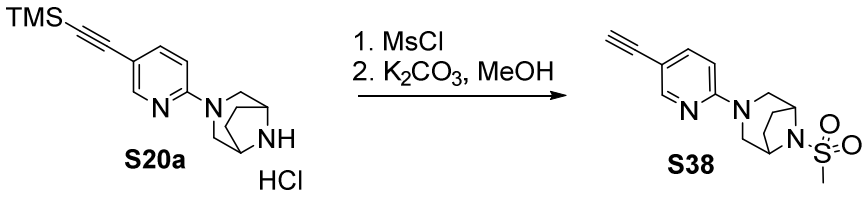
Síntesis del 3-(5-yodopirimidin-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (S36a). El compuesto del título **S36a** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1a** pero en cambio utilizando 2-cloro-5-yodopirimidina. EM (ESI) m/z 416,8 $[M+H]^+$.

Síntesis del 3-(5-etinilpirimidin-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano (S36). El compuesto del título **S36** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1** pero en cambio utilizando **S36a**. EM (ESI) m/z 215,2 $[M+H]^+$.

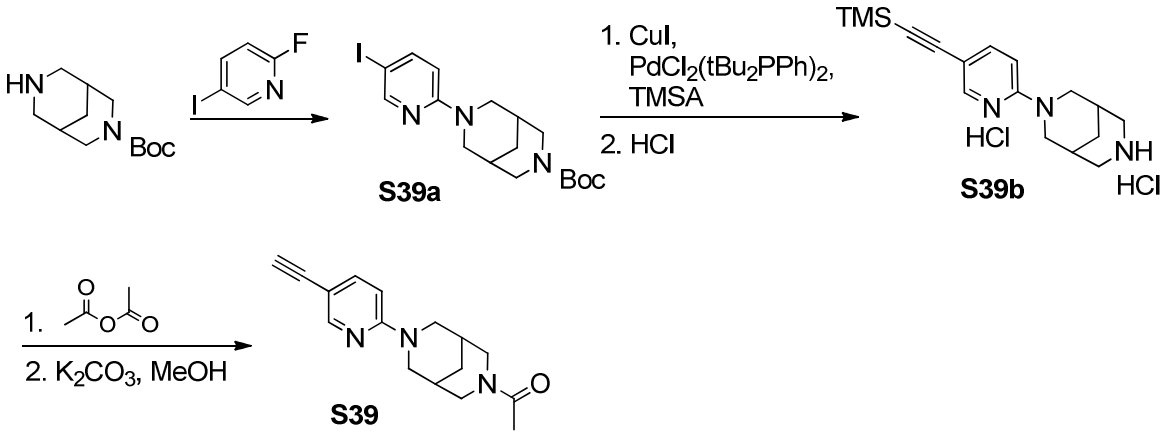


Síntesis del 3-(5-yodopiridin-2-il)-1,5-dimetil-7-(oxetan-3-il)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonan-9-ona (S37a). El compuesto del título **S37a** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1c** pero en cambio utilizando 1,5-dimetil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonan-9-ona. EM (ESI) m/z 428,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,34 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,37 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 3,29 - 3,05 (m, 3H), 3,02 - 2,80 (m, 1H), 2,17 (dd, J = 11,2, 2,3 Hz, 2H), 1,55 (s, 2H), 1,03 (s, 6H).

Síntesis del 3-(5-etinilpiridin-2-il)-1,5-dimetil-7-(oxetan-3-il)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonan-9-ona (S37) El compuesto del título **S37** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1** pero en cambio utilizando **S37a**. EM (ESI) m/z 326,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,34 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 4,34 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,12 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,24 - 2,99 (m, 3H), 2,91 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 2,17 (dd, J = 11,3, 2,3 Hz, 2H), 1,55 (s, 1H), 1,03 (s, 6H).



Síntesis del 3-(5-etinilpiridin-2-il)-8-(metilsulfonil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano (S38). A una solución de **S20a** (630 mg, 1,76 mmol) en DCM (10mL) se adicionó N,N-diisopropiletilamina (1,22 ml, 0,01 mol), la mezcla se enfrió a 5ºC, y luego se adicionó cloruro de metanosulfonilo (0,2 ml, 3,0 Mmol). Después de 3 minutos, la reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO3, la capa orgánica se separó, se secó sobre Na2SO4, se filtró, se concentró y el residuo se disolvió en MeOH (15 ml), la solución se enfrió a 10ºC y luego se adicionó K2CO3 (0,44 g, 0,01 mol). Después de 15 minutos, el precipitado se separó por filtración, se enjuagó con MeOH al 10% en agua y se secó al vacío para proporcionar **S38** (477 mg, 93,1%) EM (ESI) m/z 292,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,07 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 4,7, 2,4 Hz, 2H), 3,83 (dd, J = 12,3, 2,5 Hz, 2H), 2,92 (dd, J = 12,1, 2,1 Hz, 2H), 2,84 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,89 - 1,76 (m, 2H), 1,65 - 1,56 (m, 2H).

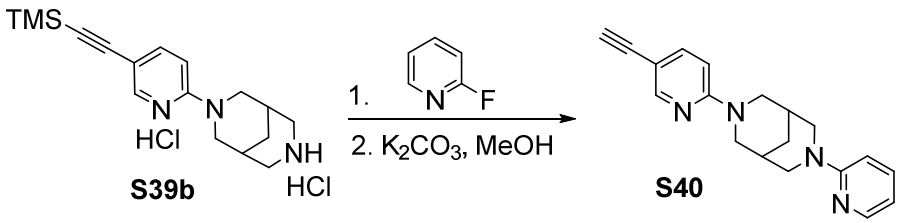


Síntesis del 7-(5-yodopiridin-2-il)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de terc-butilo (S39a). El compuesto del título **S39a** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1a** pero en cambio utilizando 3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de terc-butilo. EM (ESI) m/z 430,2 $[M+H]^+$.

Síntesis del dihidrocloruro de 3-(5-((trimetilsilil)etinil)piridin-2-il)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano (S39b). El compuesto del título **S39b** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1** pero en cambio utilizando

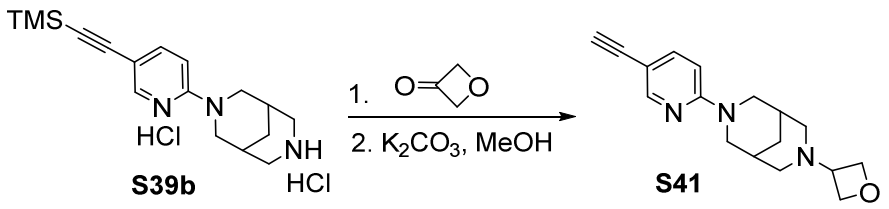
S39a. EM (ESI) m/z 300,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 3,30 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 3,21 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 3,12 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 2,21 (s, 2H), 1,87 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 1,78 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 0,00 (s, 9H).

Síntesis del 1-(7-(5-etinilpiridin-2-il)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonan-3-il)etan-1-ona (S39). A una mezcla de **S39b** (0,39 g, 1 mmol) y Et_3N (0,73 ml, 0,01 mol) en DCM (10 mL), se adicionó anhídrido acético (0,14 ml, 1 mmol). Después de 5 minutos, la reacción se inactivó con NaOH 1M, las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y el residuo se disolvió en MeOH (20 ml), luego se adicionó K_2CO_3 (0,44 g, 3 mmol) . Después de 20 minutos, la reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice. (60% - 100% de EtOAc/hexanos a 5% de MeOH / EtOAc) para dar **S39** (111 mg, 39%) EM (ESI) m/z 270,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,12 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 9,0, 0,8 Hz, 1H), 4,74 - 4,59 (m, 2H), 4,33 - 4,20 (m, 1H), 4,04 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,42 (dt, J = 13,5, 2,7 Hz, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,11 (dddd, J = 11,1, 8,0, 3,2, 2,2 Hz, 2H), 2,87 (dt, J = 13,5, 2,6 Hz, 1H), 2,06 (q, J = 3,0 Hz, 2H), 2,01 - 1,94 (m, 2H), 1,84 (s, 3H).

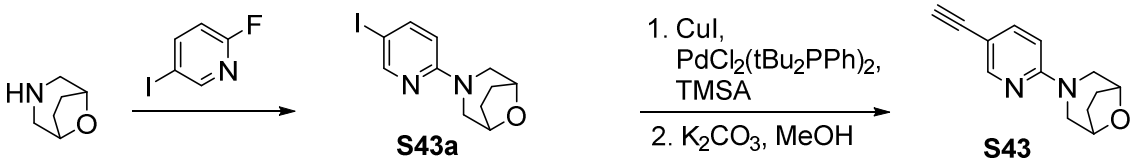


Síntesis del 3-(5-etinilpiridin-2-il)-7-(piridin-2-il)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano (S40). En un tubo de microondas se calentaron en el microondas una mezcla de S39b (0,21 g, 0,6 Mmol), 2-Fluoropiridina (0,1 ml, 1 mmol), bicarbonato de sodio (0,24 g, 3 mol) en NMP (1 mL) a 130ºC durante 20 minutos, luego a 150ºC durante 20 minutos, la reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice para dar **S40** (9 mg, 5%) EM (ESI) m/z 305,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,06 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 5,1, 2,0 Hz, 1H), 7,25

(dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 1H), 6,39 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,36 - 6,30 (m, 2H), 4,39 - 4,17 (m, 4H), 3,15 - 3,02 (m, 5H), 2,93 (s, 1H), 2,18 - 2,07 (m, 2H), 1,89 (d, J = 3,4 Hz, 2H).

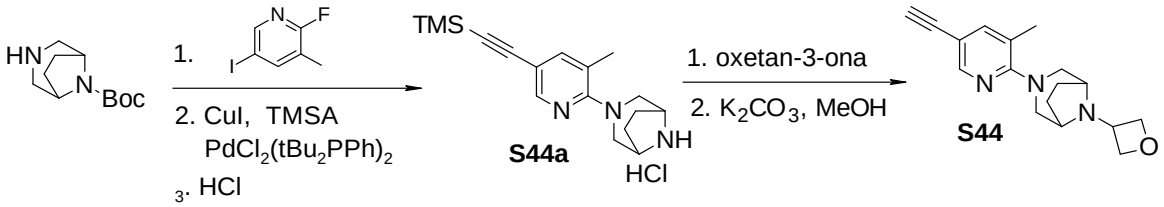


Síntesis del 3-(5-etinilpiridin-2-il)-7-(oxetan-3-il)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano (S41). El compuesto del título **S41** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1** pero en cambio utilizando **S39b**. EM (ESI) m/z 284,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,17 - 7,96 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,77 - 6,49 (m, 1H), 4,41 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,26 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,19 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 3,31 (s, 1H), 3,23 - 3,12 (m, 3H), 2,80 - 2,65 (m, 2H), 2,13 - 1,91 (m, 4H), 1,91 - 1,76 (m, 1H), 1,73 - 1,61 (m, 1H).z



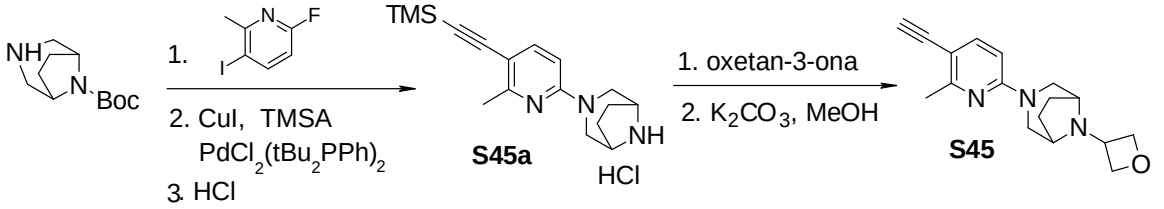
Síntesis del 3-(5-yodopiridin-2-il)-8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octano (S43a). El compuesto del título **S43a** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1a** pero en cambio utilizando 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octano. EM (ESI) m/z 317,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del 3-(5-etinilpiridin-2-il)-8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octano (S43b). El compuesto del título **S43** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1** pero en cambio utilizando **S43a**. EM (ESI) m/z 215,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,17 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 8,9, 0,8 Hz, 1H), 4,46 (dq, J = 4,4, 2,3 Hz, 2H), 3,86 (dt, J = 12,8, 1,1 Hz, 2H), 3,43 (s, 1H), 3,07 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 2,02 - 1,74 (m, 4H).



Síntesis del 3-(3-metil-5-((trimetilsilil)etinil)piridin-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1] octano (S44a) El compuesto del título **S44a** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S3** pero en cambio utilizando 2-fluoro-5-yodo-3-metilpiridina. EM (ESI) m/z 300,3 $[M+H]^+$.

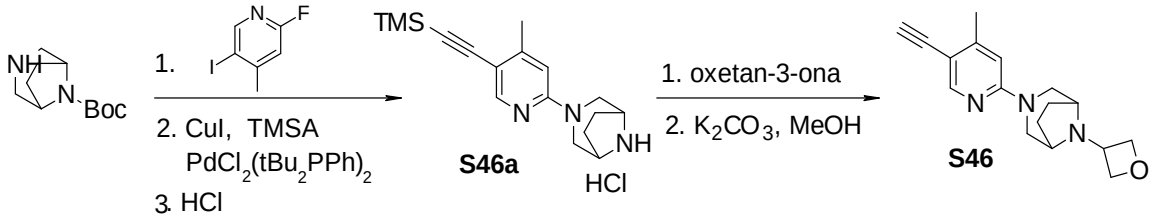
Síntesis del 3-(5-etinil-3-metilpiridin-2-il)-8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1] octano (S44). El compuesto del título **S44** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S3** pero en cambio utilizando **S44a**. EM (ESI) m/z 284,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,24 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,3 Hz, 0H), 7,43 (dd, J = 2,1, 0,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,9 Hz, 0H), 7,19 (d, J = 15,2 Hz, 0H), 5,80 (d, J = 15,1 Hz, 0H), 5,30 (s, 0H), 4,70 (t, J = 6,2 Hz, 3H), 4,59 (s, 2H), 3,76 (s, 1H), 3,35 - 3,26 (m, 2H), 3,18 (d, J = 30,6 Hz, 5H), 3,09 (s, 1H), 2,27 (s, 0H), 2,24 (s, 3H), 1,96 - 1,79 (m, 5H), 0,24 (d, J = 7,3 Hz, 0H), 0,15 (d, J = 6,0 Hz, 0H), 0,08 (s, 0H).



Síntesis del 3-(6-metil-5-((trimetilsilil)etinil)piridin-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1] octano (S45a) El compuesto del título **S45a** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S3** pero en cambio utilizando 6-fluoro-3-yodo-2-metilpiridina. EM (ESI) m/z 300,3 $[M+H]^+$.

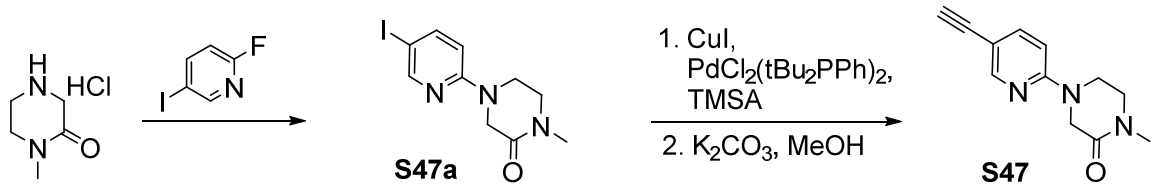
Síntesis del 3-(5-etinil-6-metilpiridin-2-il)-8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1] octano (S45). El compuesto del título **S45** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S3** pero en cambio utilizando **S45a**. EM (ESI)

m/z 284,2 [M+H] $^{+}$. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,46 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,30 (s, 0H), 4,72 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,59 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,07 (d, J = 12,6 Hz, 0H), 3,89 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 3,71 (p, J = 6,0 Hz, 1H), 3,26 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,24 (s, 0H), 3,23 (s, 1H), 3,19 (s, 2H), 3,14 - 3,07 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,85 (dd, J = 11,5, 6,7 Hz, 2H), 1,70 (t, J = 6,7 Hz, 1H).



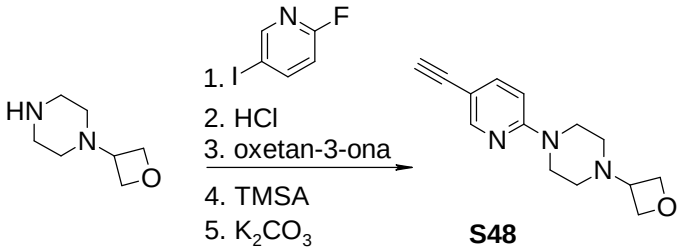
Síntesis del 3-(4-metil-5-((trimetilsilil)etinil)piridin-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1] octano (S46a) El compuesto del título **S46a** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S3** pero en cambio utilizando 2-fluoro-5-yodo-4-metilpiridina. EM (ESI) m/z 300,4 [M+H] $^{+}$.

Síntesis del 3-(5-etinil-4-metilpiridin-2-il)-8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1] octano (S46). El compuesto del título **S46** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S3** pero en cambio utilizando **S46a**. EM (ESI) m/z 284,2 [M+H] $^{+}$. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,22 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,30 (s, 0H), 4,72 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,59 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,85 (dd, J = 11,8, 2,4 Hz, 2H), 3,70 (p, J = 6,0 Hz, 1H), 3,24 (s, 0H), 3,23 (s, 1H), 3,22 - 3,09 (m, 4H), 2,34 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 1,85 (dd, J = 8,9, 4,3 Hz, 2H), 1,72 - 1,66 (m, 2H).



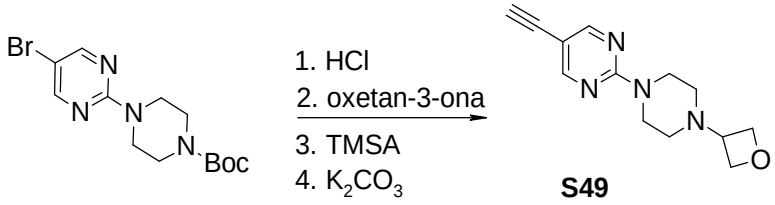
Síntesis del 4-(5-yodopiridin-2-il)-1-metilpiperazin-2-ona (S47a). El compuesto del título **S47a** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1a** pero en cambio utilizando hidrocloruro de 1-Metilpiperazin-2-ona. EM (ESI) m/z 318,0 [M+H] $^{+}$.

Síntesis del 3-(5-etinil-4-metilpiridin-2-il)-8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1] octano 4-(5-etinilpiridin-2-il)-1-metilpiperazin-2-ona (S47). El compuesto del título **S47** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S3** pero en cambio utilizando **S47a**. EM (ESI) m/z 216,1 $[M+H]^+$.



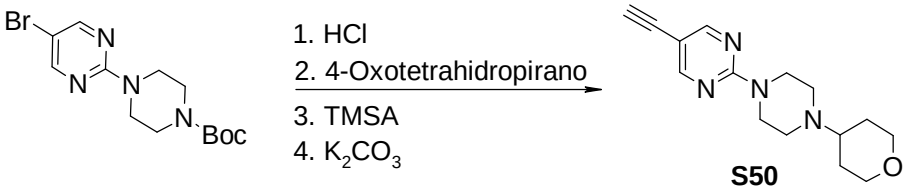
S48

Síntesis del 1-(5-etinilpiridin-2-il)-4-(oxetan-3-il)piperazina (S48). El compuesto del título **S48** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1** pero en cambio utilizando 1-(oxetan-3-il) piperazina. EM (ESI) m/z 244,16 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,70 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 4,63 (t, J = 6,2 Hz, 3H), 3,68 - 3,56 (m, 6H), 3,55 - 3,47 (m, 1H), 3,42 (s, 1H), 2,52 - 2,37 (m, 6H), 1,27 (d, J = 13,9 Hz, 0H).



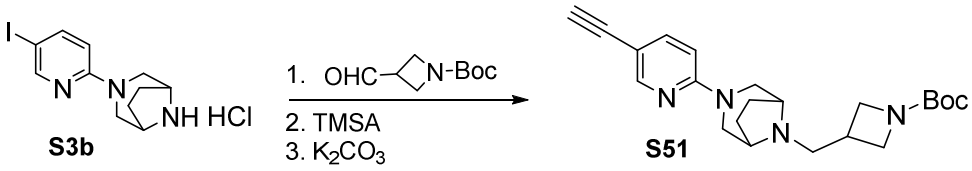
S49

Síntesis del 5-etinil-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirimidina (S49). El compuesto del título **S49** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1** pero en cambio utilizando 4-(5-bromopirimidin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. EM (ESI) m/z 245,2 $[M+H]^+$.

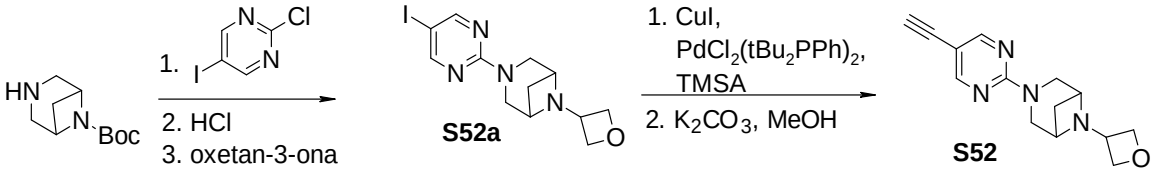


S50

Síntesis del 5-etinil-2-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)pirimidina (S50). El compuesto del título **S50** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1** pero en cambio utilizando 4-(5-bromopirimidin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y 4-Oxotetrahidropirano. EM (ESI) m/z 272,70 $[M+H]^+$.



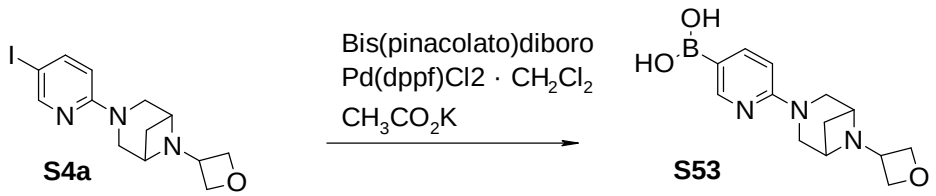
Síntesis del 3-((3-(5-etinilpiridin-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (S51). El compuesto del título **S51** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1** pero en cambio utilizando **S3b** y 3-formilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo. EM (ESI) m/z 383,05 $[M+H]^+$.



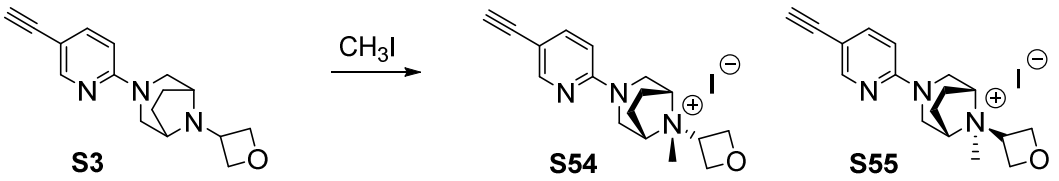
Síntesis del 3-(5-yodopirimidin-2-il)-6-(oxetan-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano (S52a) El compuesto del título **S52a** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1c** pero en cambio utilizando 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de terc-butilo y 2-cloro-5-yodopirimidina. EM (ESI) m/z 359,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,47 (s, 2H), 4,70 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,48 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,87 (p, J = 5,5 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,56 (q, J = 13,2 Hz, 4H), 2,74 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 8,9 Hz, 1H).

Síntesis del 3-(5-etinilpirimidin-2-il)-6-(oxetan-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano (S52) El compuesto del título **S52** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1** pero en cambio utilizando **S52a**. EM (ESI) m/z 257,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,32 (s, 2H), 4,55 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,32 (dd, J = 6,0, 4,8 Hz, 2H), 3,72 (ddd, J = 11,1, 6,2, 4,9 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 6,0 Hz,

2H), 3,50 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 3,43 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 3,06 (s, 1H), 2,58 (dt, J = 8,1, 6,1 Hz, 1H), 1,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

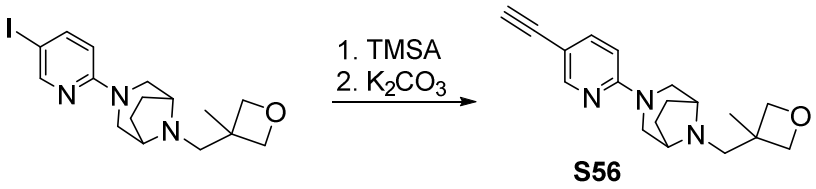


Síntesis del ácido (6-(6-(oxetan-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)borónico (S53) Se desgasificó una suspensión de **S4a** (0,17 g, 0,47 mmol) Bis(Pinacolato)Diboro (0,18 g, 0,72 mmol), acetato de potasio (0,17 g, 1,68 mmol) y [1,1′ bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,04 g, 0,05 mmol) en DMF (4,5 ml) con argón durante 5 min, luego se calentó a 90°C durante 1 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con solución de LiCl al 5% 2x. La capa orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, el residuo se purificó por HPLC y el producto se liofilizó para proporcionar S53. EM (ESI) m/z 276,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,35 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 9,0, 1,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,74 - 4,58 (m, 4H), 4,27 - 3,99 (m, 4H), 3,28 - 3,16 (m, 1H), 2,21 - 2,06 (m, 2H).

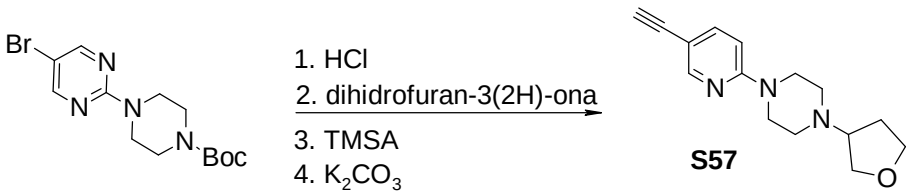


Síntesis del yoduro de 3-(5-etinilpiridin-2-il)-8-metil-8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-io (S54 y S55). A una solución de S3 en acetona (1mL) en un vial a 30 °C se adicionó Yodometano (0,06 ml, 1,0 Mmol), se calentó a 70 °C y la mezcla se agitó durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con éter, se agitó durante 5 minutos, los sólidos se filtraron y secaron en vacío para proporcionar una mezcla 3: 1 de isómeros (S54: S55) donde el producto principal (S4) tiene el metilo en syn con respecto al puente. EM (ESI) m/z 284,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,08 - 8,02 (m, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 1H), 6,58 (d, J = 9,0 Hz, 0H), 6,54 (dd, J = 8,8, 0,9 Hz, 1H), 5,37 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,86 - 4,70 (m, 5H), 4,05

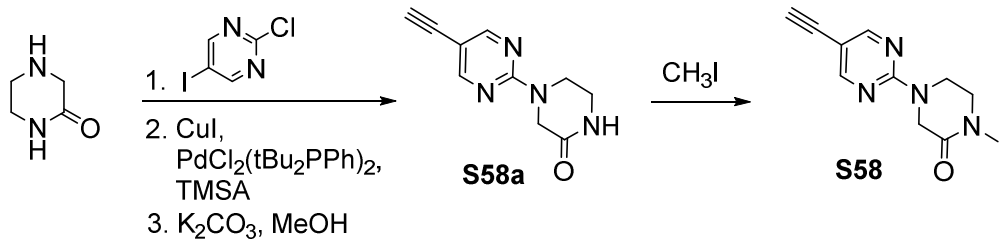
- 3,94 (m, 3H), 3,88 (d, J = 14,3 Hz, 3H), 3,54 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,37 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,34 (s, 4H), 3,30 (s, 1H), 2,37 - 2,27 (m, 2H), 2,21 - 2,11 (m, 1H), 2,07 - 1,94 (m, 2H), 1,94 (s, 1H).



Síntesis del 3-(5-etinilpiridin-2-il)-8-((3-metiloxetan-3-il)metil)-3,8-diazabiciclo [3.2.1]octano (S56). El compuesto del título **S56** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1** pero en cambio utilizando 3-(5-yodopiridin-2-il)-8-((3-metiloxetan-3-il)metil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano. EM (ESI) m/z 298,19 $[M+H]^+$.



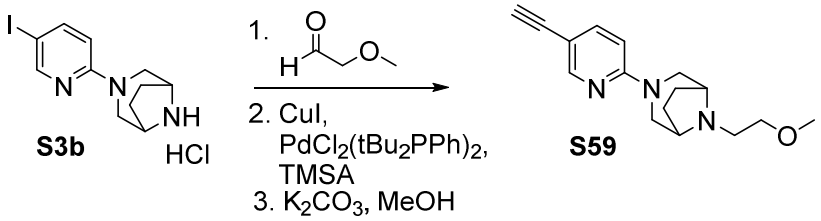
Síntesis del 1-(5-etinilpiridin-2-il)-4-(tetrahidrofuran-3-il)piperazina (S57). El compuesto del título **S57** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S1** pero en cambio utilizando dihidrofuran-3(2H)-ona. Datos de ^{1}H-RMN y EM idénticos a S14.



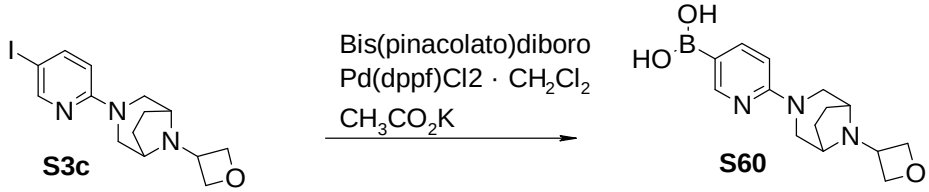
Síntesis del 4-(5-etinilpirimidin-2-il)piperazin-2-ona (S58a). El compuesto del título **S58a** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S47** pero en cambio utilizando piperazin-2-ona y 2-cloro-5-yodopirimidina EM (ESI) m/z 303,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,44 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,76 (s,

2H), 4,16 - 3,91 (m, 2H), 3,47 (td, J = 5,4, 2,7 Hz, 2H), 3,19 (s, 1H).

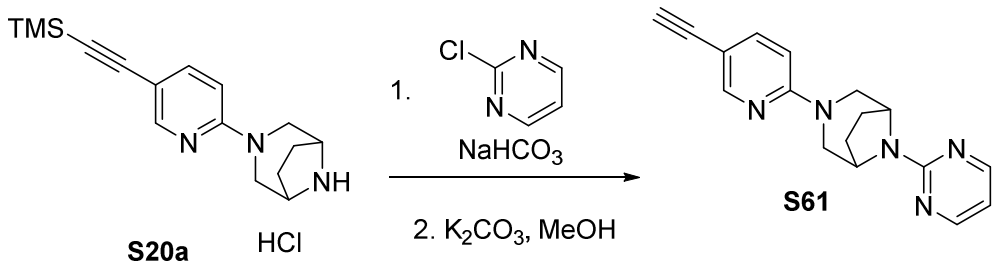
Síntesis del 4-(5-etinilpirimidin-2-il)-1-metilpiperazin-2-ona (S58). A una solución de S58a (115 mg, 0,57 mmol) en THF (5 mL) y DMF (1 mL) aa 0 °C se adicionó hidruro de sodio, (60% dispersión en aceite, 59 mg, 1,475 mmol). Luego de 15 min, se adicionó yodometano (0,15 ml, 2,409 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h, luego se inactivó con agua y se repartió con EtOAc. . La capa orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para proporcionar **S58** (124,9 Mg, 100%). EM (ESI) m/z 217,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,45 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,18 - 4,03 (m, 2H), 3,65 (s, 1H), 3,57 - 3,43 (m, 2H), 3,01 (s, 3H).



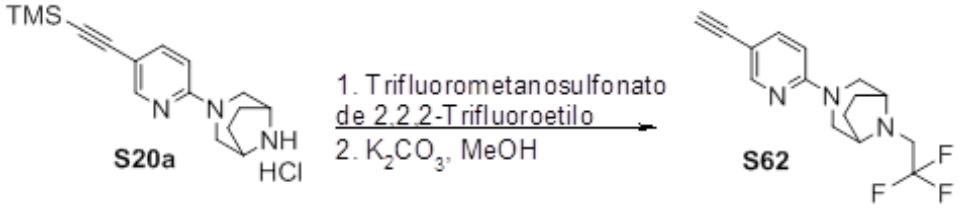
Síntesis del 3-(5-etinilpiridin-2-il)-8-(2-metoxietil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano (S59). El compuesto del título **S59** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S3** pero en cambio utilizando 2-metoxiacetaldehído. EM (ESI) m/z 303,02 $[M+H]^+$.



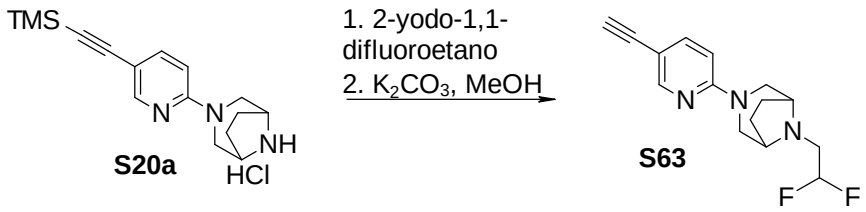
Síntesis del (6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)borónico ácido (S60). El compuesto del título **S60** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S53** pero en cambio utilizando **S3c**. EM (ESI) m/z 290,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,33 (s, 1H), 8,08 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 4,76 (dd, J = 7,7, 5,2 Hz, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,17 (d, J = 13,4 Hz, 3H), 4,00 (s, 2H), 3,46 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 2,28 - 2,10 (m, 2H), 2,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H).



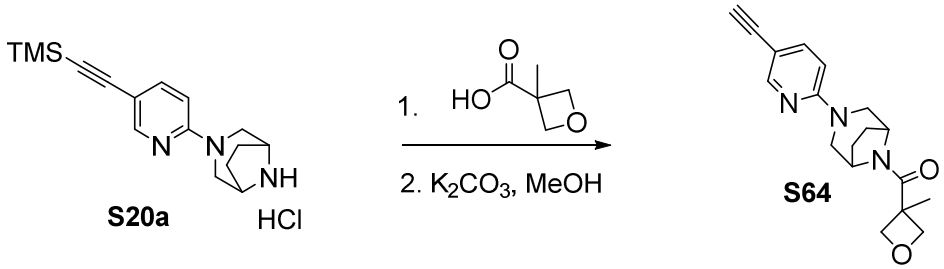
Síntesis del 3-(5-etinilpiridin-2-il)-8-(pirimidin-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano (S61). Se agitó una suspensión de S20a (0,15 g, 0,42 mmol), bicarbonato de sodio (250 mg, 2,9 Mmol), y 2-Cloropirimidina (0,17 g, 1,5 Mmol) en isopropanol (1,5 ml) a 65 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celita. La mezcla cruda se concentró a vacío y se redisolvió en metanol (5 ml). Se adicionó potasio carbonato de (0,29 g, 2,1 Mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La reacción se inactivó con agua y el producto crudo se extrajo en DCM, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna. (30% → 70% EtOAc → hexanos). EM (ESI) m/z 292,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,35 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,17 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 9,0, 0,8 Hz, 1H), 6,64 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,89 (dq, J = 4,6, 2,3 Hz, 3H), 4,02 (dd, J = 12,4, 2,3 Hz, 3H), 3,42 (s, 1H), 3,13 (dd, J = 12,3, 2,3 Hz, 3H), 2,08 - 1,96 (m, 3H), 1,96 - 1,82 (m, 3H).



3-(5-etinilpiridin-2-il)-8-(2,2,2-trifluoroetil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano (S62). El compuesto del título **S62** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **S63** pero en cambio utilizando trifluorometanosulfonato de 2,2,2-Trifluoroetilo. EM (ESI) m/z 296,20 $[M+H]^+$.



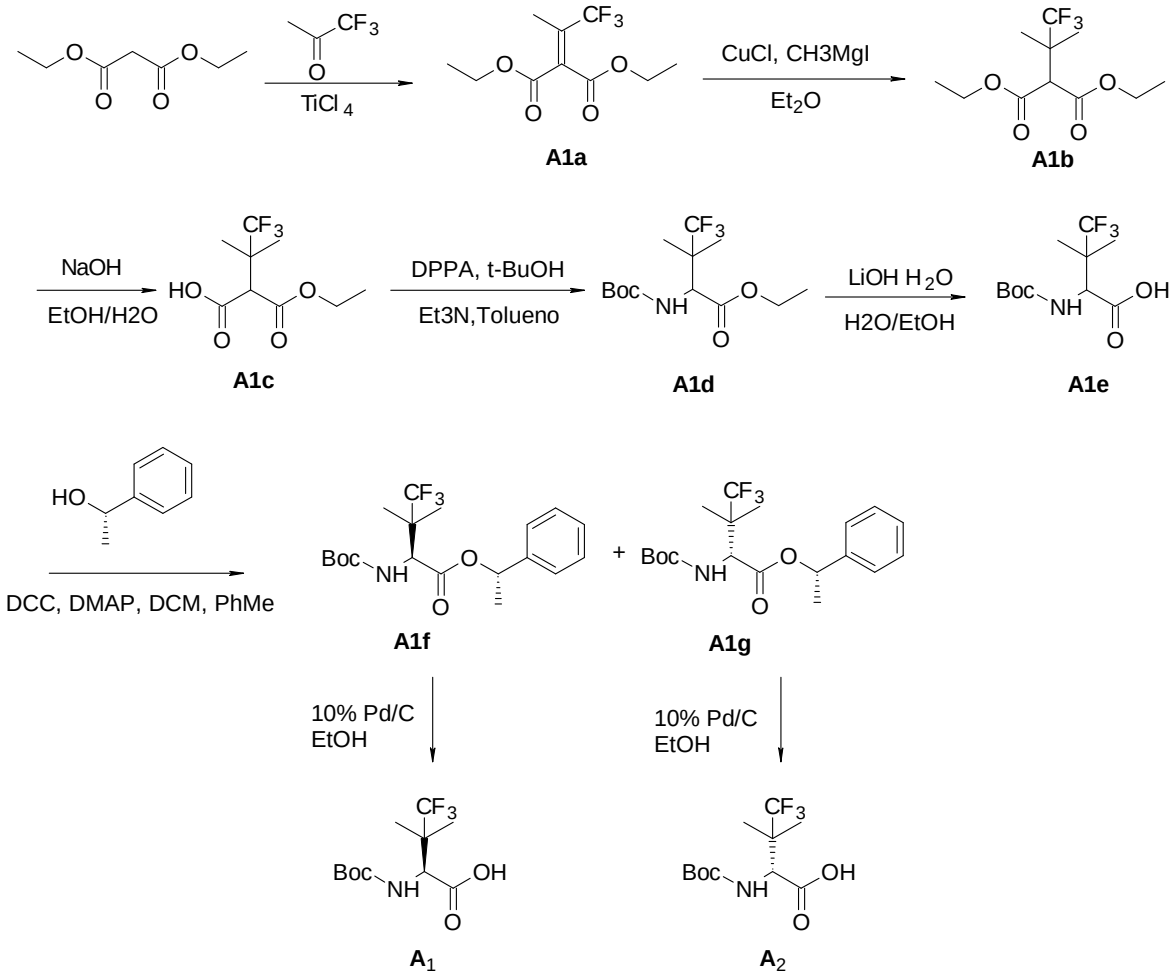
Síntesis del 8-(2,2-difluoroetil)-3-(5-etinilpiridin-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano (S63). A una suspensión de Reactivo 1 (0,2 g, 0,56 mmol) y 2-Yodo-1,1-difluoroetano (0,15 g, 0,78 mmol) en 1,4-Dioxano (3 ml) se adicionó carbonato de Cesio 99,95% (0,21 g, 3,35 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante la noche. Se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó sulfonato de 2,2-difluoroetilo trifluorometano (98% min) (0,17 g, 0,78 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 8 h. Se inactivó con salmuera, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na2SO4, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de sílice (10% de EtOAc/Hex). El producto se disolvió en metanol (3 ml), se adicionó carbonato de potasio (0,11 g, 0,82 mmol) y después de 1 h la mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre Na2SO4, se filtró y se concentró para dar **S63** (76 mg, 99,7%). EM (ESI) m/z 278,2 $[M+H]^+$



Síntesis (3-(5-etinilpiridin-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)(3-metiloxetan-3-il)metanona (S64) A **S20a** suspendido en CH_2Cl_2 (10 mL) se adicionó ácido 3-metiloxetano-3-carboxílico (0,12g, 1 mmol), Et_3N (0,68 ml, 5 mmol) seguido de HATU (0,48 g, 1 mmol). La mezcla se agitó durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (20 ml), se enfrió a 5ºC y se adicionó carbonato de potasio (0,4 g, 3 mmol). Después de 30 minutos, la reacción se inactivó con agua y salmuera, se extrajo en DCM, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (60% - 100% de EtOAc/hexanos a 5% MeOH / EtOAc) para dar **S64.**

EM (ESI) m/z 312,22 [M+H].

2.3 SÍNTESIS DE LOS INTERMEDIARIOS A



Síntesis del 2-(1,1,1-trifluoropropan-2-ilideno)malonato de etilo (A1a) Una mezcla de THF seco (5000 ml) y CCl4 seco (600 ml) se enfrió a 0ºC y se trató con TiCl4 (275 ml, 2,50 moles). La suspensión amarilla resultante se agitó a 0°C durante 5 min, se trató secuencialmente con 1,1,1-trifluoropropan-2-ona (140 g, 1,25 mol) y malonato de dietilo destilado recién destilado (200 g, 1,25 mol), y luego se agitó a 0°C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se trató a continuación con una solución de piridina seca (400 ml) en THF seco (500 ml) y se agitó a 0ºC durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (1L x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y $NaHCO_3$ saturado, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se

purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc: PE = 1:50) para dar el compuesto del título. **A1a** (298 g, 94%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 4,32-4,23 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,33-1,24 (m, 6H).

Síntesis del 2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)malonato de dietilo (A1b) Se agitó una mezcla de yoduro de metilmagnesio (3,0 Mol/L en éter, 10 L, 30 mol) y cloruro cuproso (3,5 g, 35 mmol) a 0 °C, se trató con una solución del compuesto **A1a** (178 g, 700 mmol) en Et_2O seco (1000 mL) por 30 min, y se agitó a ta durante 30 minutos y luego se inactivó con la adición gota a gota de agua helada (1,5 L) seguido de HCl ac (3 mol/L, 350 mL). La mezcla se extrajo luego con Et_2O (1 L x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaOH acuoso (1 N), agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron. El residuo del compuesto en crudo **A1b** (90 g, 47%) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI) m/z 271 $[M+H]^+$.^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 4,22-4,15 (m, 4H), 3,64 (s, 1H), 1,38 (s, 6H), 1,30-1,24 (m, 6H).

Síntesis del ácido 2-(etoxicarbonil)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutanoico (A1c) Se trató una solución del compuesto **A1b** (144 g, 0,53 mol) en una mezcla de EtOH (500 mL) y agua (500 mL) con NaOH (19 g, 0,48 mmol) en porciones a 0 ^oC, y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se evaporó para dar un jarabe, se disolvió en agua (1 L) y se extrajo con Et_2O (2 L). La fase acuosa se acidificó con HCl 1 M a pH = 2,0 y se extrajo con EtOAc (1 L x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título **A1c** (107 g, 84%) que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. EM (ESI) m/z 241 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 4,23 (q, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,69 (s, 1H), 1,40 (s, 6H), 1,27 (t, *J* = 5,1 Hz, 3H).

Síntesis del 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutanoato de etilo (A1d) Se trató una solución del compuesto **A1c** (110 g, 454 mmol) en tolueno seco (600 mL) con trietilamina (45,4 g, 454 mmol) y difenilfosforil azida (125 g, 454 mmol), la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora, luego se adicionó t-BuOH (46,7 g, 630 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc (1L), se lavó con

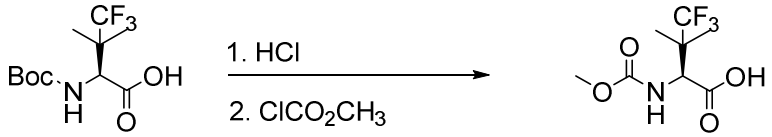
solución de $NaHCO_3$ al 5%, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. El resto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc: PE = 1: 9) para dar el compuesto crudo **A1d** (60 g, 46%), que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.. EM (ESI) m/z 313 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 5,20 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,25-4,16 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,39-1,26 (m, 6H), 1,19 (m, 3H).

Síntesis del ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutanoico (A1e) A una solución del compuesto **A1d** (380 g, 1214 mmol) en agua (2000 mL) y etanol (2000 mL) se adicionó $LiOH.H_2O$ (134 g, 3166 mmol). La mezcla se agitó durante la noche. Se diluyó con EtOAc, se acidificó a pH = 2, se extrajo con EtOAc (2000 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para proporcionar el compuesto **A1e** (300 g, 86%) como un sólido blanco. ^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 5,20 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,30 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

Síntesis del 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4,4,4-trifluoro-3,3- dimetilbutanoato de (*S*)-(*S*)-1-feniletilo (A1g) Se combinaron el ácido **A1e** (300 g, 1052 mmol) y (*N*,*N'*-Diciclohexilcarbodiimida (325 g, 1578 mmol) en DCM (250 mL) y PhMe (4000 mL). La solución se enfrió a 0 °C, y entonces se adicionaron 4-(Dimetilamino)piridina (128 g, 1052 mmol) y (*S*)-(-)-1-Feniletanol (128 g, 1052 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró, y luego el residuo se recogió en EtOAc/agua, y se extrajo con EtOAc (2000 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0 - 8% de EtOAc/PE) para obtener dos compuestos. La mezcla de diastereómeros se separó por columna quiral (IA; Heptano;IPA (70:30)). Se recolectó el primer pico para obtener el compuesto **A1f** (105 g, 25%) y se recolectó el segundo pico para obtener el compuesto **A1g** (80 g, 19%). ^1H RMN del compuesto **A1f** ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,38-7,31 (m, 5H), 5,90 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 5,18 (d, *J* = *9,6* Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = *9,6* Hz, 1H), 1,56 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,31 (s, 3H), 1,21 (s, 3H). ^1H RMN del compuesto **A1g** ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,34-7,30 (m, 5H), 5,92 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 5,20 (d, *J* = *9,6* Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = *9,6* Hz, 1H), 1,58 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,21 (s, 3H), 1,11 (s, 3H).

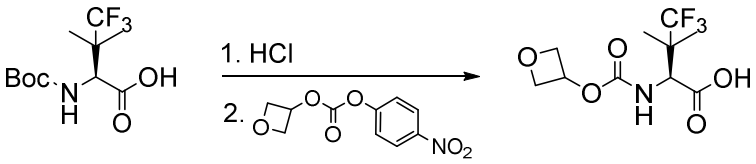
Síntesis del ácido (S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutanoico (A1) Se diluyó el compuesto **A1f** (83 g, 214 mmol) con etanol (1000 mL). Se adicionó Pd/C (10%, húmedo, 17 g) y la atmósfera fue reemplazada por hidrógeno. Después de agitar durante 5 horas, la mezcla se filtró sobre Celita, se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró para obtener el producto **A1** (50 g, 82%). EM (ESI) m/z 186 [M-Boc +1] $^{+}$. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12,98 (br s, 1H), 7,18 (d, *J = 9,6* Hz, 1H), 4,27 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,14 (s, 6H).

Síntesis del ácido (R)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutanoico (A2) Se diluyó el compuesto **A1g** (80 g, 205 mmol) con etanol (800 mL). Se adicionó Pd/C (10%, húmedo, 15 g) y la atmósfera fue reemplazada por hidrógeno. Después de agitar durante 5 horas, la mezcla se filtró sobre Celita, se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró para obtener el producto **A2** (45 g, 77%). EM (ESI) m/z 186 [M-Boc +1] $^{+}$. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ7,18 (d, *J = 9,6* Hz, 1H), 4,25 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,14 (s, 6H).



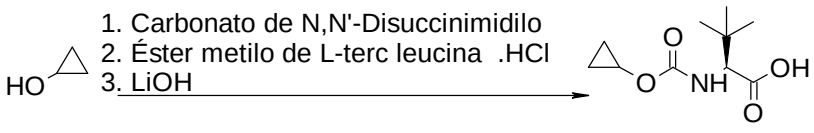
A1 **A3**

Síntesis del ácido (S)-4, 4, 4-trifluoro-2-((metoxicarbonil) amino)-3, 3-dimetilbutanoico (A3) A una solución de **A1** (10 g, 35,06 mmol) en DCM (160 mL) y MeOH (40 mL), se adicionó HCl (4,0M en dioxano, 40 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró a sequedad (espumosa). El residuo se disolvió en una mezcla de dioxano y NaOH 2 M (90 ml), se agitó durante 5 minutos, y luego se adicionó cloroformoato de metilo (5,7 ml, 73,33 mmol). Después de 4 h, la reacción se extrajo con 2 x 100 ml de DCM (descarte de compuestos orgánicos) y la capa acuosa se ajustó a pH~2 con HCl 4 M (~50 ml). La capa acuosa se extrajo con 2 x 150 ml de EtOAc, las capas de EtOAc combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar **A3** (8,54 g, 100%). EM (ESI) m/z 244,0 [M+H] $^{+}$. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 4,57 - 4,41 (m, 1H), 3,66 (d, J = 2,1 Hz, 5H), 1,25 (d, J = 10,0 Hz, 7H).



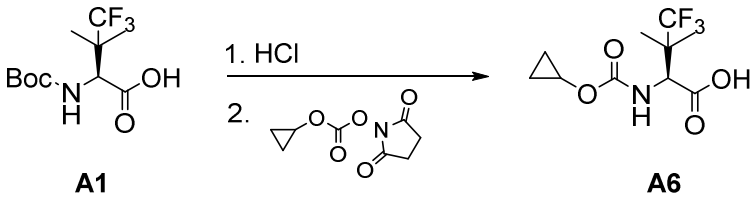
A1 A4

Síntesis del ácido (S)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-2-(((oxetan-3-iloxi) carbonil) amino)butanoico (A4). El compuesto del título **A4** fue preparado de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **A3** pero en cambio utilizando oxetan-3-ilcarbonato de 4-nitrofenilo. EM (ESI) m/z 285,5 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,66 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,37 (tt, J = 6,3, 5,1 Hz, 1H), 4,87 - 4,82 (m, 2H), 4,62 (tdd, J = 7,5, 5,1, 0,9 Hz, 2H), 4,49 - 4,41 (m, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).



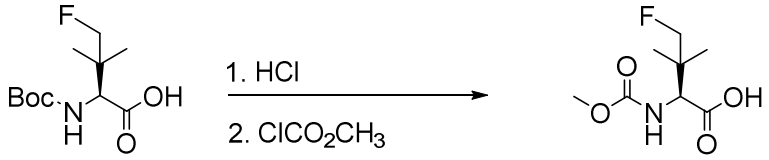
A_5

Síntesis del ácido (S)-2-((ciclopropoxicarbonil) amino)-3, 3-dimetilbutanoico (A5) A una solution de ciclopropanol (0,4 ml, 6,37 mmol) en CH_3CN (18 mL) a 0°C, se adicionó carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (DSC) (3,26 g, 12,74 mmol) seguido de Et_3N (2,66 ml, 19,11 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40ºC y se agitó durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con DCM, el sólido se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía en columna de sílice (10% - 100% de EtOAc/hexanos). El producto (663 mg, 3,33 mmol) se disolvió en THF (5 ml) y se adicionaron hidrocloruro del éster de metilo de L-terc-leucina (0,91 g, 5 mmol) y Et_3N (1,39 ml, 0,01 mol), la reacción se calentó hasta 40°C durante 18 h, luego a temperatura ambiente durante 48 h, diluido con EtOAc, lavado con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida y el residuo (760 mg, 3,31 mmol) se disolvió en una mezcla de Metanol (4 ml)/agua (2 ml), hidróxido de litio, monohidratado (0,56 g, 0,01 mol). Después de 16 h, la mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na2SO4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar **A5** ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 4,19 (d, *J* = *9,6* Hz, 1H), 1,02 (s, 11H), 0,68 (d, *J* = 4,8 Hz, 5H).



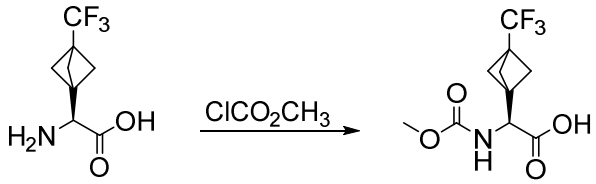
A1 A6

Síntesis del ácido (S)-2-((ciclopropoxicarbonil)amino)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutanoico (A6) El compuesto del título **A6** fue preparado de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **A3** pero en cambio utilizando (2,5-dioxopirrolidin-1-il) carbonato de ciclopropilo. 1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 5,33 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,08 – 4,01 (m, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 0,81 – 0,52 (m, 4H).



A7

Síntesis del ácido (S)-4-fluoro-2-((metoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoico (A7) El compuesto del título **A7** fue preparado de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **A3** pero en cambio utilizando ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-fluoro-3,3-dimetilbutanoico (US 2013/0183629 A1 (pp. 178-179))

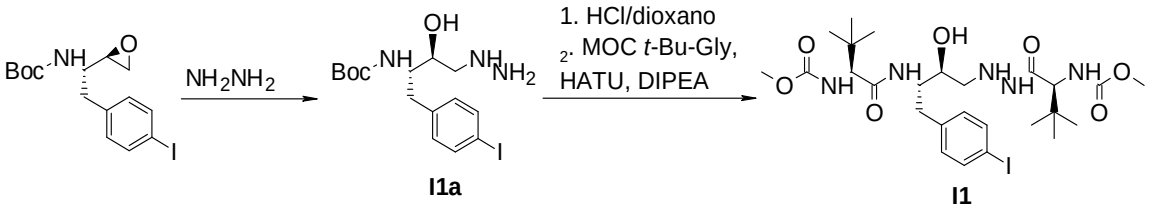


A8

Síntesis del ácido (S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetico (A8). El compuesto del título **A8** fue preparado de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **A3** pero en cambio utilizando ácido (S)-2-amino-2-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-

il)acético. EM (ESI) m/z 267,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 4,35 - 4,26 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 1,97 (qd, J = 9,6, 1,7 Hz, 6H).

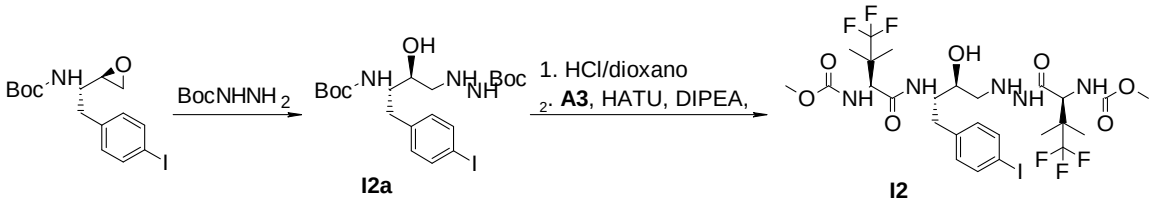
2,4 SÍNTESIS DE LOS INTERMEDIARIOS I



Síntesis del ((2*S*,3*S*)-4-hidrazinil-3-hidroxi-1-(4-yodofenil)butan-2-il) carbamato de *terc*-butilo (I1a). A una solución de NH_2NH_2 (48,3 g, 0,82 mol) en iPrOH (157 mL) se adicionó ((S)-2-(4-yodofenil)-1-((R)-oxiran-2-il)etil)carbamato de terc-butilo (16,1 g, 41,4 Mmol) disuelto en DCM (79 mL) gota a gota durante 1 h a 0 °C. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se evaporó con disolventes, se diluyó con agua, se filtró, se lavó con agua y se secó para dar compuesto **I1a** (17,0 g, 97%). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,59 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,02-6,96 (m, 2H), 5,03 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,78-3,66 (m, 2H), 2,85-2,67 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

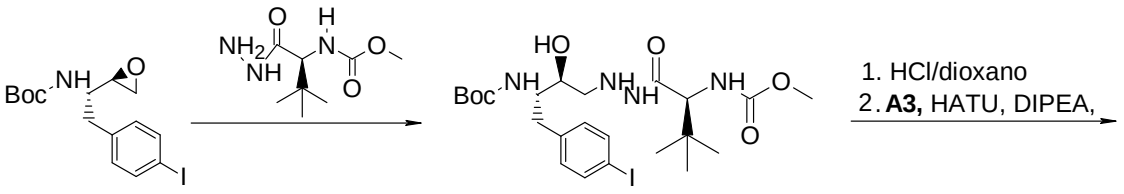
Síntesis del éster de metilo del ácido ((*S*)-1-{(1*S*,2*S*)-2-hidroxi-1-(4-yodo-bencil)-3-[*N*'-((*S*)-2-metoxi carbonilamino-3,3-dimetil-butiril)-hydrazino]-propilcarbamoil}-2,2-dimetil-propil)-carbámico (I1). A una solución de **I1a** (34,0 g, 80,7 Mmol) en CH_2Cl_2 (990 mL) a temperatura ambiente se adicionó ácido clorhídrico 4 M (198 ml). Después de agitar durante 2 h a 45°C, LC/EM indicó que se había completado la reacción y la mezcla se concentró al vacío. A este residuo crudo suspendido en CH_2Cl_2 (700 ml) y enfriado a -20ºC se adicionó DIPEA (48,2 g, 373,9 Mmol), Moc-tBu-Gly (25,53 g, 135,1 Mmol) seguido de HATU (53,4 g, 140,5 Mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente lentamente y se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con DCM (1 L) y se lavó con solución acuosa 1N de HCl (400 ml), solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (400 ml), agua (600 ml x 2) y salmuera (600 ml) en secuencia. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para dar el residuo que se purificó

por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con EtOAc: éter de petróleo = 2:1 a 100% de EtOAc a EtOAc: MeOH = 50: 1 para dar el producto **I1** (8,2 g, 19,4%). EM (ESI) m/z 664,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 7,53 (d, *J = 8,1* Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,10-4,21 (m, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,69-3,64 (m, 7H), 2,78-2,76 (m, 4H), 0,95 (s, 9H), 0,91 (s, 9H);

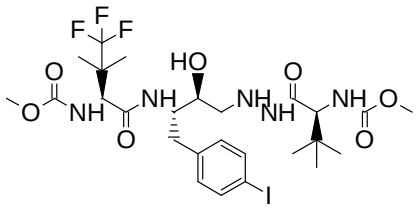


Síntesis del 2-((2S,3S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-hidroxi-4-(4 yodofenil)butil) hidrazina-1-carboxilato de terc-butilo (I2a) Se calentó una mezcla de ((S)-2-(4-yodofenil)-1-((R)-oxiran-2-il)etil)carbamato de terc-butilo (5 g, 12,85 mmol) y terc-butilhidrazinacarboxilato (3,4 g, 25,69 mmol) en isopropanol (60 mL) a 80ºC durante 48h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (0% a 40% de EtOAc/DCM) para proporcionar **12a** (4,86 g, 72,6%) EM (ESI) m/z 522,19 $[M+H]^+$

Síntesis del ((5S,10S,11S,14S)-16,16,16-trifluoro-10-hidroxi-11-(4-yodobencil)-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,8,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (I2) Se disolvió **I2a** (5,0 g, 10 mmol) en DCM (15 mL) y HCl (4,0M en dioxano, 36 mL). La reacción se agitó durante la noche y luego se concentró a presión reducida. Al residuo se le adicionó **A3** (4,96 g, 20 mmol) y HATU (8,02 g, 21 mmol) en DCM (100 mL), seguido de N, N-diisopropiletilamina (16,7 ml, 96 mmol). La reacción se agitó al agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO3 saturado y salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice (2% a 5% de MeOH/DCM) para proporcionar **I2** (7,39g, 60%) EM (ESI) m/z 773,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,71 (q, J = 6,9 Hz, 7H), 3,65 (s, 3H), 1,37 (dd, J = 7,0, 1,7 Hz, 32H), 1,19 - 1,07 (m, 10H).



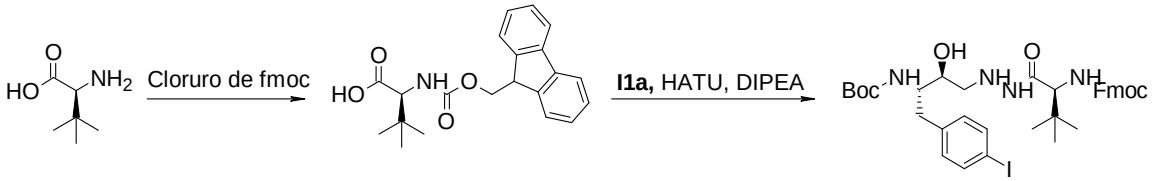
I3a



I3

Síntesis del ((2S,3S)-3-hidroxi-1-(4-yodofenil)-4-(2-((S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)hidrazinil)butan-2-il)carbamato de terc-butilo (I3a). El compuesto del título **I3a** fue preparado de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **I1** pero en cambio utilizando (S)-(1-hidrazinil-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo. EM (ESI) m/z 593,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del ((5S,10S,11S,14S)-5-(terc-butil)-16,16,16-trifluoro-10-hidroxi-11-(4-yodobencil)-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-2-oxa-4,7,8,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo El compuesto del título **I3** fue preparado de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **I1** pero en cambio utilizando **I3a** y **A3.** EM (ESI) m/z 718,7 $[M+H]^+$.

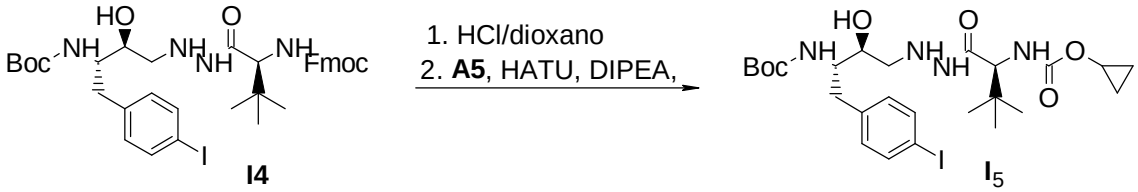


I4a **I4**

Síntesis del ácido (S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoico (I4a) Se disolvió L-terc-Leucina (2 g, 15,25 mmol) en solución de Na_2CO_3 al 10% (80 ml), la solución se enfrió a 0°C, luego se adicionó Cloroformiato de 9-Fluorenilmetilo (4,77 g, 18,44 mmol) en dioxano (31 mL). Luego de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se lavó con éter y la capa acuosa se ajustó a pH~2 con HCl 6 N y se extrajo con EtOAc. Las capas de EtOAc combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar **I4a**. EM (ESI) m/z 353,8 $[M+H]^+$.

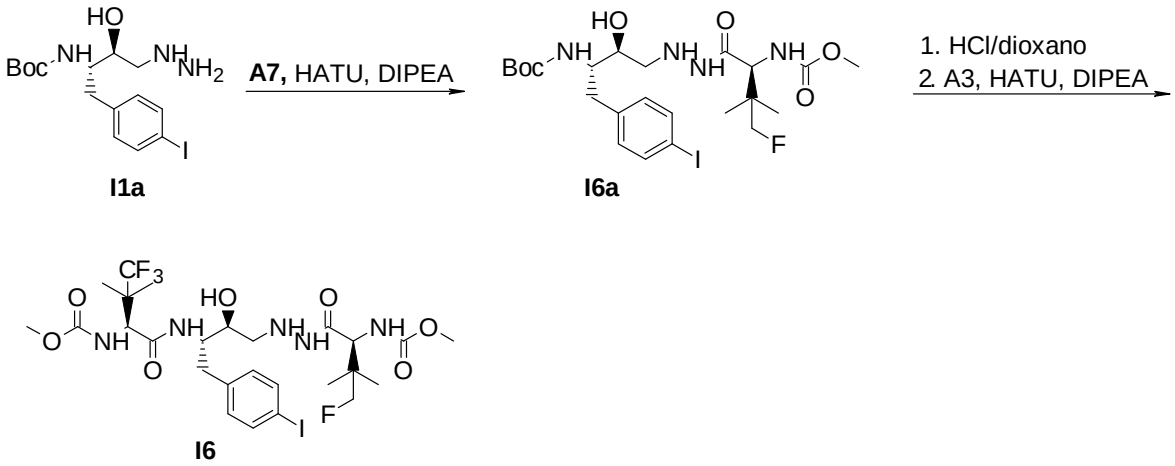
Síntesis del ((S)-1-(2-((2S,3S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-hidroxi-4-(4-yodofenil)butil)hidrazinil)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (I4)

A **I4a** (2,55 g, 7,22 mmol) se adicionó **I1a** (3 g, 7,12 mmol), HATU (2,7 g, 7,1 Mmol) y una mezcla de CH_2Cl_2/DMF (2:1) (75 ml) seguido de N,N-diisopropiletilamina (3 ml, 17,22 mmol). La reacción se agitó al agitar a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NH_4Cl saturado y salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice (2% a 5% de MeOH/DCM) para proporcionar **I4** (2,38 g, 44%) EM (ESI) m/z 757,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,01 (s, 1H), 7,75 (t, J = 7,5 Hz, 5H), 7,66 - 7,46 (m, 6H), 7,38 (q, J = 7,5 Hz, 4H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 6,95 (dd, J = 16,8, 8,0 Hz, 4H), 5,52 (d, J = 47,2 Hz, 2H), 5,01 (dd, J = 19,2, 10,0 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 10,5, 6,5 Hz, 1H), 4,34 (dt, J = 28,9, 9,8 Hz, 2H), 4,19 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,91 (dd, J = 45,4, 14,8 Hz, 2H), 3,60 (d, J = 31,0 Hz, 2H), 1,39 (d, J = 16,0 Hz, 13H).



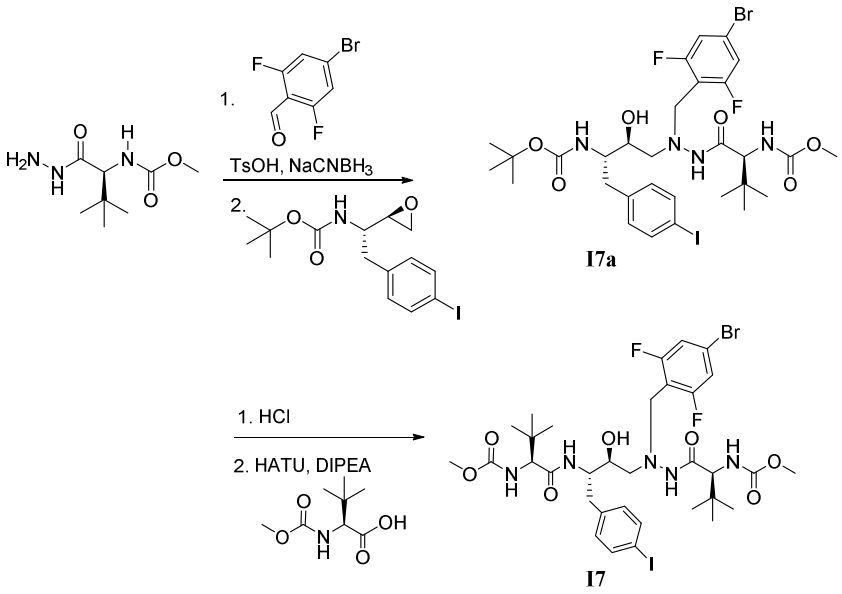
I4 **I5**

Síntesis del ((2S,3S)-4-(2-((S)-2-((ciclopropoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil) hidrazinil)-3-hidroxi-1-(4-yodofenil)butan-2-il)carbamato de terc-butil (I5) El compuesto del título **I5** fue preparado de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **I2** pero en cambio utilizando **I4** y **A5.** EM (ESI) m/z 619,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,02 (s, 0H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,37 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,74 - 3,58 (m, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,88 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 2,80 (s, 6H), 1,38 (s, 8H), 1,01 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 0,90 (s, 8H), 0,66 (d, J = 4,7 Hz, 4H).



Síntesis del ((2S,3S)-4-(2-((S)-4-fluoro-2-((metoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)hidrazinil)-3-hidroxi-1-(4-yodofenil)butan-2-il)carbamato de terc-butilo (I6a). El compuesto del título **I6a** fue preparado de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **I4** pero en cambio utilizando **A7.** EM (ESI) m/z 611,5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,50 (s, 1H), 4,97 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,37 - 4,17 (m, 1H), 4,03 (td, J = 25.3, 23,8, 9,4 Hz, 2H), 3,68 (s, 4H), 3,50 (s, 0H), 3,17 (qd, J = 7,4, 4,4 Hz, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,82 (dt, J = 15,8, 5,5 Hz, 4H), 1,50 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 1,46 (dd, J = 17,4, 6,7 Hz, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,96 (s, 5H).

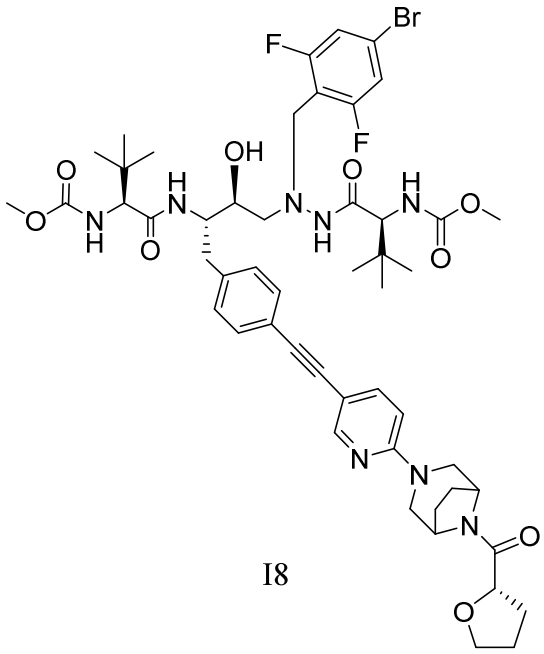
Síntesis del ((5S,8S,9S,14S)-16-fluoro-9-hidroxi-8-(4-yodobencil)-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metil (I6). El compuesto del título **I6** fue preparado de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **I2** pero en cambio utilizando **I6a.** EM (ESI) m/z 736,1 $[M+H]^+$.



Síntesis del ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-bromo-2,6-difluorobencil)-5-(terc-butil)-9-hidroxi-8-(4-yodobencil)-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (I7). Se agitaron (S)-(1-hidrazinil-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo (9.2g, 45 mmol) y 4-bromo-2,6-difluorobenzaldehído (10 g, 45 mmol) en THF a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se adicionó ácido 4-metilbencenosulfónico monohidratado (9,0 g, 48 mmol) y la mezcla se agitó durante una adición de 75 minutos. La mezcla se enfrió a 8ºC, seguido de la adición de $NaCNBH_3$ (3,8 g, 61 mmol). La reacción se observó exotérmica a 30 °C. La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, seguido de dilución con DCM (200 ml) y enfriamiento rápido con K_3PO_4 1 M a pH 12. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se combinó con ((S)-2-(4-yodofenil)-1-((R)-oxiran-2-il) etil)carbamato de terc-butilo (8,5 g, 22 mmol) en isopropanol (30 mL) y heptanos (40 mL). La mezcla se agitó a reflujo durante 40 horas, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 15 ml de hexanos. El producto (**I7a**) se recogió por filtración y los sólidos se enjuagaron con un 20% de IPA en hexanos. EM (ESI) m/z 797,8 $[M+H]^+$.

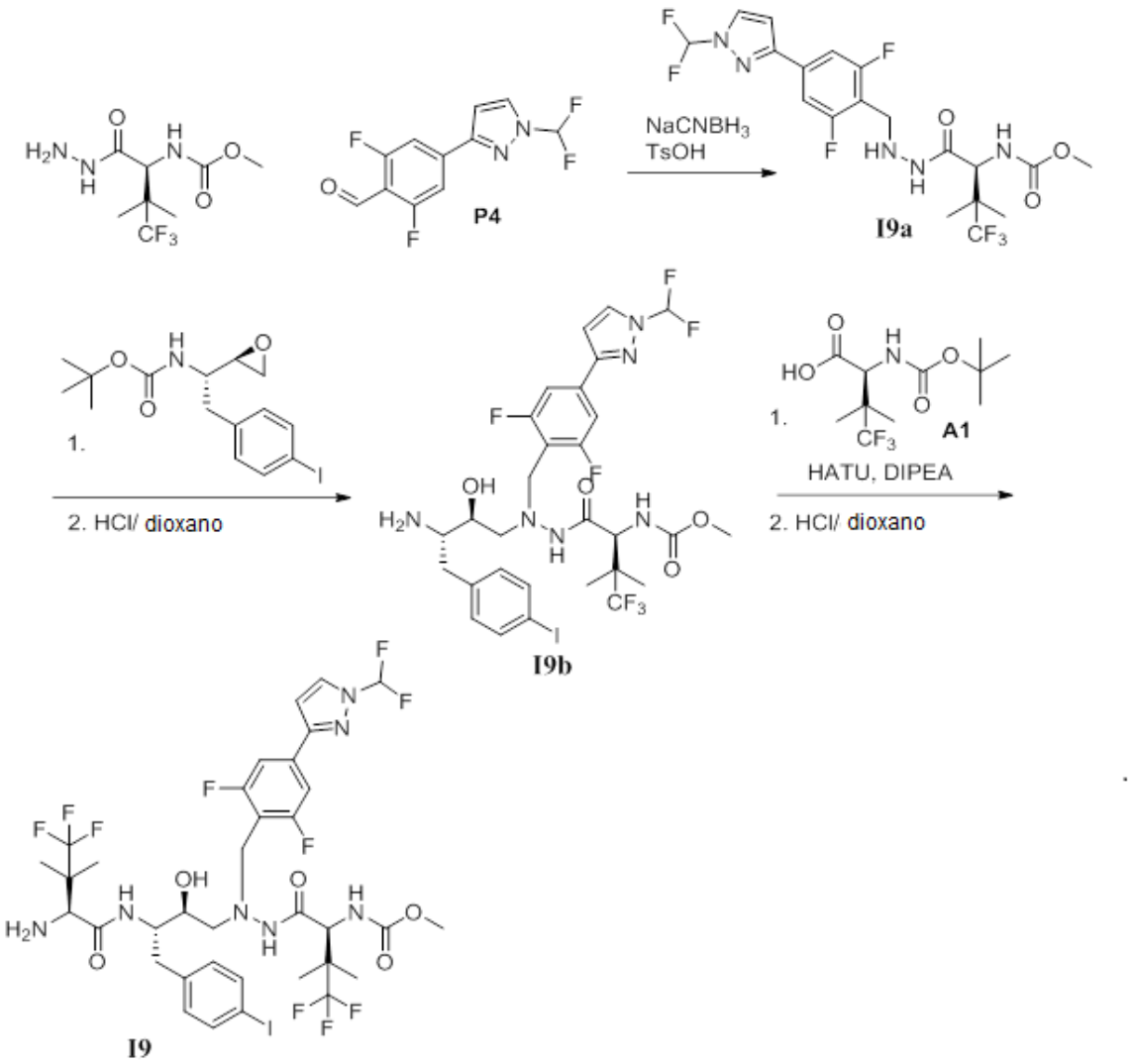
El compuesto del título **I7** fue preparado de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **I1** pero en cambio utilizando (S)-(1-(2-(4-bromo-2,6-difluorobencil)hidrazinil)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo (**I7a**) EM (ESI) m/z 869,72 [M+H]. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,53 (d, J = 7,9 Hz, 2H),

7,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,16 – 4,03 (m, 2H), 3,95 – 3,83 (m, 2H), 3,76 – 3,57 (m, 11H), 2,90 – 2,72 (m, 6H), 0,86 (d, *J* = 23,1 Hz, 18H).



I8

Síntesis del ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-bromo-2,6-difluorobencil)-5-(terc-butil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-8-(4-((6-(8-((S)-tetrahidrofuran-2-carbonil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metil (I8). Intermediarios:**I7**, y **S25.** EM (ESI) m/z 1052,92 [M+H]. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,19 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = *8,1* Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 6,98 (t, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,69 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,21 – 4,00 (m, 4H), 3,98 – 3,81 (m, 5H), 3,80 – 3,62 (m, 9H), 3,25 – 3,09 (m, 2H), 2,98 – 2,85 (m, 2H), 2,79 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,30 – 2,08 (m, 1H), 2,02 – 1,72 (m, 6H), 0,87 (d, *J* = 21,7 Hz, 22H).



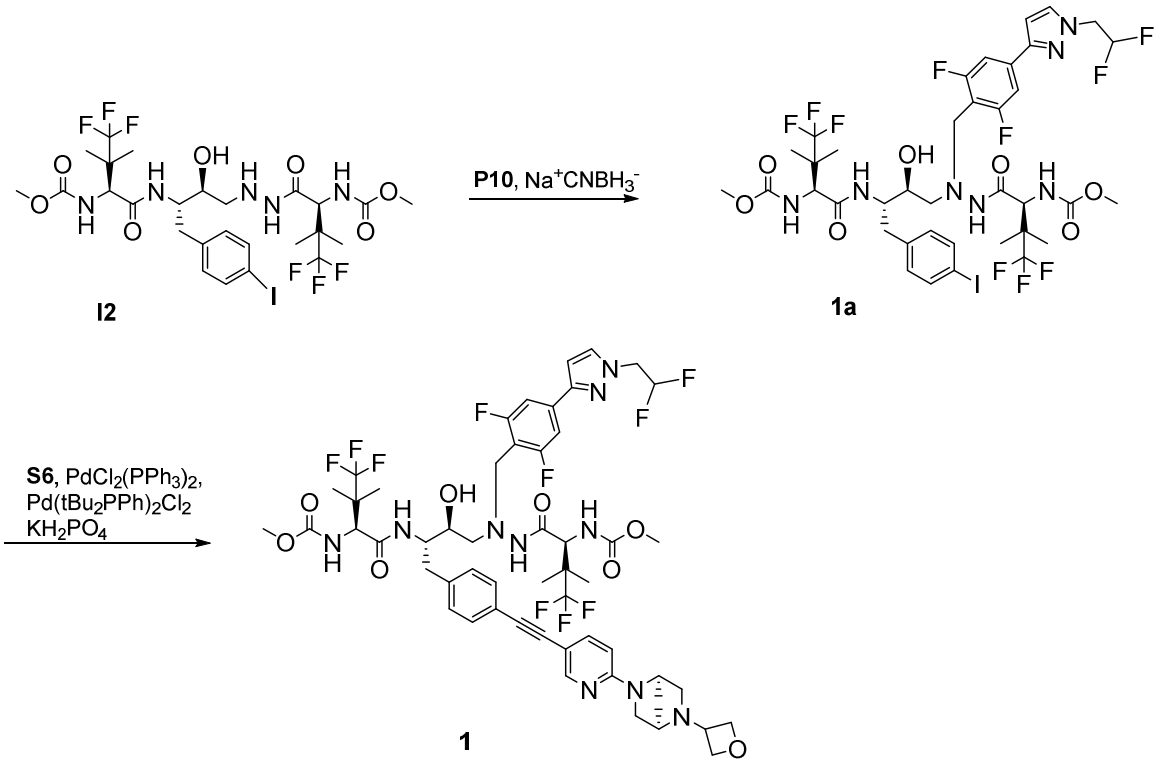
((S)-1-(2-((2S,3S)-3-((S)-2-amino-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutanamido)-2-hidroxi-4-(4-yodofenil)butil)-2-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil) hidrazinil)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo (I9). Se agitó una solución de la sal de HCl del (S)-(4,4,4-trifluoro-1-hidrazinil-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo (200 mg, 0,68 mmol) y 4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobenzaldehído (P4) (190 mg, 0,75 mmol) en etanol (5 mL) y ácido acético (0,5 ml) a 50 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió luego a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se enjuagó con $NaHCO_3$ acuoso, se secó sobre Na2SO4, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla en crudo se redisolvió en MeTHF (10 ml) y se enfrió a 5ºC. Se adicionó CIANOBOROHIDRURO DE SODIO (64 mg, 1,0 Mmol) seguido de ácido 4-metilbencenosulfónico monohidratado (155 mg, 0,82 mmol). Después de 1 hora, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se adicionaron CIANOBOROHIDRURO DE SODIO (64 mg, 1,0 Mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico monohidratado (155 mg, 0,82 mmol). Después de 30 minutos

adicionales, la reacción se inactivó con NaOH 2 M a pH 14. La mezcla se agitó luego a 40ºC durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y la capa acuosa se eliminó. La capa orgánica se secó sobre Na2SO4, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (30% → 70% de EtOAc en hexanos) para proporcionar (S)-(1-(2-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)hidrazinil)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo (I9a). 1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,87 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 60,7 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,16 (s, 3H). EM (ESI) m/z 499,2 [M+H].

Se combinó (S)-(1-(2-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil) hidrazinil)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo (I9a) (0,25 g, 0,50 mmol) con ((S)-2-(4-yodofenil)-1-((R)-oxiran-2-il)etil)carbamato de terc-butilo (0,21 g, 0,55 mmol) en heptanos (4 mL) y IPA (2 mL). La mezcla se agitó a 90°C en un tubo sellado durante la noche. La mezcla cruda se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a vacío y se redisolvió en DCM (10 ml) y se enfrió a 5ºC. Se adicionó ácido clorhídrico 4M (4,0 M en dioxano, 0,89 ml) y la mezcla se agitó durante la noche, permitiendo calentar lentamente a temperatura ambiente. Concentración al vacío proporcionó ((S)-1-(2-((2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-(4-yodofenil)butil)-2-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)hidrazinil)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil -1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo (**I9b**) como una sal de HCl. EM (ESI) m/z 787,9 [M+H]. Esta sal cruda (I9b) se combinó en DCM (5 mL) con ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutanoico (A1) (0,11 g, 0,38 mmol) y DIPEA (0,27 ml, 2 mmol). Se adicionó HATU (0,14 g, 0,36 mmol). Después de 20 minutos, la reacción se inactivó con NaOH acuoso, la capa orgánica se separó, se secó sobre Na2SO4, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla resultante se redisolvió en DCM y se adicionó HCl 4 M en dioxano (0,76 ml). Después de 3,5 horas, la mezcla se concentró al vacío para proporcionar ((S)-1-(2-((2S,3S)-3-((S)-2-amino-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutanamido)-2-hidroxi-4-(4-yodofenil)butil)-2-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)hidrazinil)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo como una sal de HCl que se usó sin más purificación.EM (ESI) m/z 956,2 [M+H].

3. Compuestos de ejemplo, síntesis y caracterización

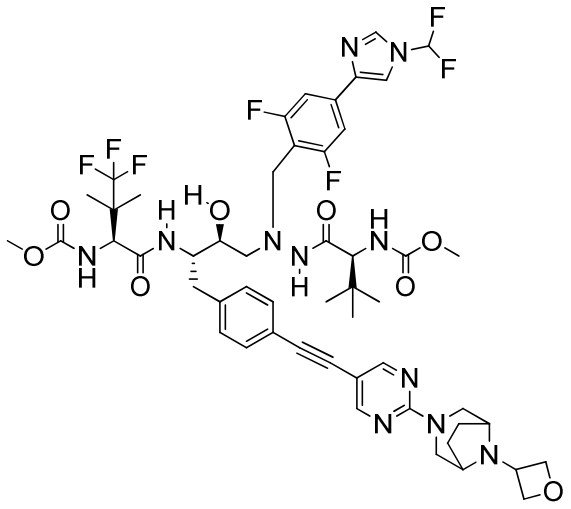
EJEMPLO 1



Síntesis de ((5S,10S,11S,14S)-8-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-10-hidroxi-11-(4-yodobencil)-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,8,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (1a). P10 (289,23 mg, 0,88 mmol) e **I2** combinados (486 mg, 0,63 mmol) fueron agitados en una mezcla 3:1 de TF/AcOH (7,0 ML) a 55ºC durante 1h. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y se adicionó cianoborohidruro de sodio soportado sobre polímero (2,49mmol/g, 780,02 mg, 1,94 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2h, luego de esto a 28 ºC durante la noche y a 35 ºC durante 3h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró bajo presión reducida y el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna (45% a 75% EtOAc/Hexanos) hasta lograr **1a** MS (ESI) m/z 1028,3 $[M+H]^+$.

Síntesis de ((5S,10S,11S,14S)-8-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-10-hidroxi-15,15-dimetil-11-(4-((6-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-

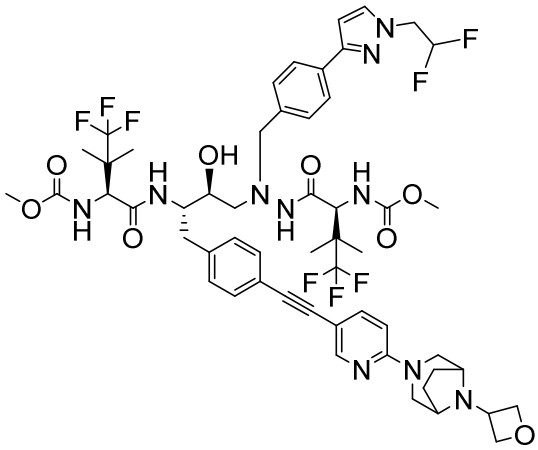
metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,8,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (1) En un vial, una solución de **1a** (28 mg, 0,027 mmol), **S6** (10,4 Mg, 0,041 mmol), yoduro de cobre (I) (0,52 mg, 0,002 mmol), trans-Diclorobis(trifenilfosfina) de paladio (II) (99%, 0,87 mg, 0,004 mmol) en una mezcla de y MeCN : Et_3N 3:1(1mL) fue desgasificada y entonces calentada a 25 ºC durante 25 min. y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante HPLC y liofilizado para dar **1**. MS (ESI) m/z 1131,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,19 (s, 1H), 8,10 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,32 - 5,96 (m, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,61 (dd, J = 8,2, 4,7 Hz, 1H), 4,58 - 4,49 (m, 3H), 4,45 (dd, J = 14,2, 4,8 Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,21 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 3,84 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,54 (s, 4H), 3,47 (s, 3H), 2,92 - 2,73 (m, 4H), 2,73 - 2,62 (m, 1H), 2,24 (s, 2H), 1,05 (d, J = 4,5 Hz, 7H), 1,01 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).



EJEMPLO 2

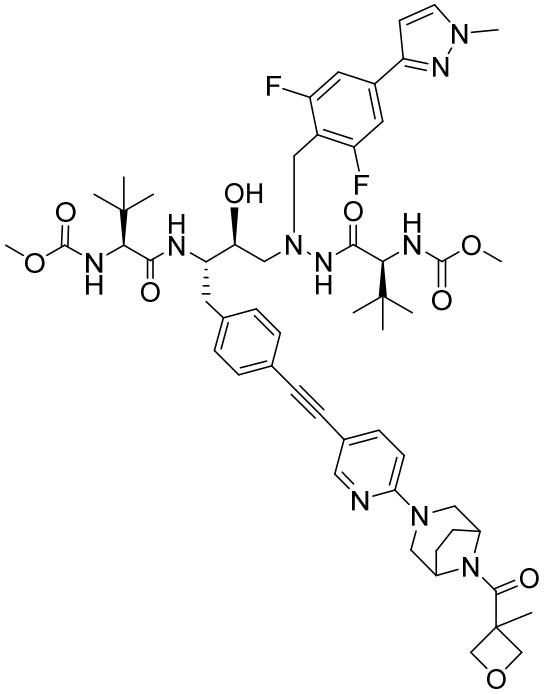
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-imidazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((2-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il) pirimidin-5-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (2) Intermediarios: **I3**, **P1**, y **S7.** MS (ESI) m/z 1102,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,53 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,3 Hz, 1H),

7,59 (t, J = 59,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 19,9, 8,1 Hz, 5H), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 3H), 6,83 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 4,81 (dd, J = 8,2, 5,0 Hz, 3H), 4,44 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 19,4 Hz, 6H), 3,95 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 10,1 Hz, 3H), 3,69 (d, J = 0,8 Hz, 4H), 3,65 (s, 4H), 3,46 (d, J = 14,4 Hz, 3H), 2,90 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 2,79 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 2,25 - 2,12 (m, 3H), 1,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 1,14 (s, 4H), 1,10 (s, 4H), 0,86 (s, 12H).



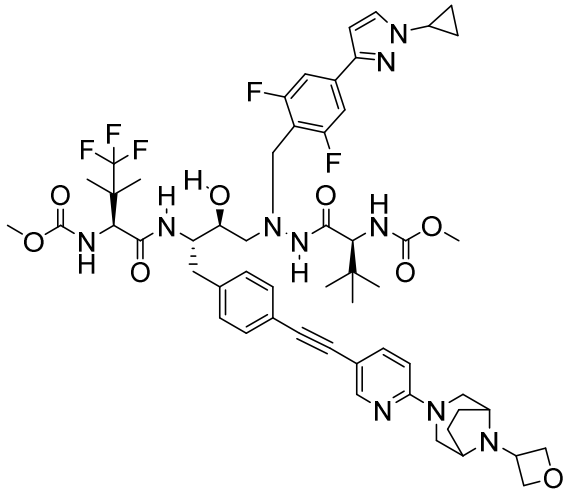
EJEMPLO 3

((5S,10S,11S,14S)-8-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-3-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-10-hidroxi-15,15-dimetil-11-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo [3.2.1] octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,8,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (3). Intermediarios: **I2**, **P12**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1133,6 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,29 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,81 - 4,76 (m, 2H), 4,47 (td, J = 13,6, 4,3 Hz, 2H), 4,37 (dd, J = 19.3, 11,6 Hz, 2H), 4,25 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,99 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 3,74 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,39 (s, 1H), 3,36 (s, 1H), 2,90 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 2,86 - 2,72 (m, 1H), 2,22 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 2,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 1,11 (s, 6H), 1,06 (s, 3H), 0,81 (s, 3H).



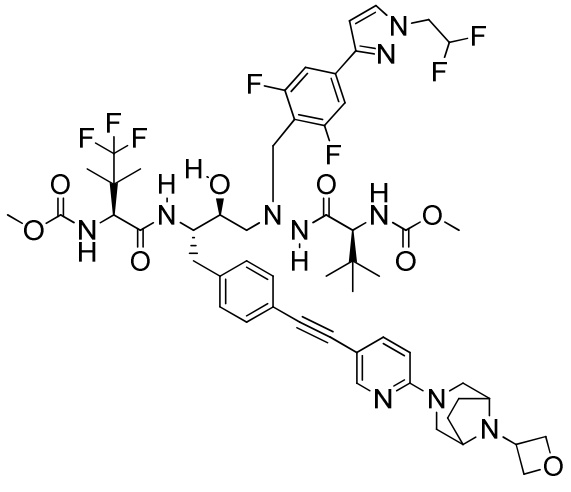
EJEMPLO 4

((5S,8S,9S,14S)-5-(tert-butil)-11-(2,6-difluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(3-metiloxetano-3-carbonil)-3,8-diazabiciclo [3.2.1] octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (4). Intermediarios:**11**, **P41**, y **S64.** MS (ESI) m/z 1053,33 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,21 (dd, *J* = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 7,90 – 7,69 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 8,4 Hz, 5H), 7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,98 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,41 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,22 – 4,02 (m, 4H), 3,91 (d, *J* = 13,2 Hz, 6H), 3,79 – 3,54 (m, 9H), 3,20 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 2,92 (h, *J* = 5,7, 4,9 Hz, 2H), 2,81 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,08 – 1,80 (m, 6H), 1,69 (s, 3H), 0,87 (d, *J* = 20,1 Hz, 21H).



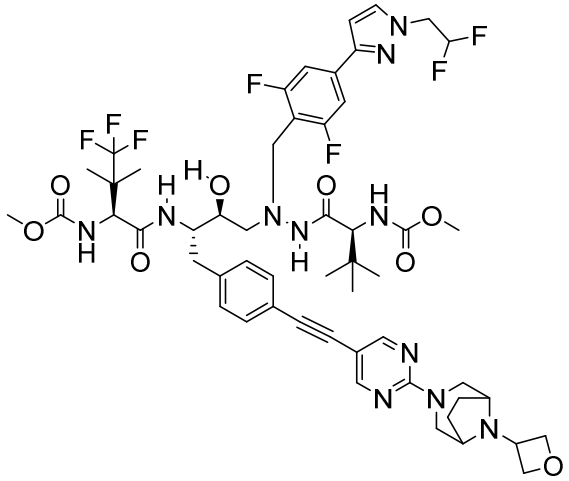
EJEMPLO 5

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il) etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (5) Intermediarios: **I3**, **P13**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1091,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,60 (dt, J = 5,5, 2,7 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 7,8 Hz, 4H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,95 - 4,85 (m, 2H), 4,71 (dd, J = 8,3, 5,0 Hz, 2H), 4,34 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 14,3 Hz, 2H), 4,11 - 3,94 (m, 4H), 3,87 (s, 1H), 3,84 (s, 0H), 3,67 (s, 1H), 3,59 (s, 4H), 3,56 (s, 3H), 3,28 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 2,80 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 2,69 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 2,21 - 2,04 (m, 2H), 1,98 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 1,04 (s, 4H), 1,00 (s, 3H), 0,99 - 0,94 (m, 1H), 0,77 (s, 9H).



EJEMPLO 6

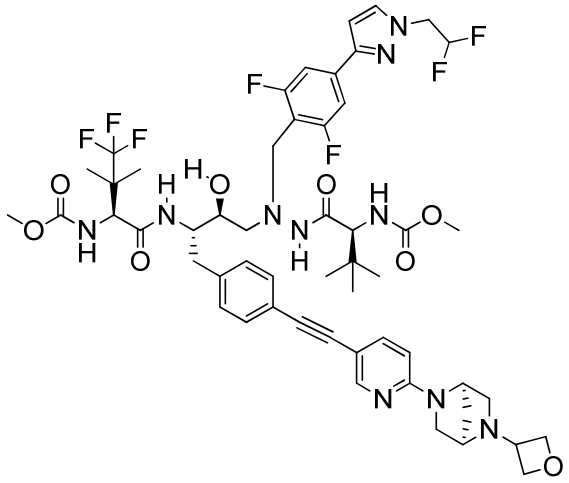
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il) piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (6) Intermediarios: **I3**, **P10**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1115,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,20 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 9,9 Hz, 0H), 6,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,12 (tt, J = 55,3, 4,0 Hz, 1H), 4,87 (dd, J = 8,3, 7,0 Hz, 2H), 4,71 (dd, J = 8,3, 5,0 Hz, 2H), 4,54 - 4,42 (m, 2H), 4,38 - 4,31 (m, 1H), 4,26 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 4,13 - 3,97 (m, 4H), 3,85 (s, 0H), 3,67 (s, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,30 (s, 1H), 3,26 (s, 1H), 2,81 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 2,70 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 2,17 - 2,06 (m, 2H), 1,98 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 1,05 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,77 (s, 9H).



EJEMPLO 7

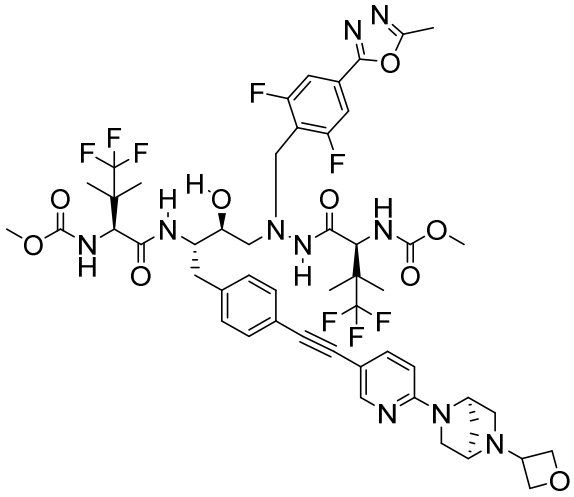
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((2-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il) pirimidin-5-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (7). Intermediarios: **I3**, **P10**, y **S7.** MS (ESI) m/z 1117,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,44 (s, 2H), 8,11 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 14,0, 8,2 Hz, 4H),

7,14 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,12 (tt, J = 55,3, 4,0 Hz, 1H), 4,95 - 4,82 (m, 2H), 4,74 - 4,62 (m, 3H), 4,51 (td, J = 14,3, 4,0 Hz, 2H), 4,35 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 19,0 Hz, 4H), 3,86 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,37 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 2,81 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 2,70 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 2,23 - 2,02 (m, 2H), 1,98 - 1,83 (m, 2H), 1,04 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,77 (s, 9H).



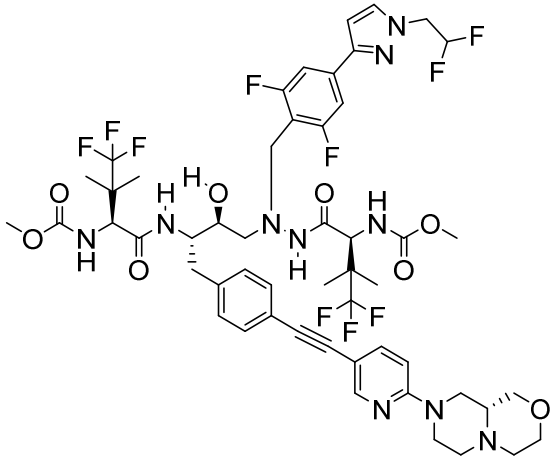
EJEMPLO 8

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (8). Intermediarios: **I3**, **P10**, y **S6.** MS (ESI) m/z 1101,6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 21,0, 8,1 Hz, 3H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 10,3 Hz, 0H), 6,64 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,12 (tt, J = 55,2, 3,9 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,91 - 4,82 (m, 1H), 4,61 (dd, J = 8,4, 4,6 Hz, 1H), 4,57 - 4,42 (m, 3H), 4,41 (s, 1H), 4,35 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 3,87 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,72 - 3,61 (m, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 2,24 (s, 2H), 1,05 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,77 (s, 8H).



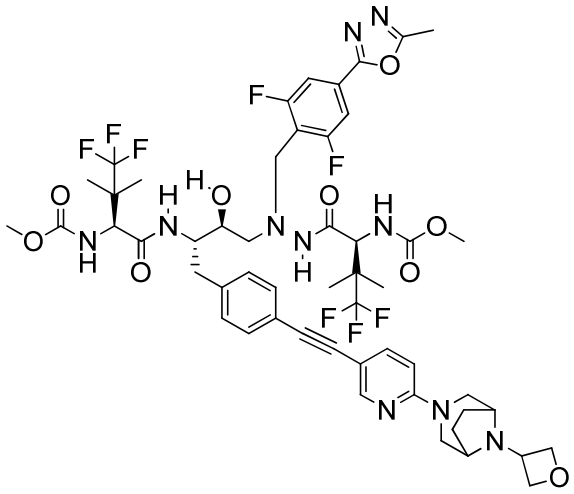
EJEMPLO 9

((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabiciclo [2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (9). Intermediarios: **I2**, **P34**, y **S6.** MS (ESI) m/z 1101,6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,16 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,49 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,35 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,77 - 3,55 (m, 8H), 2,82 (d, J = 8,5 Hz, 3H), 2,71 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,23 (s, 2H), 1,05 (d, J = 7,7 Hz, 9H), 0,92 (s, 3H).



EJEMPLO 10

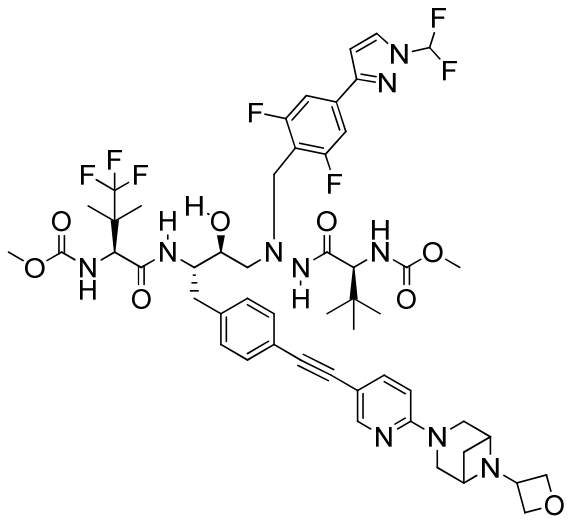
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-8-(4-((6-((R)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il) piridin-3-il)etinil)bencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (10). Intermediarios: **I2**, **P10**, y **S8.** MS (ESI) m/z 1143,6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,26 - 8,19 (m, 1H), 8,10 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,30 - 5,97 (m, 1H), 4,51 (td, J = 14,2, 3,9 Hz, 3H), 4,35 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 12,4 Hz, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,48 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,89 - 2,61 (m, 5H), 1,08 (s, 4H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).



EJEMPLO 11

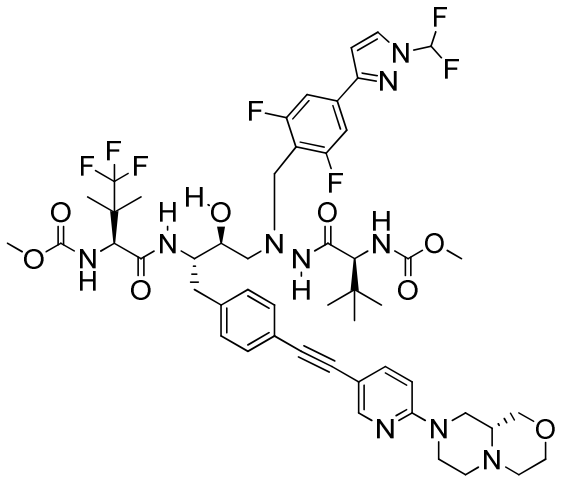
((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1] octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (11). Intermediarios: **I2**, **P34**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1121,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,93 - 4,82 (m,

2H), 4,74 - 4,63 (m, 2H), 4,34 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 17,9 Hz, 4H), 3,88 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,60 (d, J = 2,9 Hz, 6H), 3,28 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 2,82 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 2,75 - 2,62 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,22 - 2,06 (m, 2H), 1,98 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 1,06 (s, 6H), 1,04 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



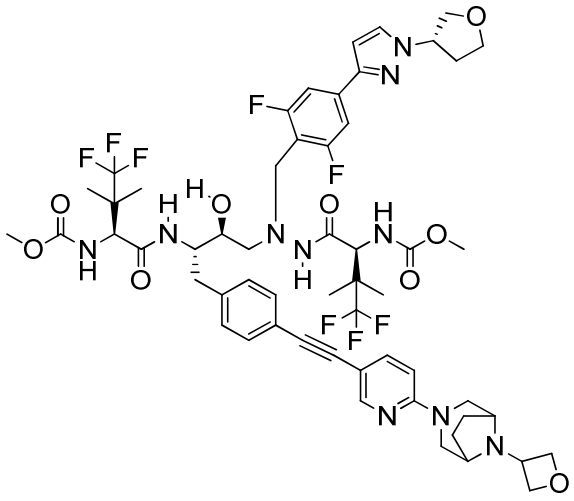
EJEMPLO 12

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(6-(oxetan-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il) piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (12). Intermediarios: **I3**, **P4**, y **S4.** MS (ESI) m/z 1087,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,33 (s, 1H), 8,15 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 1H), 7,52 (t, J = 59,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 7,22 (d, J = 7,9 Hz, 3H), 6,93 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,70 - 4,57 (m, 2H), 4,44 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 12,4 Hz, 3H), 3,97 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,69 (s, 4H), 3,65 (s, 3H), 2,90 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 2,80 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 2,11 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 1,39 - 1,23 (m, 2H), 1,15 (s, 4H), 1,11 (s, 4H), 0,86 (s, 11H).



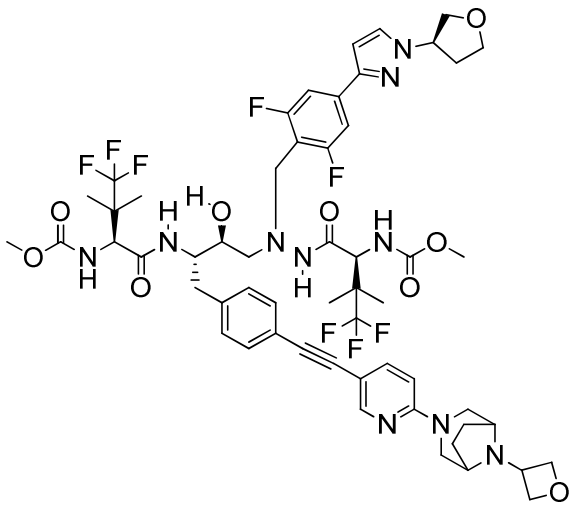
EJEMPLO 13

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-8-(4-((6-((R)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (13). Intermediarios: **I3**, **P4**, y **S8.** MS (ESI) m/z 1073,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,30 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,75 - 7,59 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 7,4, 3,4 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 59,8 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 3H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 7,03 - 6,88 (m, 3H), 6,82 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 22,7, 13,0 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 12,2 Hz, 6H), 3,97 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,69 (s, 4H), 3,59 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,01 - 2,70 (m, 6H), 1,14 (s, 4H), 1,11 (s, 4H), 0,86 (s, 12H).



EJEMPLO 14

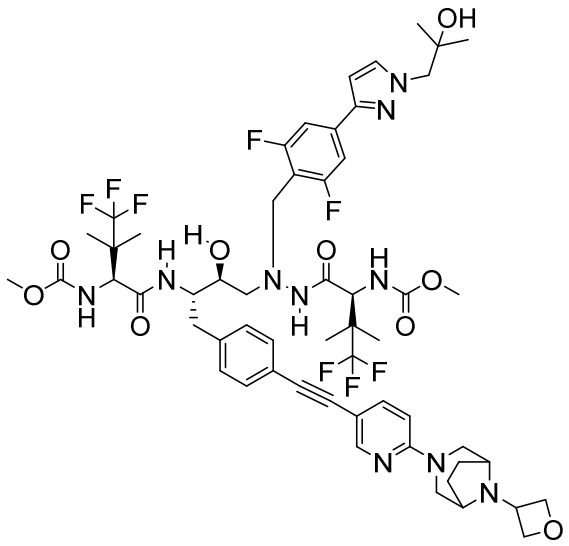
((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(1-((S)-tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-3-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (14). Intermediarios: **I2**, **P17**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1176,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 13,9, 8,3 Hz, 4H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,75 (dd, J = 17,1, 9,4 Hz, 2H), 6,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,97 (dq, J = 8,2, 3,8 Hz, 1H), 4,87 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 4,71 (dd, J = 8,3, 5,0 Hz, 3H), 4,52 - 4,32 (m, 1H), 4,32 - 4,18 (m, 3H), 4,17 - 3,99 (m, 6H), 3,97 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,84 (td, J = 8,3, 5,4 Hz, 2H), 3,58 (d, J = 9,5 Hz, 8H), 3,27 (d, J = 13,9 Hz, 3H), 2,80 - 2,52 (m, 4H), 2,45 - 2,33 (m, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 2,13 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 2,03 - 1,92 (m, 2H), 1,07 (s, 4H), 1,05 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).



EJEMPLO 15

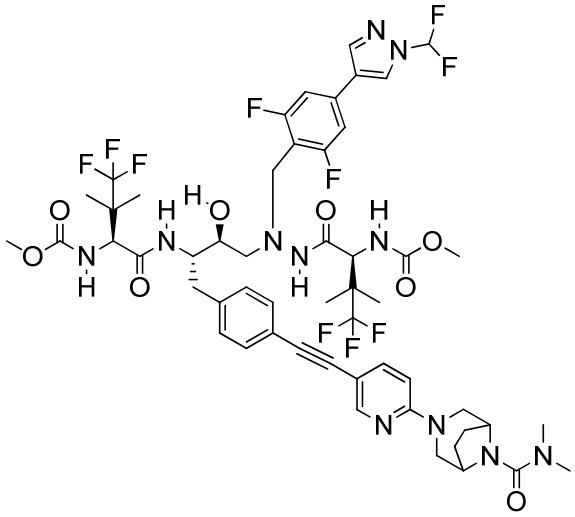
((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(1-((R)-tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-3-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (15). Intermediarios: **I2**, **P18**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1176,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,19 (s, 1H), 8,11 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 14,4, 8,2 Hz, 4H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,74 (t, J = 10,2

Hz, 2H), 6,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,98 (dd, J = 8,3, 3,9 Hz, 1H), 4,69 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,35 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 14,5, 7,1 Hz, 3H), 3,97 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,90 - 3,79 (m, 2H), 3,63 (s, 1H), 3,58 (d, J = 9,2 Hz, 6H), 2,81 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 2,68 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,49 - 2,33 (m, 1H), 2,33 - 2,21 (m, 1H), 2,10 (s, 1H), 1,94 (s, 0H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).



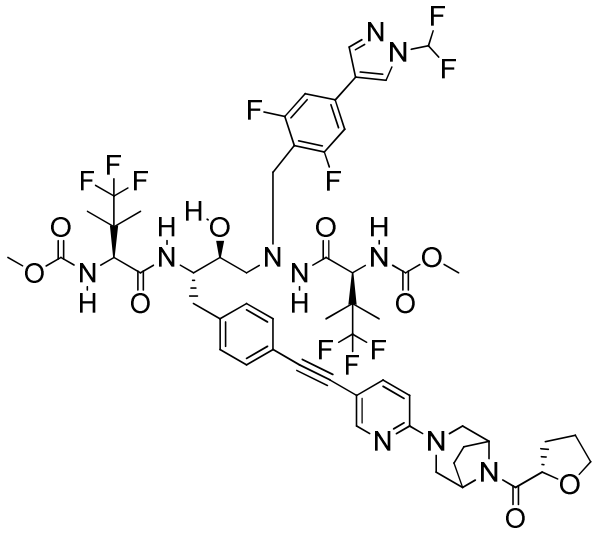
EJEMPLO 16

((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (16). Intermediarios: **I2**, **P19**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1177,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,59 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 7,25 (dd, J = 12,2, 8,1 Hz, 4H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,87 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 4,71 (dd, J = 8,3, 5,0 Hz, 2H), 4,35 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,30 - 4,13 (m, 2H), 4,03 (d, J = 12,6 Hz, 3H), 3,84 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 8,2 Hz, 5H), 3,28 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 2,81 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 2,72 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,12 (s, 1H), 1,98 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 1,10 (s, 6H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



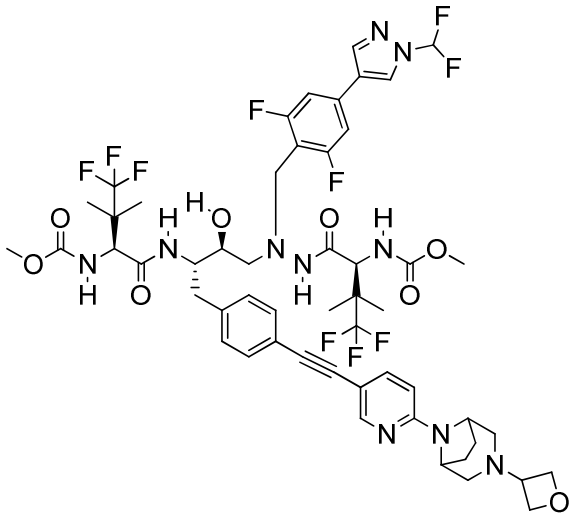
EJEMPLO 17

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-8-(4-((6-(8-(dimetilcarbamoil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (17). Intermediarios: **I2**, **P7**, y **S24.** MS (ESI) m/z 1177,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,53 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,22 - 8,13 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 9,3, 2,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 7,23 (dd, J = 8,2, 5,7 Hz, 4H), 7,17 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,50 - 4,37 (m, 1H), 4,35 - 4,23 (m, 3H), 4,12 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 4,00 - 3,87 (m, 3H), 3,66 (d, J = 10,3 Hz, 7H), 3,43 - 3,33 (m, 2H), 2,96 (s, 6H), 2,94 - 2,69 (m, 2H), 1,96 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 1,78 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,26 - 1,07 (m, 9H), 1,02 (s, 3H).



EJEMPLO 18

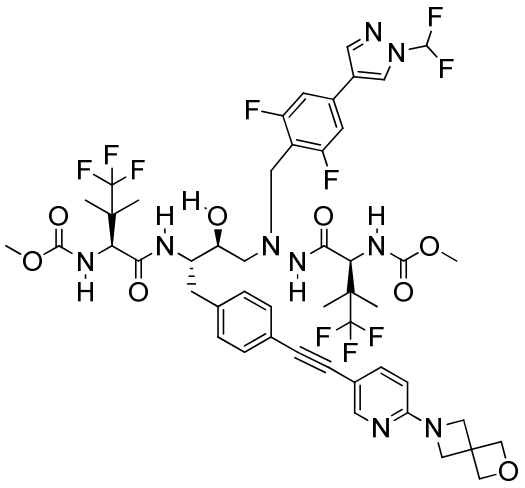
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-16,16, 16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-8-(4-((6-(8-((S)-tetrahidrofuran-2-carbonil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-5-(1,1,1-trifluoro -2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (18). Intermediarios: **I2**, **P7**, y **S25.** MS (ESI) m/z 1177,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,44 (s, 1H), 8,13 - 8,05 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,68 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 2H), 7,20 - 7,05 (m, 5H), 6,96 - 6,84 (m, 1H), 6,72 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,75 - 4,65 (m, 5H), 4,60 (dd, J = 7,6, 6,2 Hz, 2H), 4,40 - 4,26 (m, 1H), 4,25 - 4,12 (m, 1H), 4,10 - 3,87 (m, 4H), 3,87 - 3,71 (m, 3H), 3,58 (d, J = 10,7 Hz, 6H), 3,17 - 2,96 (m, 2H), 2,89 - 2,59 (m, 4H), 2,19 - 1,93 (m, 2H), 1,93 - 1,67 (m, 4H), 1,15 - 0,96 (m, 9H), 0,94 (s, 3H).



EJEMPLO 19

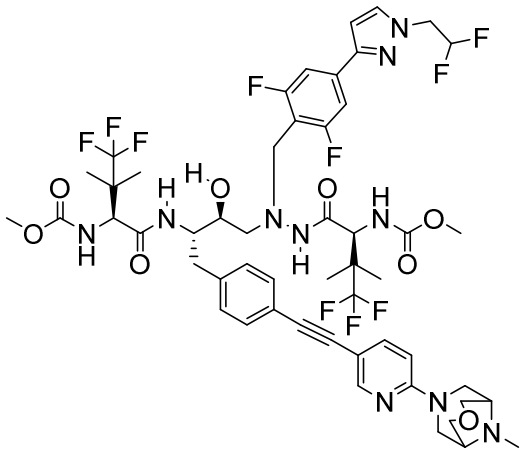
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-16,16, 16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(3-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo [3.2.1] octan-8-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il) carbamato de metilo (19). Intermediarios: **I2**, **P7**, y **S26.** MS (ESI) m/z 1177,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,54 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,26 - 8,22 (m, 1H), 8,17 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,24 (t, J = 8,3 Hz, 4H), 7,17 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,80 (ddtd, J = 4,5, 2,0, 1,0, 0,5 Hz, 1H), 4,76 - 4,69 (m, 4H), 4,50 - 4,37 (m, 1H), 4,36 - 4,25

(m, 1H), 4,13 (t, J = 10,7 Hz, 3H), 3,93 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 10,5 Hz, 6H), 2,97 - 2,66 (m, 6H), 2,33 - 2,10 (m, 3H), 1,26 - 1,08 (m, 9H), 1,03 (s, 3H).



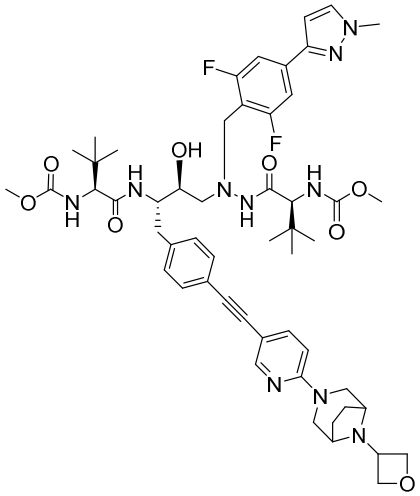
EJEMPLO 20

((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (20). Intermediarios: **I2**, **P7**, y **S27.** MS (ESI) m/z 1086,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,54 (s, 1H), 8,17 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 9,4, 2,0 Hz, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 1H), 7,56 (dd, J = 7,2, 3,3 Hz, 0H), 7,51 (s, 0H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 4H), 7,17 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,86 (s, 4H), 4,49 (s, 4H), 4,43 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,36 - 4,25 (m, 1H), 4,24 - 4,05 (m, 2H), 3,92 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 7,6 Hz, 7H), 2,99 - 2,70 (m, 4H), 1,23 - 1,06 (m, 9H), 1,03 (s, 3H).



EJEMPLO 21

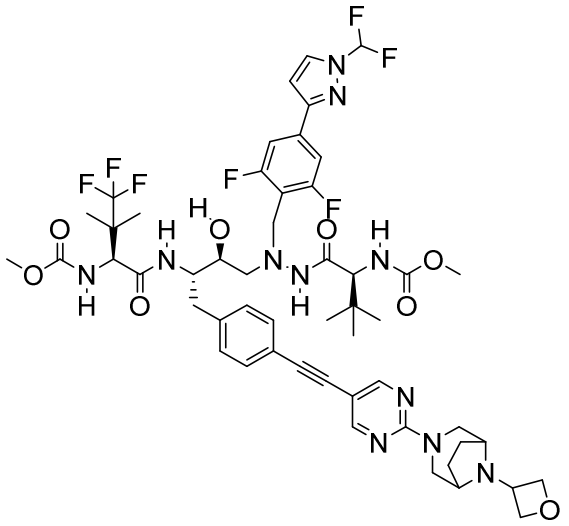
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(9-metil-3-oxa-7,9-diazabiciclo [3.3.1]nonan-7-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (21). Intermediarios: **I2**, **P10**, y **S2.** MS (ESI) m/z 1143,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,18 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,71 - 6,61 (m, 2H), 6,12 (tt, J = 55,4, 4,0 Hz, 1H), 4,50 (td, J = 14,3, 3,9 Hz, 2H), 4,34 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,29 - 4,18 (m, 1H), 4,04 (d, J = 13,0 Hz, 6H), 3,84 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,81 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 2,69 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).



EJEMPLO 22

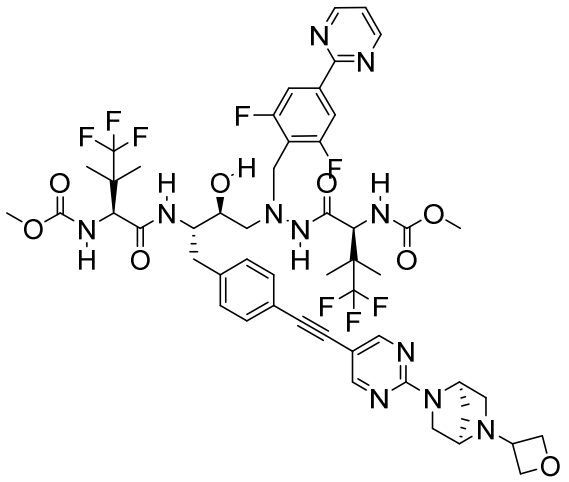
((5S,8S,9S,14S)-5-(tert-butil)-11-(2,6-difluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il) piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (22). Intermediarios **11**, **P41**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1011,29 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4)) δ 8,30 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,7 Hz, 5H), 7,23 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,82 – 4,77 (m, 2H), 4,35 (d, *J* = 13,8 Hz, 2H), 4,13 (d, *J* = 13,4 Hz, 4H), 3,93 (s, 6H), 3,67 (d, *J* =

6,4 Hz, 8H), 3,38 (d, *J* = 13,9 Hz, 2H), 3,00 – 2,77 (m, 5H), 2,31 – 2,20 (m, 2H), 2,14 – 2,04 (m, 2H), 0,87 (d, *J* = 20,7 Hz, 21H).



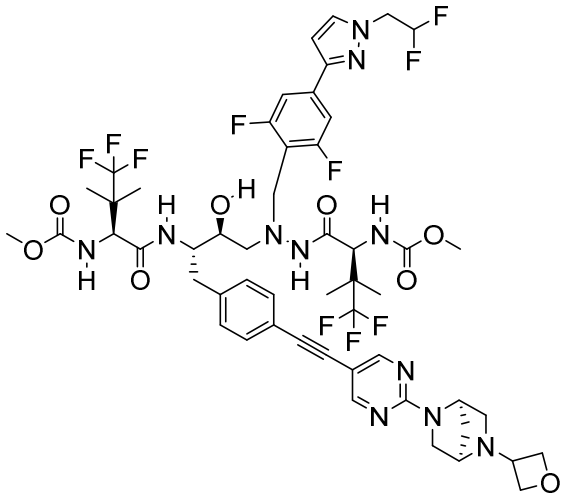
EJEMPLO 23

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((2-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il) pirimidin-5-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (23). Intermediarios: **I3**, **P4**, y **S7.** MS (ESI) m/z 1102,5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,53 (s, 2H), 8,20 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 59,9, 59,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,03 - 4,92 (m, 2H), 4,83 - 4,76 (m, 2H), 4,44 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,16 - 4,05 (m, 2H), 3,97 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,85 - 3,71 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,54 - 3,39 (m, 2H), 2,96 - 2,72 (m, 3H), 2,27 - 2,13 (m, 2H), 2,04 - 1,91 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,86 (s, 9H).



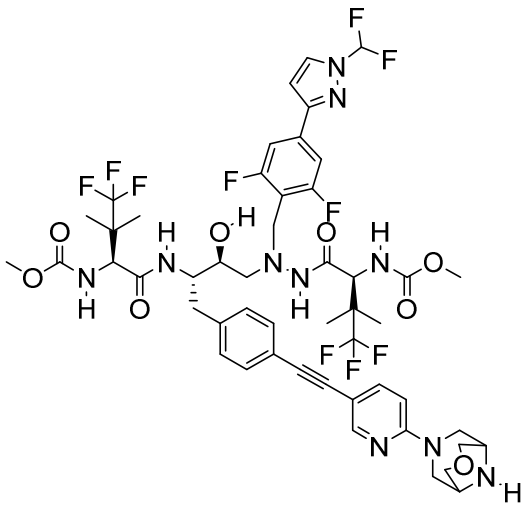
EJEMPLO 24

((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(pirimidin-2-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((2-((1R,4R)-5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1] heptan-2-il)pirimidin-5-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (24). Intermediarios: **I2**, **P16**, y **S29.** MS (ESI) m/z 1104,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,87 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,52 (s, 2H), 8,19 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,99 - 4,90 (m, 2H), 4,64 - 4,55 (m, 1H), 4,44 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,24 - 4,10 (m, 2H), 3,98 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,85 - 3,72 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,96 - 2,74 (m, 4H), 2,33 (s, 2H), 1,15 (s, 6H), 1,11 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).



EJEMPLO 25

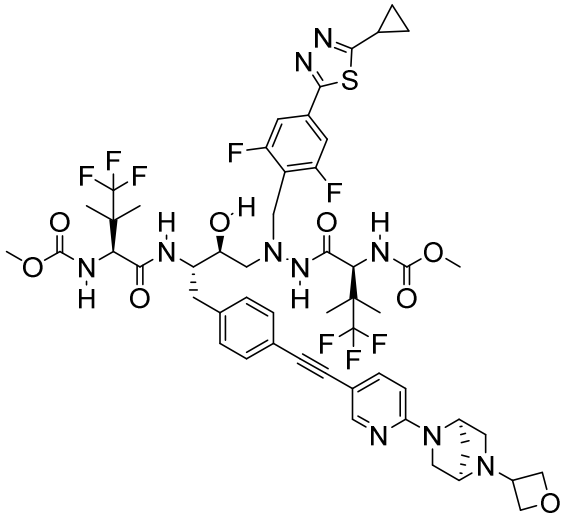
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((2-((1R,4R)-5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-5-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (25). Intermediarios: **I2**, **P10**, y **S29.** MS (ESI) m/z 1156,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,52 (s, 2H), 8,18 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,22 (tt, J = 55,5, 4,0 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 5,01 - 4,90 (m, 2H), 4,72 (s, 1H), 4,60 (td, J = 14,1, 3,7 Hz, 4H), 4,52 (s, 0H), 4,44 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,20 - 4,07 (m, 2H), 3,98 - 3,86 (m, 2H), 3,81 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,76 - 3,71 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,00 - 2,71 (m, 4H), 2,34 (s, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).



EJEMPLO 26

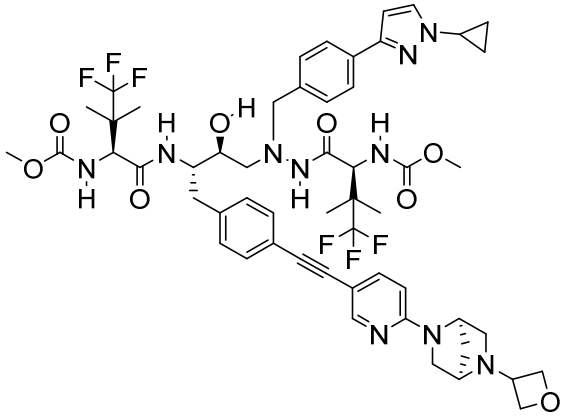
((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((6-(3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-7-il)piridin-3-il) etinil)bencil)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (26). Intermediarios: **I2**, **P4**, y **S28.** MS (ESI) m/z 1115,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,17 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 59,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,23 (d,

J = 7,9 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,70 - 4,61 (m, 2H), 4,34 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,08 - 4,00 (m, 4H), 3,94 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 3,85 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,58 - 3,54 (m, 4H), 3,42 (d, J = 14,4 Hz, 3H), 2,85 - 2,62 (m, 4H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).



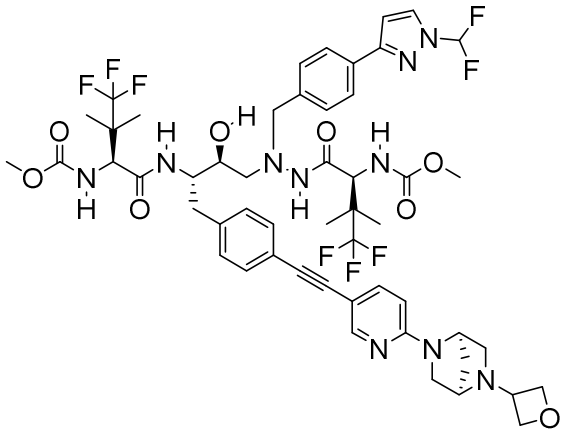
EJEMPLO 27

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (27). Intermediarios: **I2**, **P3**, y **S6.** MS (ESI) m/z 1149,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,92 - 4,78 (m, 2H), 4,61 (s, 1H), 4,55 - 4,44 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,34 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,12 - 4,01 (m, 2H), 3,87 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,72 - 3,61 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,89 - 2,75 (m, 3H), 2,73 - 2,61 (m, 1H), 2,43 (ddd, J = 13,1, 8,5, 4,9 Hz, 1H), 2,23 (s, 2H), 1,27 - 1,18 (m, 2H), 1,10 - 1,01 (m, 11H), 0,93 (s, 3H).



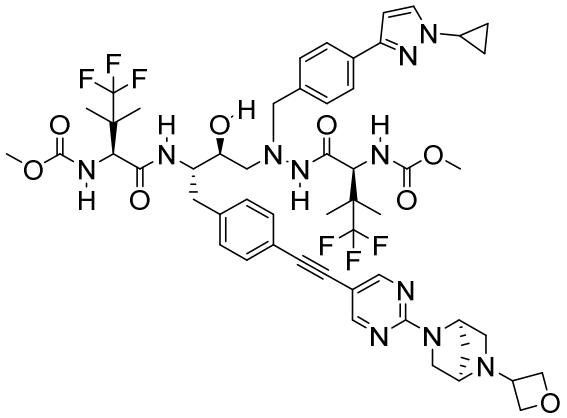
EJEMPLO 28

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1] heptan-2-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (28). Intermediarios: **I2**, **P21**, y **S6.** MS (ESI) m/z 1095,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 3H), 7,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,67 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,89 - 4,83 (m, 1H), 4,84 - 4,78 (m, 1H), 4,65 - 4,54 (m, 1H), 4,54 - 4,44 (m, 2H), 4,41 (s, 1H), 4,30 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,12 - 4,00 (m, 1H), 3,88 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,73 - 3,60 (m, 2H), 3,60 - 3,53 (m, 4H), 3,51 (s, 3H), 2,87 - 2,76 (m, 2H), 2,76 - 2,59 (m, 2H), 2,23 (s, 2H), 1,07 - 0,94 (m, 10H), 0,92 (s, 3H), 0,72 (s, 3H).



EJEMPLO 29

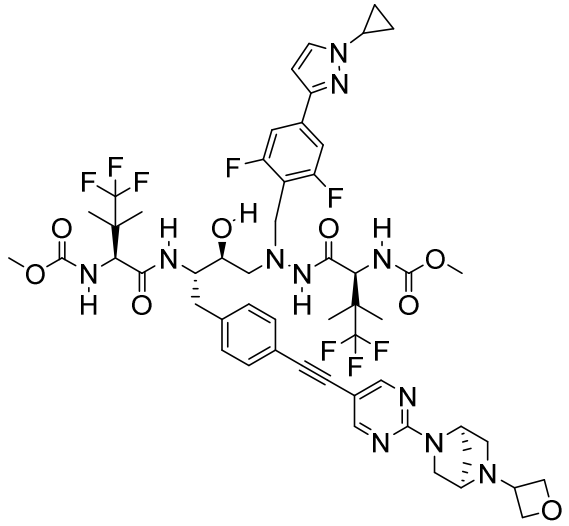
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (29). Intermediarios: **I2**, **P6**, y **S6.** MS (ESI) m/z 1105,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,25 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,69 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 59,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,95 (dd, J = 8,4, 6,5 Hz, 1H), 4,93 - 4,87 (m, 1H), 4,70 (dd, J = 8,5, 4,6 Hz, 1H), 4,66 - 4,53 (m, 2H), 4,50 (s, 1H), 4,40 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,21 - 4,12 (m, 1H), 4,01 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,82 - 3,69 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,96 - 2,66 (m, 4H), 2,33 (s, 2H), 1,12 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).



EJEMPLO 30

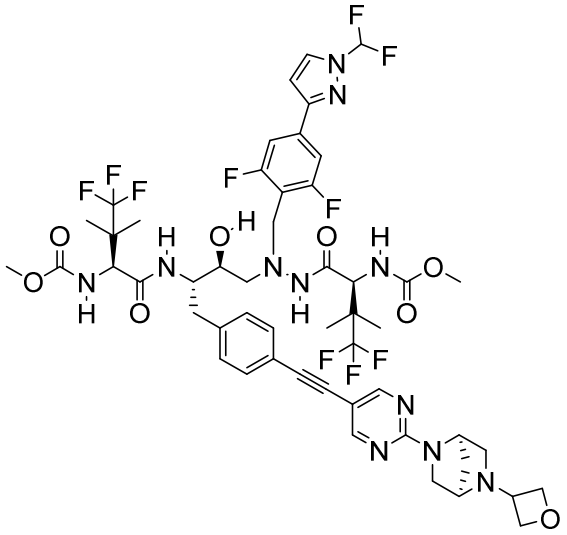
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((2-((1R,4R)-5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-5-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (30). Intermediarios: **I2**, **P21**, y **S29.** MS (ESI) m/z 1096,7 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,51 (s, 2H), 8,10 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,9 Hz,

2H), 6,76 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,93 (dt, J = 20,6, 7,3 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,65 - 4,55 (m, 1H), 4,51 (s, 0H), 4,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,02 - 3,78 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,66 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,94 - 2,67 (m, 4H), 2,41 - 2,30 (m, 2H), 2,05 - 1,99 (m, 1H), 1,93 (s, 1H), 1,15 - 1,04 (m, 10H), 1,01 (s, 3H), 0,81 (s, 3H).



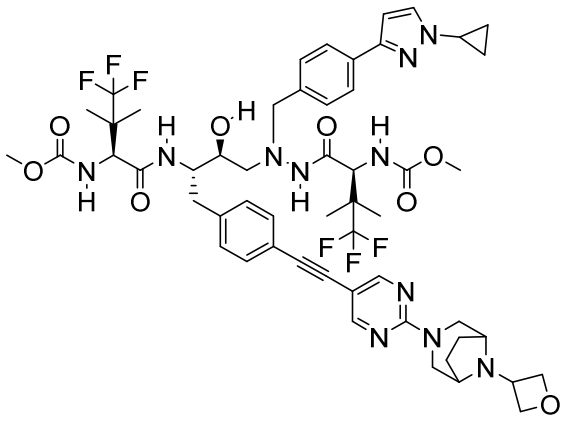
EJEMPLO 31

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((2-((1R,4R)-5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabiciclo [2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-5-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (31). Intermediarios: **I2**, **P13**, y **S29.** MS (ESI) m/z 1132,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,51 (s, 2H), 8,15 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,38 - 7,27 (m, 4H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,93 (dt, J = 20,5, 7,3 Hz, 2H), 4,72 (s, 1H), 4,60 (td, J = 12,1, 11,2, 5,5 Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,46 - 4,39 (m, 1H), 4,36 - 4,24 (m, 1H), 4,18 - 4,07 (m, 2H), 3,93 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,80 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,76 - 3,67 (m, 5H), 3,66 (s, 2H), 2,96 - 2,70 (m, 4H), 2,33 (s, 2H), 1,22 - 1,04 (m, 12H), 1,02 (s, 3H).



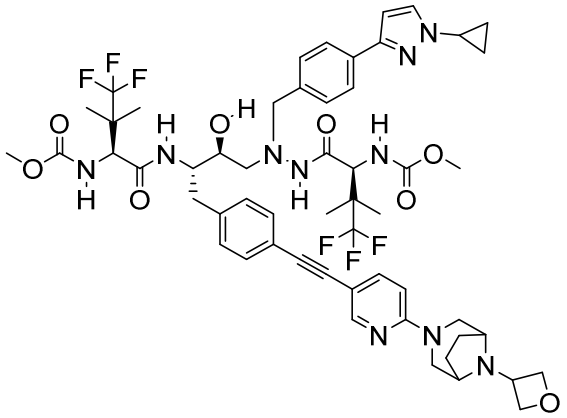
EJEMPLO 32

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((2-((1R,4R)-5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-5-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (32). Intermediarios: **I2**, **P4**, y **S29.** MS (ESI) m/z 1142,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,51 (s, 2H), 8,14 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 59,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,93 (dt, J = 20,5, 7,3 Hz, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,60 (dq, J = 11,6, 6,2, 5,6 Hz, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,44 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,21 - 4,05 (m, 2H), 3,94 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,77 - 3,70 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,96 - 2,72 (m, 4H), 2,44 - 2,24 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).



EJEMPLO 33

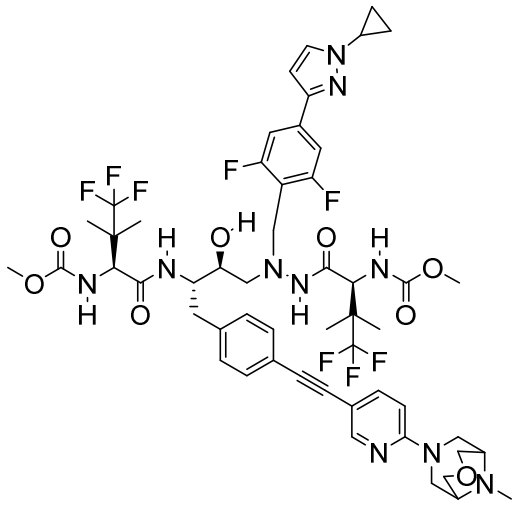
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((2-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il) pirimidin-5-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (33). Intermediarios: **I2**, **P21**, y **S7.** MS (ESI) m/z 1142,4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,52 (s, 2H), 8,10 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,82 - 4,71 (m, 3H), 4,39 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,20 - 4,06 (m, 2H), 3,97 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,77 - 3,71 (m, 1H), 3,67 (s, 4H), 3,59 (s, 3H), 3,45 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 2,93 - 2,86 (m, 2H), 2,85 - 2,67 (m, 1H), 2,31 - 2,15 (m, 2H), 2,06 - 1,93 (m, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 10H), 1,01 (s, 3H), 0,82 (s, 3H).



EJEMPLO 34

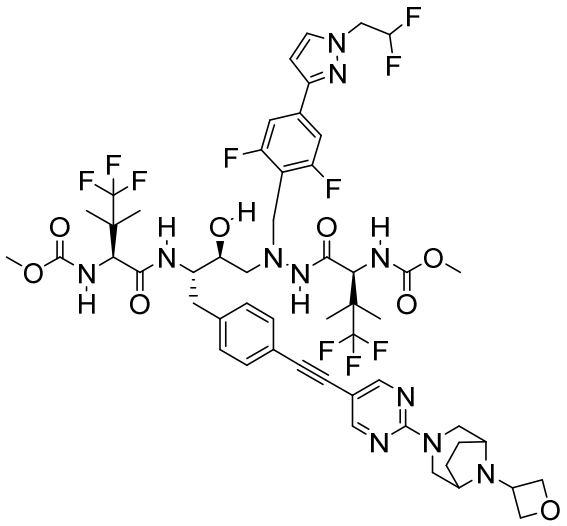
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il) piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (34). Intermediarios: **I2**, **P21**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1109,5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 3H), 7,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,92 - 4,82 (m, 2H), 4,74 - 4,66 (m, 2H), 4,34 - 4,21 (m, 3H), 4,18 - 4,12 (m, 1H), 4,11 - 3,99 (m,

3H), 3,88 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,60 - 3,53 (m, 4H), 3,51 (s, 3H), 3,28 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 2,86 - 2,76 (m, 2H), 2,76 - 2,56 (m, 2H), 2,17 - 2,08 (m, 2H), 2,03 - 1,92 (m, 2H), 1,07 - 0,89 (m, 13H), 0,72 (s, 3H).



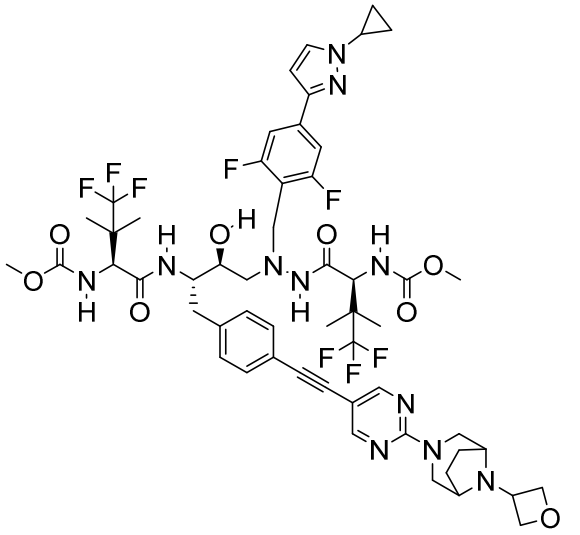
EJEMPLO 35

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(9-metil-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1] nonan-7-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (35). Intermediarios: **I2**, **P13**, y **S2.** MS (ESI) m/z 1119,5 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,27 (dd, J = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,41 - 7,26 (m, 4H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 14,7 Hz, 2H), 4,53 - 4,41 (m, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 1H), 4,22 - 4,06 (m, 7H), 3,93 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,78 (dt, J = 14,9, 3,0 Hz, 2H), 3,73 - 3,67 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,94 - 2,72 (m, 4H), 1,21 - 0,99 (m, 16H).



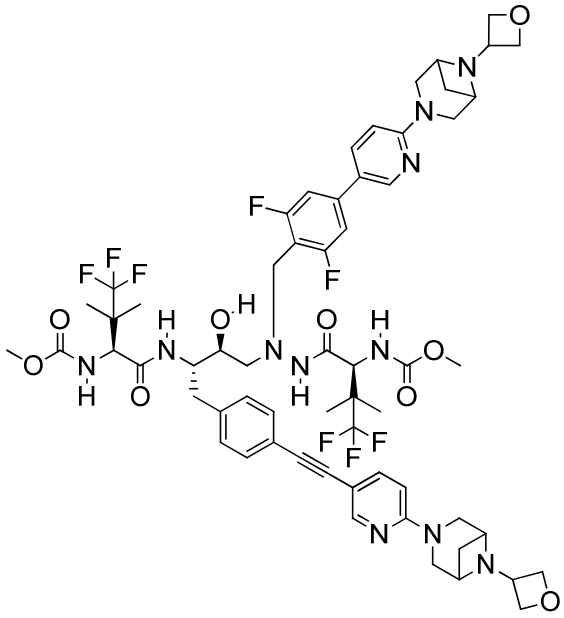
EJEMPLO 36

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((2-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo [3.2.1]octan-3-il)pirimidin-5-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (36). Intermediarios: **I2**, **P10**, y **S7.** MS (ESI) m/z 1170,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,53 (s, 2H), 8,19 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,22 (tt, J = 55,3, 4,0 Hz, 1H), 5,02 - 4,93 (m, 2H), 4,83 - 4,78 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,60 (td, J = 14,3, 3,9 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,22 - 4,03 (m, 4H), 3,93 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,51 - 3,40 (m, 2H), 2,96 - 2,81 (m, 3H), 2,81 - 2,72 (m, 1H), 2,27 - 2,12 (m, 2H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).



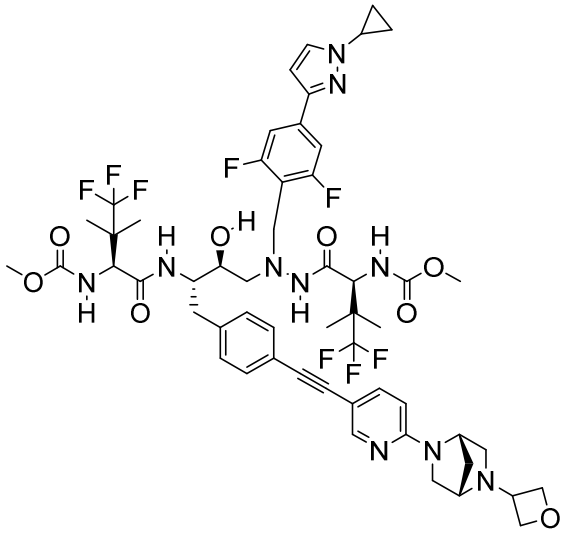
EJEMPLO 37

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((2-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-5-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (37). Intermediarios: **I2**, **P13**, y **S7.** MS (ESI) m/z 1146,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,43 (s, 2H), 8,10 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 4H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,93 - 4,82 (m, 2H), 4,75 - 4,57 (m, 4H), 4,45 - 4,28 (m, 1H), 4,22 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,14 - 3,97 (m, 4H), 3,83 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,71 - 3,61 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,42 - 3,32 (m, 2H), 2,86 - 2,63 (m, 4H), 2,17 - 2,05 (m, 2H), 1,94 - 1,82 (m, 2H), 1,12 - 1,06 (m, 3H), 1,06 - 0,95 (m, 10H), 0,93 (s, 3H).



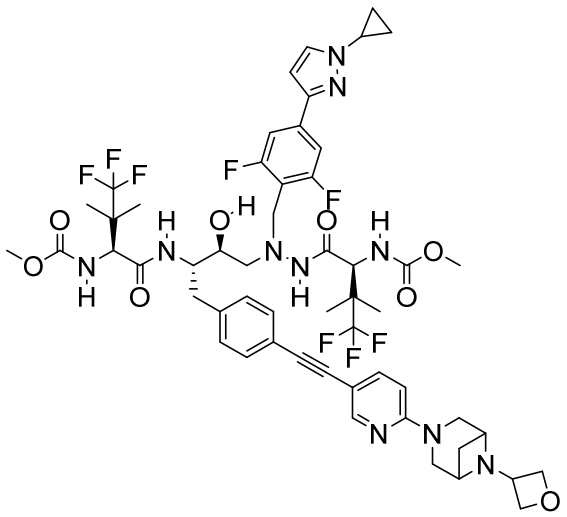
EJEMPLO 38

((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(6-(6-(oxetan-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(6-(oxetan-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (38). Intermediarios: **I2**, **P22**, y **S4.** MS (ESI) m/z 1254,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 1H), 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 6,5 Hz, 4H), 4,40 - 4,31 (m, 6H), 4,04 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 3,89 - 3,80 (m, 3H), 3,77 (t, J = 6,3 Hz, 4H), 3,61 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,48 (d, J = 13,4 Hz, 8H), 2,89 - 2,55 (m, 6H), 1,57 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 1,24 - 1,13 (m, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).



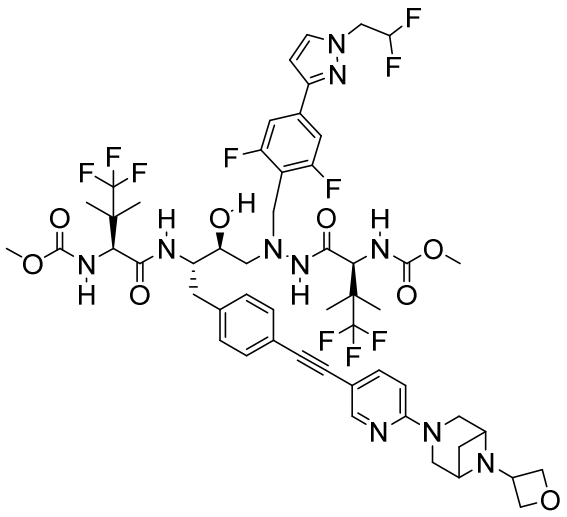
EJEMPLO 39

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-((1S,4S)-5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabiciclo [2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (39). Intermediarios: **I2**, **P13**, y **S30.** MS (ESI) m/z 1131,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 5H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,63 - 6,52 (m, 2H), 4,95 (s, 1H), 4,89 - 4,83 (m, 1H), 4,65 - 4,56 (m, 1H), 4,54 - 4,43 (m, 2H), 4,41 (s, 1H), 4,35 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,12 - 3,97 (m, 2H), 3,83 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,65 - 3,61 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,86 - 2,60 (m, 4H), 2,23 (s, 2H), 1,10 - 0,95 (m, 13H), 0,93 (s, 3H).



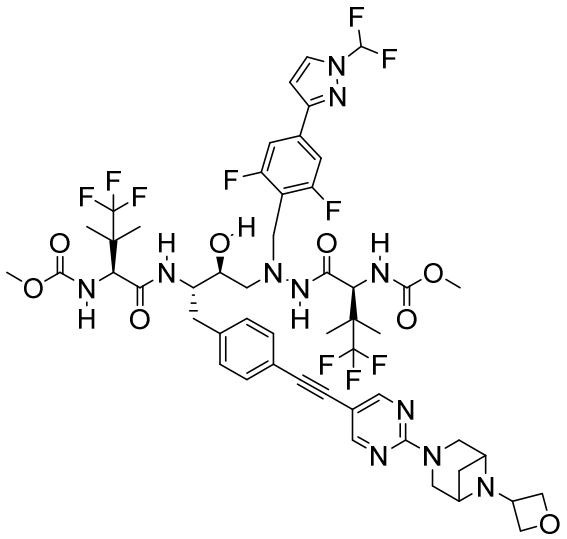
EJEMPLO 40

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(6-(oxetan-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (40). Intermediarios: **I2**, **P13**, y **S4.** MS (ESI) m/z 1131,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,23 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,4, 3,3 Hz, 4H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,93 - 4,83 (m, 2H), 4,51 (dd, J = 8,2, 4,0 Hz, 2H), 4,34 (s, 1H), 4,27 - 4,18 (m, 1H), 4,12 - 3,94 (m, 4H), 3,83 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,65 - 3,60 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,85 - 2,62 (m, 4H), 2,01 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,18 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 1,10 - 0,94 (m, 13H), 0,92 (s, 3H).



EJEMPLO 41

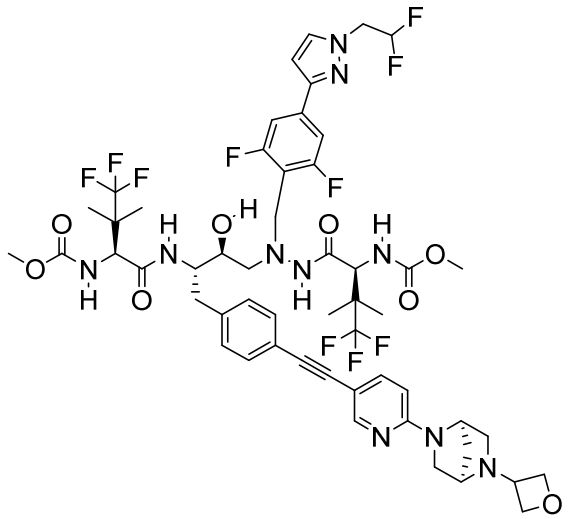
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(6-(oxetan-3-il)-3,6-diazabiciclo [3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (41). Intermediarios: **I2**, **P10**, y **S4.** MS (ESI) m/z 1155,6 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,24 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,13 (tt, J = 55,3, 3,9 Hz, 1H), 4,58 - 4,42 (m, 4H), 4,35 (s, 1H), 4,27 - 4,18 (m, 1H), 4,16 - 3,95 (m, 4H), 3,84 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,86 - 2,72 (m, 3H), 2,72 - 2,58 (m, 1H), 2,02 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,19 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



EJEMPLO 42

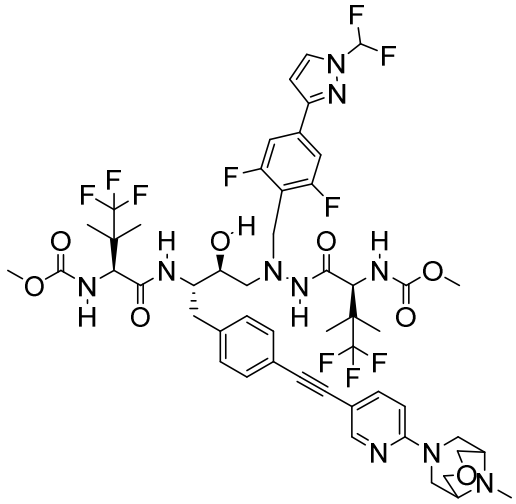
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((2-(6-(oxetan-3-il)-3,6-diazabiciclo [3.1.1]heptan-3-il)pirimidin-5-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (42). Intermediarios: **I2**, **P4**, y **S52.** MS (ESI) m/z 1143,8 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,57 (s, 2H), 8,19 (d, J = 9,4 Hz, 0H), 8,11 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,70 - 7,51 (m, 4H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 2H), 6,93 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 4,49 - 4,41 (m, 2H), 4,37 - 4,28 (m, 2H), 4,27 -

4,11 (m, 4H), 3,91 (dd, J = 25,4, 13,9 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,94 - 2,83 (m, 3H), 2,83 - 2,70 (m, 1H), 2,09 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 1,18 - 1,13 (m, 6H), 1,12 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).



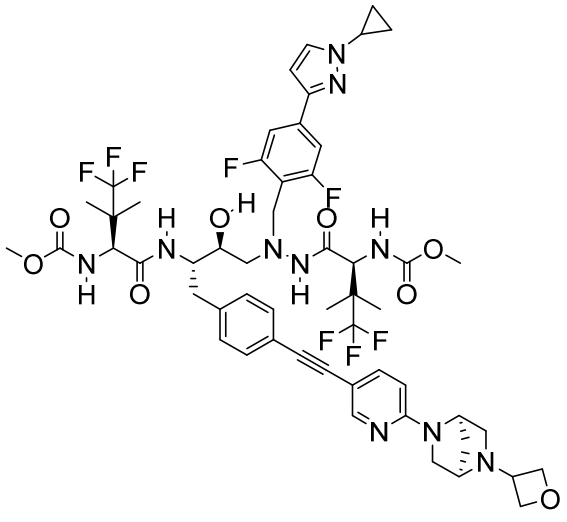
EJEMPLO 43

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (43). Intermediarios: **I2**, **P10**, y **S6.** MS (ESI) m/z 1155,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,25 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,39 - 6,05 (m, 1H), 5,06 - 5,02 (m, 1H), 4,74 - 4,67 (m, 1H), 4,65 - 4,53 (m, 2H), 4,50 (s, 1H), 4,44 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 3,93 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,83 - 3,72 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,94 - 2,72 (m, 2H), 2,33 (s, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).



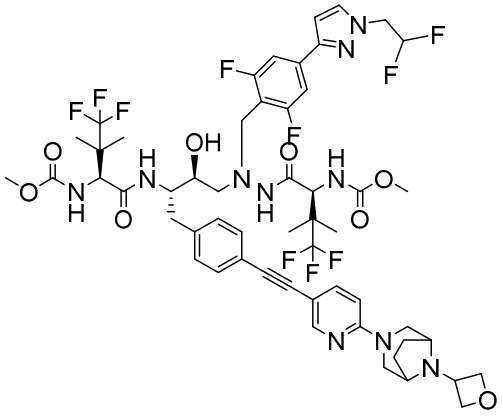
EJEMPLO 44

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(9-metil-3-oxa-7,9-diazabiciclo [3.3.1]nonan-7-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (44). Intermediarios: **I2**, **P4**, y **S2.** MS (ESI) m/z 1130,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,18 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 59,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,09 - 7,00 (m, 1H), 6,85 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,13 - 3,94 (m, 5H), 3,85 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,71 - 3,63 (m, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,88 - 2,73 (m, 3H), 2,73 - 2,64 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



EJEMPLO 45

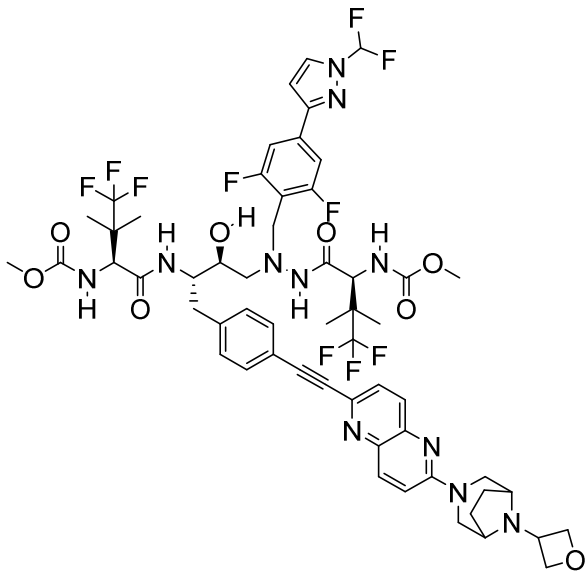
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabiciclo [2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (45). Intermediarios: **I2**, **P13**, y **S6.** MS (ESI) m/z 1130,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 7,30 - 7,19 (m, 4H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,86 (dd, J = 8,3, 6,4 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 8,5, 4,6 Hz, 1H), 4,56 - 4,44 (m, 2H), 4,42 (s, 1H), 4,35 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,08 - 3,98 (m, 2H), 3,83 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,73 - 3,61 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,85 - 2,72 (m, 2H), 2,72 - 2,62 (m, 1H), 2,24 (s, 2H), 1,07 (s, 3H), 1,06 - 0,94 (m, 10H), 0,93 (s, 3H).



EJEMPLO 46

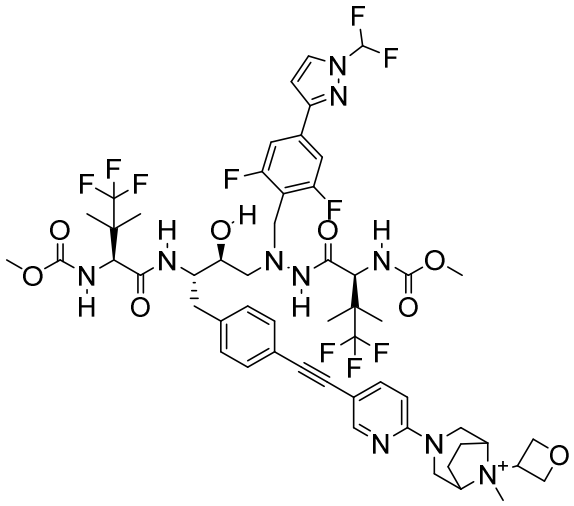
((5S,10S,11S,14S)-8-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-10-hidroxi-15,15-dimetil-11-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,8,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (46). Intermediarios: **I2**, **P10**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1169,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,30 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,19 - 7,12 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,22 (tt, J = 55,5, 4,2 Hz, 1H), 4,97 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 4,80 (dd, J = 8,2, 5,0 Hz, 2H), 4,60 (td, J = 14,2, 3,9 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,36 (d, J =

13,6 Hz, 2H), 4,31 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,19 - 4,10 (m, 4H), 3,93 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,77 - 3,71 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,37 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 2,96 - 2,69 (m, 4H), 2,29 - 2,16 (m, 2H), 2,16 - 2,03 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).



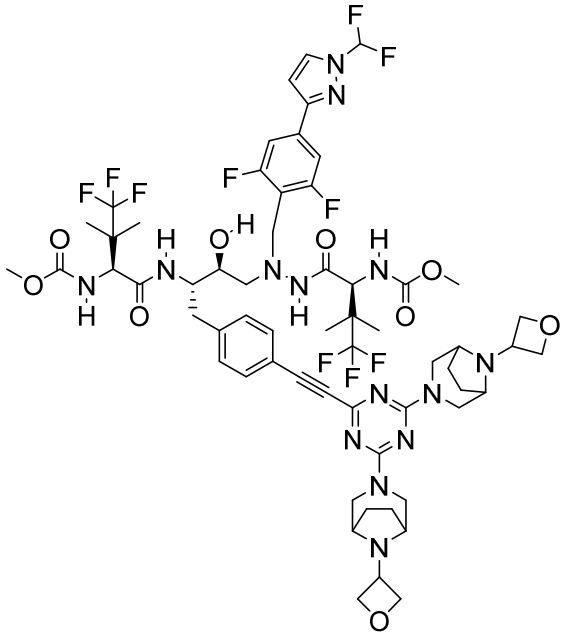
EJEMPLO 47

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo [3.2.1]octan-3-il)-1,5-naftiridin-2-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (47). Intermediarios: **I2**, **P4**, y **S31.** MS (ESI) m/z 1206,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,23 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,16 - 8,10 (m, 2H), 8,09 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 59,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 4H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,22 - 7,13 (m, 1H), 6,95 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,99 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,84 (dd, J = 8,3, 5,0 Hz, 2H), 4,65 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,27 - 4,11 (m, 4H), 3,95 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,84 - 3,74 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,99 - 2,83 (m, 3H), 2,83 - 2,74 (m, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 2H), 2,17 - 2,06 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,04 (s, 3H).



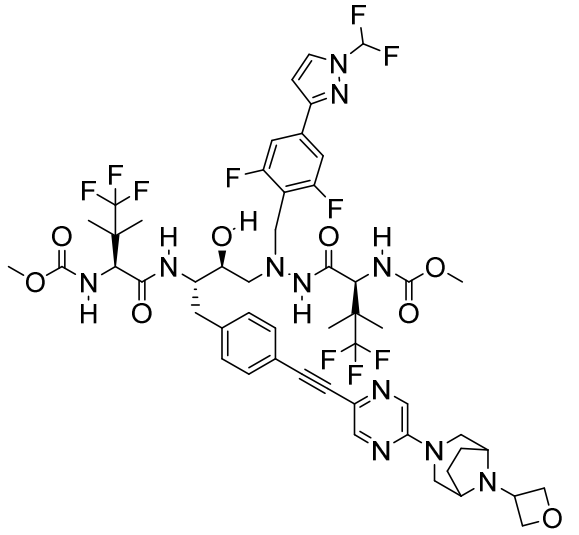
EJEMPLO 48

3-(5-((4-((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-2-((S)-4,4,4-trifluoro-2-((metoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)hidrazinil)-3-hidroxi-2-((S)-4,4,4-trifluoro-2-((metoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanamido) butil)fenil) etinil)piridin-2-il)-8-metil-8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-io (48). Intermediarios: **I2**, **P4**, y **S54** y **S55.** MS (ESI) m/z 1169,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,21 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 1H), 7,44 (t, J = 60,3 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,55 - 5,45 (m, 1H), 5,00 - 4,83 (m, 4H), 4,35 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,12 - 3,94 (m, 4H), 3,85 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,71 - 3,62 (m, 2H), 3,59 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 3,57 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 3,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,88 - 2,73 (m, 3H), 2,73 - 2,63 (m, 1H), 2,49 - 2,38 (m, 1,5H), 2,28 (d, J = 11,3 Hz, 0,5H), 2,20 - 2,05 (m, 2H), 1,06 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



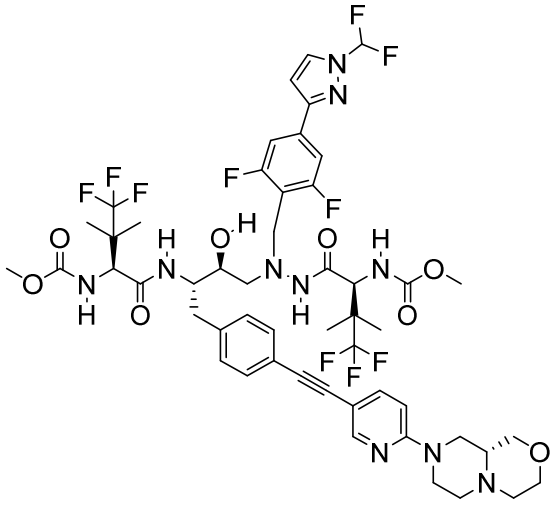
EJEMPLO 49

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((4-((1R,5S)-8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1,3,5-triazin-2-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (49). Intermediarios: **I2**, **P4**, y **S32.** MS (ESI) m/z 1323,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,20 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 59,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 4H), 7,20 - 7,11 (m, 1H), 6,94 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,00 - 4,91 (m, 4H), 4,83 - 4,68 (m, 4H), 4,54 - 4,39 (m, 3H), 4,33 - 4,27 (m, 1H), 4,21 - 4,04 (m, 6H), 3,94 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,51 - 3,39 (m, 5H), 3,00 - 2,72 (m, 4H), 2,37 - 2,11 (m, 4H), 2,03 - 1,84 (m, 4H), 1,16 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).



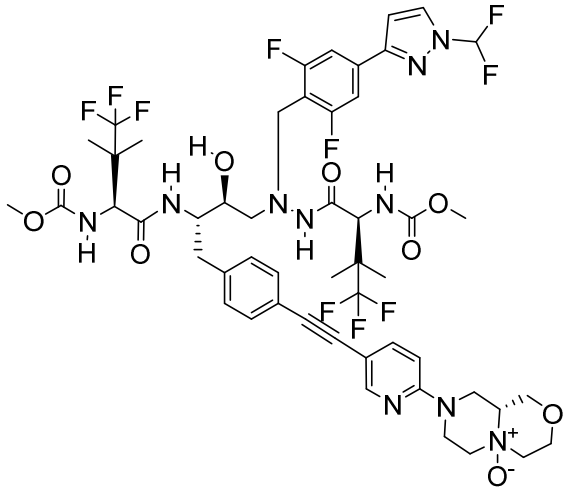
EJEMPLO 50

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((5-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo [3.2.1]octan-3-il)pirazin-2-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (50). Intermediarios: **I2**, **P4**, y **S33.** MS (ESI) m/z 1156,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,34 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,16 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 59,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,97 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,82 - 4,76 (m, 2H), 4,47 - 4,36 (m, 3H), 4,30 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,23 - 4,10 (m, 4H), 3,95 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,78 - 3,72 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,46 (d, J = 14,0 Hz, 3H), 2,96 - 2,71 (m, 4H), 2,27 - 2,20 (m, 1H), 2,14 - 2,02 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).



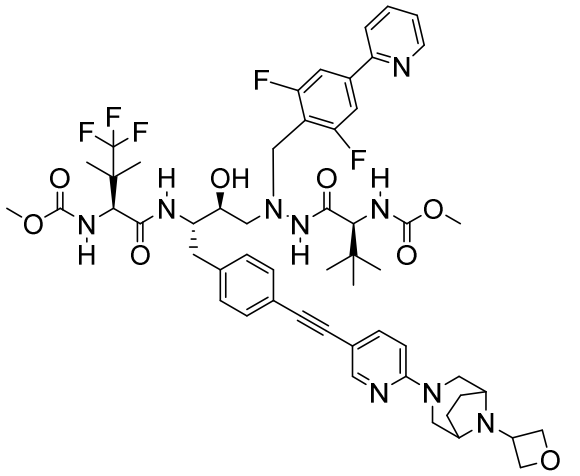
EJEMPLO 51

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-8-(4-((6-((R)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (51). Intermediarios: **I2**, **P4**, y **S8.** MS (ESI) m/z 1129,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,24 - 8,15 (m, 1H), 8,08 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 59,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,89 - 6,79 (m, 2H), 4,60 - 4,44 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,25 - 4,18 (m, 1H), 4,11 - 3,98 (m, 4H), 3,85 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,76 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 3,68 - 3,62 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,54 - 3,35 (m, 2H), 2,85 - 2,74 (m, 4H), 2,73 - 2,64 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



EJEMPLO 52

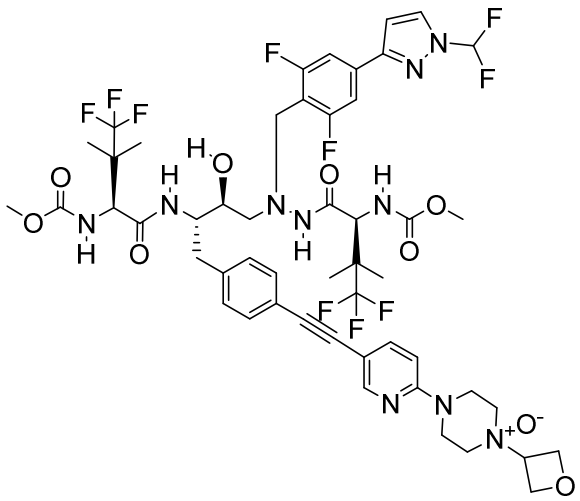
5-óxido de (9aR)-8-(5-((4-((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-2-((S)-4,4,4-trifluoro-2-((metoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil) hidrazinil)-3-hidroxi-2-((S)-4,4,4-trifluoro-2-((metoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanamido)butil)fenil) etinil)piridin-2-il)octahidro-5H-pirazino[2,1-c][1,4] oxazina (52). A una solución de **51** (17 mg, 0,02 mmol) en CH_3CN (1 mL) se adicionó ácido 3-cloroperoxibenzoico (77%, 3,9 Mg, 0,02 mmol), la mezcla fue agitada durante 5 min y luego de eso purificada mediante HPLC hasta lograr **52**. MS (ESI) m/z 1146,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,38 - 8,23 (m, 1H), 8,17 - 8,06 (m, 2H), 7,99 - 7,88 (m, 0H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,59 - 7,40 (m, 3H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 6,98 - 6,91 (m, 2H), 6,77 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 21.3, 12,0 Hz, 2H), 4,28 (dd, J = 17,0, 11,1 Hz, 2H), 4,14 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 4,10 - 3,87 (m, 6H), 3,67 (d, J = 10,5 Hz, 8H), 3,26 - 3,12 (m, 1H), 3,00 - 2,73 (m, 4H), 2,02 (s, 2H), 1,24 - 1,10 (m, 10H), 1,02 (s, 3H).



EJEMPLO 53

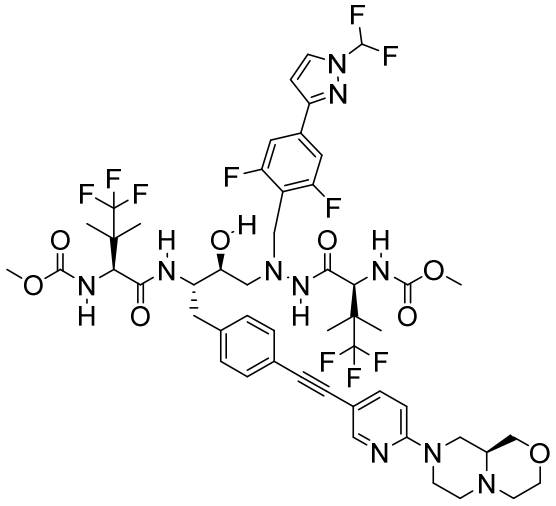
((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(piridin-2-il)bencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (53). Intermediarios: **I3**, **P28**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1062,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,64 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,70 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H),

6,77 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,82 – 4,76 (m, 4H), 4,40 (dd, J = 33,8, 12,0 Hz, 3H), 4,16 (d, J = 12,1 Hz, 4H), 4,00 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,79 – 3,60 (m, 9H), 3,37 (d, J = 14,0 Hz, 3H), 2,95 – 2,77 (m, 4H), 2,22 (s, 2H), 2,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 1,13 (d, J = 11,3 Hz, 6H), 0,86 (s, 10H).



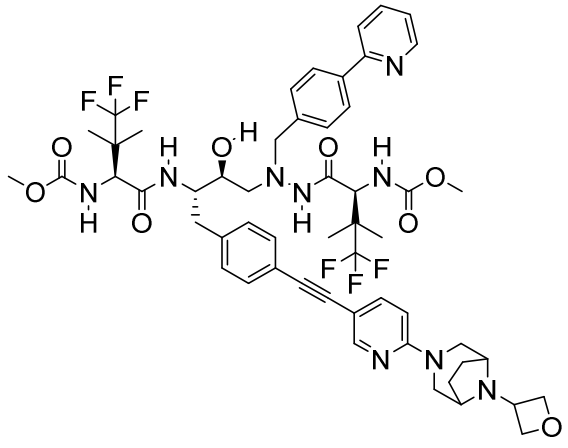
EJEMPLO 54

1-óxido 4-(5-((4-((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-2-((S)-4,4,4-trifluoro-2-((metoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil) hidrazinil)-3-hidroxi-2-((S)-4,4,4-trifluoro-2-((metoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanamido)butil)fenil) etinil)piridin-2-il)-1-(oxetan-3-il)piperazina (54). El compuesto de título **54** fue preparado de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **52** pero en cambio utilizando **112**. MS (ESI) m/z 1145,9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,31 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,19 - 8,05 (m, 2H), 7,77 - 7,59 (m, 2H), 7,59 - 7,51 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,39 - 7,30 (m, 3H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,01 - 6,88 (m, 2H), 6,77 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,14 - 5,00 (m, 3H), 4,94 (dd, J = 8,1, 6,7 Hz, 2H), 4,47 (dd, J = 25,9, 10,4 Hz, 3H), 4,37 - 4,24 (m, 1H), 4,14 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 3,95 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,87 - 3,57 (m, 14H), 2,98 - 2,67 (m, 4H), 1,25 - 1,06 (m, 10H), 1,02 (s, 3H).



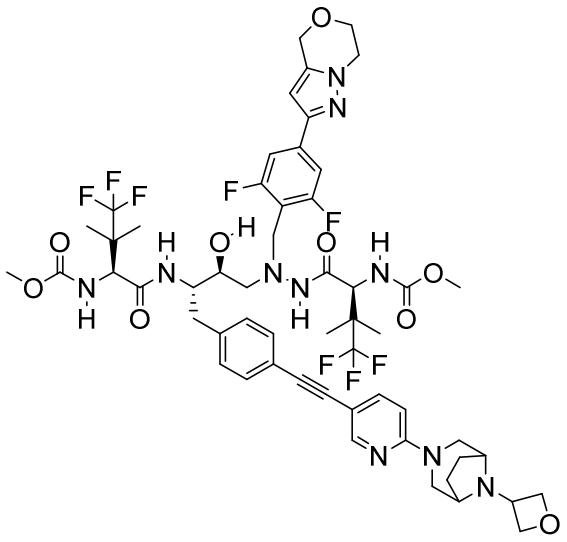
EJEMPLO 55

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-8-(4-((6-((S)-hexahidropirazina[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (55). Intermediarios: **I2**, **P4**, y **S9.** MS (ESI) m/z 1129,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,21 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 59,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,90 - 6,83 (m, 2H), 4,60 - 4,44 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,14 - 3,98 (m, 4H), 3,85 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,76 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 3,67 - 3,62 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,54 - 3,35 (m, 2H), 2,88 - 2,73 (m, 4H), 2,73 - 2,66 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



EJEMPLO 56

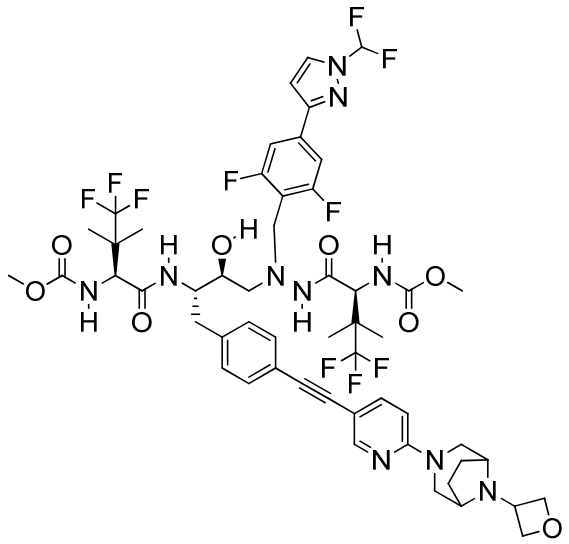
((5S,8S,9S,14S)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-11-(4-(piridin-2-il)bencil)-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (56). Intermediarios: **I2**, **P30**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1081,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,41 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,36 - 8,25 (m, 1H), 8,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,81 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,74 - 7,63 (m, 3H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,96 (dd, J = 8,1, 7,1 Hz, 2H), 4,81 (dd, J = 8,2, 5,0 Hz, 2H), 4,44 - 4,30 (m, 3H), 4,24 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,08 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,38 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 2,98 - 2,72 (m, 3H), 2,27 - 2,16 (m, 2H), 2,12 - 2,03 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,84 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, Metanol-d4) δ -77,36, -77,68, -77,89.



EJEMPLO 57

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (57). Intermediarios: **I2**, **P27**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1161,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,29 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,70 (dd, J =

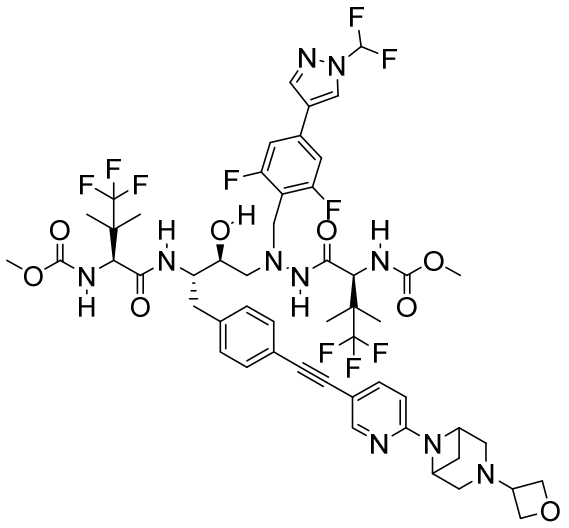
8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 4H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,81 (dd, J = 8,3, 5,0 Hz, 2H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 4,35 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 4,33 - 4,26 (m, 1H), 4,22 - 4,07 (m, 9H), 3,93 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,44 - 3,35 (m, 2H), 2,96 - 2,71 (m, 4H), 2,27 - 2,17 (m, 2H), 2,08 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,02 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, Metanol-d4) δ -77,40, -77,74, -77,92, -115,37.



EJEMPLO 58

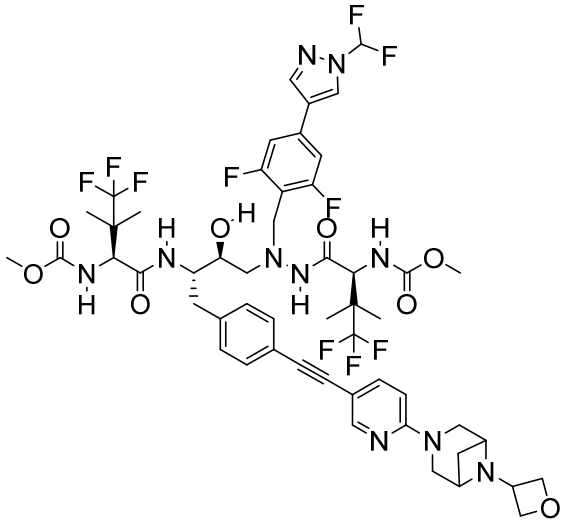
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo [3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (58) (GS-PI1). Intermediarios: **I2**, **P4**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1155,6 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,29 (dd, J = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,72 - 7,68 (m, 1H), 7,54 (d, J = 59,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,99 - 4,92 (m, 2H), 4,84 - 4,77 (m, 2H), 4,44 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,40 - 4,26 (m, 3H), 4,22 - 4,09 (m, 4H), 3,94 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,78 - 3,70 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,38 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 2,95 - 2,70 (m, 4H), 2,30 - 2,15 (m, 2H), 2,15 - 2,03 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, Metanol-d4) δ -77,40, -77,73, -

77,90, -96,95 (dd, J = 59,9, 19,6 Hz), -114,92.



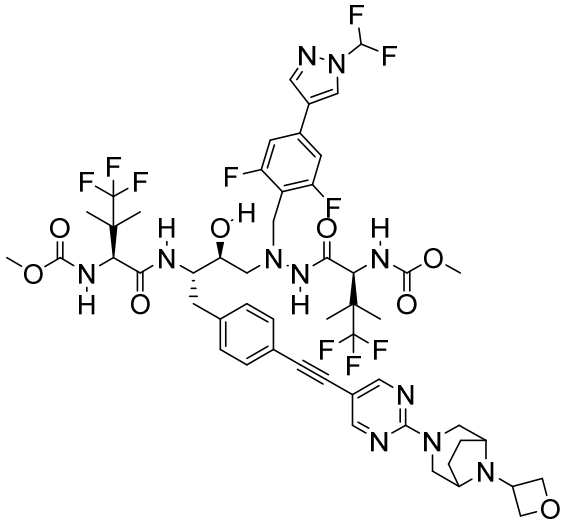
EJEMPLO 59

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(3-(oxetan-3-il)-3,6-diazabiciclo [3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (59). Intermediarios: **I2**, **P7**, y **S34.** MS (ESI) m/z 1141,6 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,54 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,37 - 8,24 (m, 1H), 8,18 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 59,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,29 - 7,20 (m, 4H), 7,18 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,77 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,62 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,53 (dd, J = 8,3, 5,1 Hz, 2H), 4,49 - 4,41 (m, 1H), 4,37 - 4,29 (m, 1H), 4,27 - 4,07 (m, 3H), 3,93 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,68 - 3,61 (m, 4H), 3,00 (dt, J = 10,2, 6,3 Hz, 1H), 2,94 - 2,72 (m, 4H), 2,09 - 1,98 (m, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, Metanol-d4) δ -77,39, -77,71, -77,96, -96,87 (d, J = 59,7 Hz), -115,01.



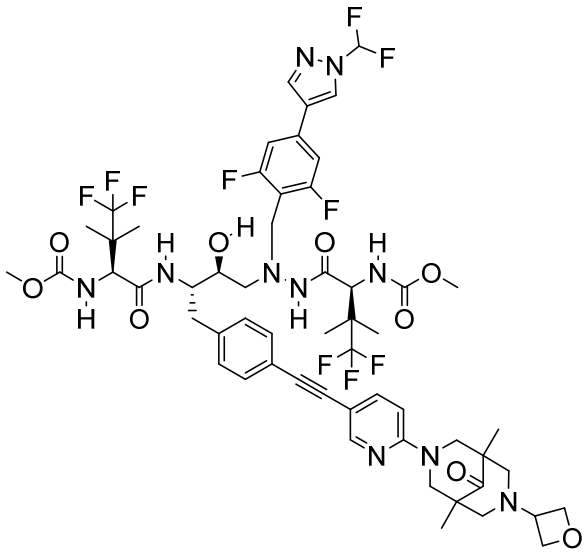
EJEMPLO 60

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(6-(oxetan-3-il)-3,6-diazabiciclo [3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (60). Intermediarios: **I2**, **P7**, y **S4.** MS (ESI) m/z 1141,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,54 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,37 - 8,29 (m, 1H), 8,17 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 59,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,24 (dd, J = 12,7, 8,2 Hz, 4H), 7,18 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 6,84 - 6,76 (m, 2H), 5,08 - 4,93 (m, 2H), 4,65 - 4,56 (m, 2H), 4,50 - 4,41 (m, 1H), 4,39 - 4,27 (m, 1H), 4,21 - 4,03 (m, 3H), 3,93 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,78 - 3,68 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 2,95 - 2,73 (m, 4H), 2,11 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, Metanol-d4) δ -77,39, -77,72, -77,93, -96,87 (d, J = 59,7 Hz), -115,02



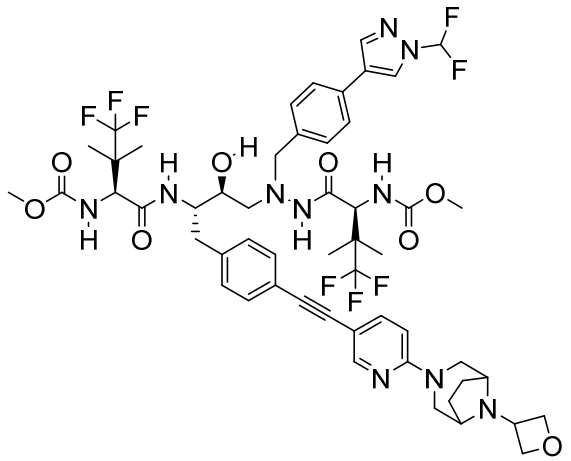
EJEMPLO 61

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((2-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo [3.2.1]octan-3-il)pirimidin-5-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (61). Intermediarios: **I2**, **P7**, y **S7.** MS (ESI) m/z 1156,9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,54 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,18 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,51 (t, J = 59,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 8,1 Hz, 4H), 7,18 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,00 - 4,92 (m, 2H), 4,84 - 4,77 (m, 2H), 4,44 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,21 - 4,07 (m, 3H), 3,79 - 3,70 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,52 - 3,41 (m, 2H), 2,96 - 2,66 (m, 4H), 2,21 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,99 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, Metanol-d4) δ -77,39, -77,72, -77,86, -96,87 (d, J = 59,7 Hz), -115,03.



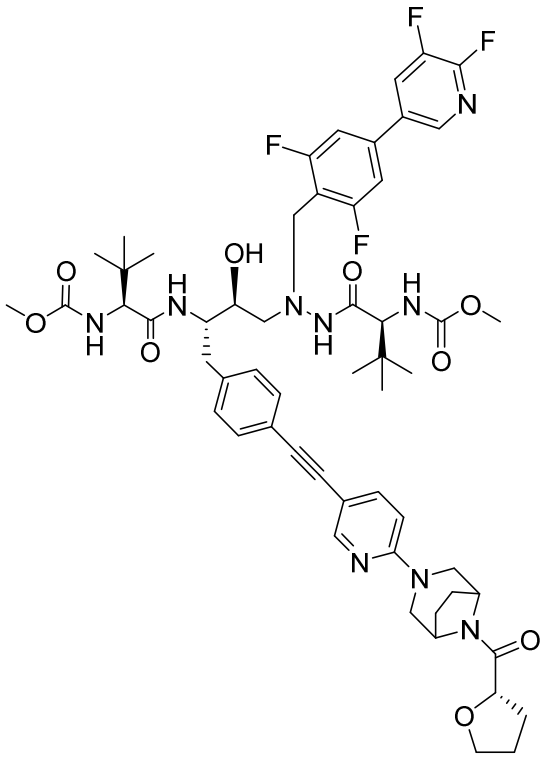
EJEMPLO 62

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-8-(4-((6-(1,5-dimetil-7-(oxetan-3-il)-9-oxo-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (62) Intermediarios: **I2**, **P7**, y **S37.** MS (ESI) m/z 1229,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,54 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98 - 7,88 (m, 1H), 7,58 (t, J = 59,7 Hz, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 8,2, 5,8 Hz, 4H), 7,18 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,83 - 4,75 (m, 1H), 4,65 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 4,54 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,35 - 4,16 (m, 3H), 4,13 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 4,02 (d, J = 12,4 Hz, 0H), 3,93 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 3,69 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,53 - 3,44 (m, 1H), 2,99 - 2,71 (m, 4H), 2,47 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,17 (s, 4H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 4H), 1,07 (s, 5H), 1,03 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, Metanol-d4) δ -77,38 , -77,71 (d, J = 5,6 Hz), -77,97 , -96,87 (d, J = 59,7 Hz), -115,02 .



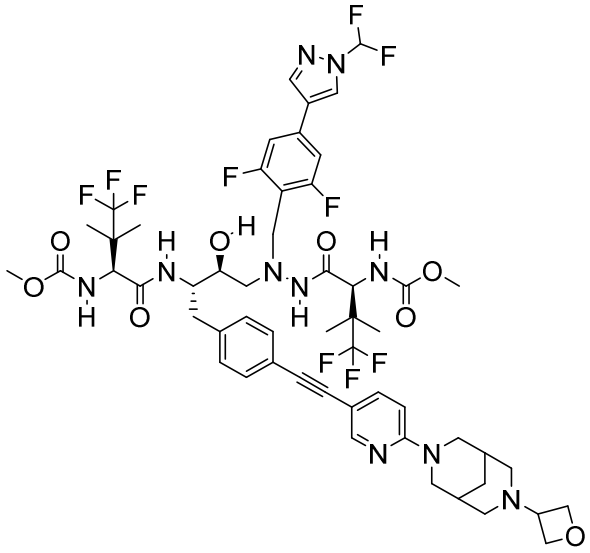
EJEMPLO 63

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il) piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (63). Intermediarios: **I2**, **P9**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1119,9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,38 (s, 1H), 8,29 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 59,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,81 (dd, J = 8,3, 5,1 Hz, 2H), 4,45 - 4,31 (m, 3H), 4,25 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,98 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,37 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 2,95 - 2,67 (m, 4H), 2,30 - 2,19 (m, 2H), 2,07 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 1,12 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,85 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, Metanol-d4) δ -77,41 , -77,66 , -77,73 , -96,57 (d, J = 59,9 Hz).



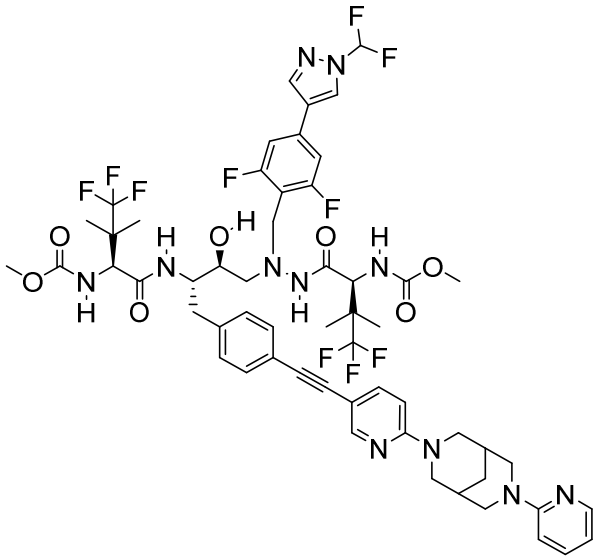
EJEMPLO 64

((5S,8S,9S,14S)-5-(tert-butil)-11-(4-(5,6-difluoropiridin-3-il)-2,6-difluorobencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-8-(4-((6-(8-((S)-tetrahidrofuran-2-carbonil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (64). Intermediarios: **I8**, y **3-difluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina.** MS (ESI) m/z 1086,21 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,28 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,24 – 8,06 (m, 2H), 7,79 (q, *J* = *8,3* Hz, 2H), 7,42 – 7,14 (m, 7H), 6,99 (t, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,80 – 4,65 (m, 3H), 4,25 – 3,84 (m, 10H), 3,77 – 3,58 (m, 9H), 3,19 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 3,02 – 2,75 (m, 6H), 2,31 – 1,76 (m, 4H), 0,87 (d, *J* = 27,6 Hz, 20H).



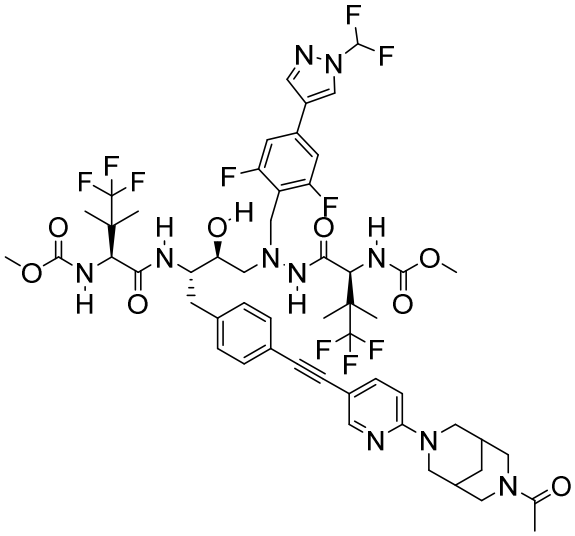
EJEMPLO 65

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(7-(oxetan-3-il)-3,7-diazabiciclo [3.3.1]nonan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (65). Intermediarios: **I2**, **P7**, y **S41.** MS (ESI) m/z 1169,8 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,53 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,14 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,78 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 59,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 7,8 Hz, 4H), 7,14 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,79 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 4,50 - 4,24 (m, 5H), 4,19 - 4,05 (m, 2H), 3,93 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,79 - 3,63 (m, 9H), 3,14 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 3,00 - 2,72 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,13 - 1,92 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, Metanol-d4) δ -77,36 , -77,70 , -77,78 , -96,88 (d, J = 59,8 Hz), -115,01.



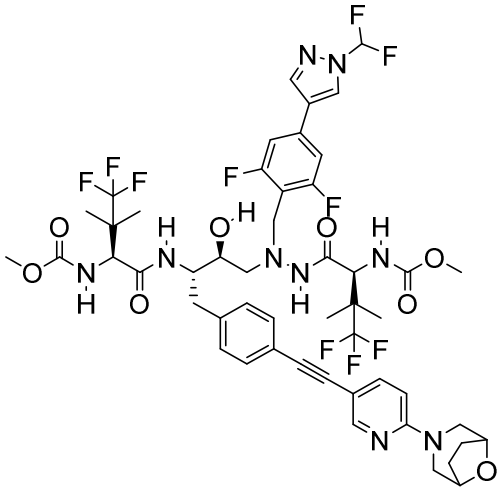
EJEMPLO 66

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-8-(4-((6-(7-(piridin-2-il)-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (66). Intermediarios: **I2**, **P7**, y **S40.** MS (ESI) m/z 1190,7 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,52 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,17 - 8,09 (m, 2H), 7,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 (ddd, J = 9,1, 7,0, 1,8 Hz, 1H), 7,76 (ddd, J = 6,4, 1,8, 0,7 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 59,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,26 - 7,18 (m, 5H), 7,13 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 4,46 - 4,38 (m, 1H), 4,24 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 4,20 - 4,05 (m, 2H), 3,93 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,77 - 3,67 (m, 5H), 3,66 (s, 3H), 3,58 - 3,46 (m, 2H), 3,38 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 2,96 - 2,71 (m, 4H), 2,35 (s, 2H), 2,14 (t, J = 3,2 Hz, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, Metanol-d4) δ -77,34 , -77,66 , -77,97 , -96,87 (d, J = 59,6 Hz), -115,00 (d, J = 8,7 Hz).



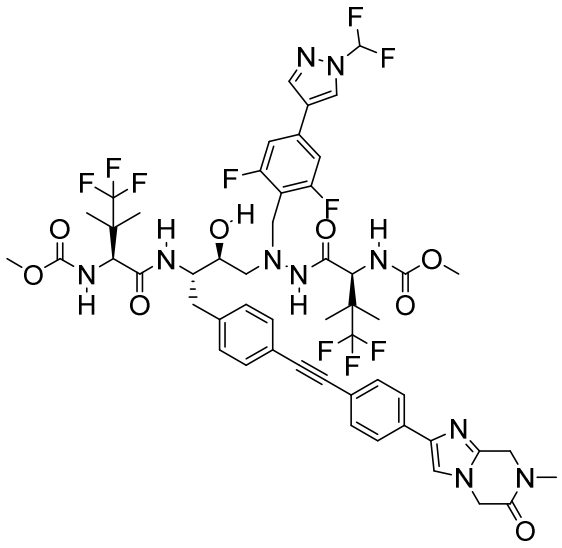
EJEMPLO 67

((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((6-(7-acetil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonan-3-il)piridin-3-il)etinil) bencil)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (67). Intermediarios: **I2**, **P7**, y **S39.** MS (ESI) m/z 1155,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,44 (s, 1H), 8,07 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 59,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,20 - 7,03 (m, 5H), 6,72 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,38 - 4,29 (m, 3H), 4,24 - 4,17 (m, 1H), 4,04 (dt, J = 29,4, 13,9 Hz, 5H), 3,83 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,66 - 3,61 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,44 - 3,26 (m, 4H), 2,87 - 2,62 (m, 6H), 2,11 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, Metanol-d4) δ -77,38 , -77,70 , -77,88 (pico TFA), -96,88 (d, J = 59,8 Hz), -115,02 .



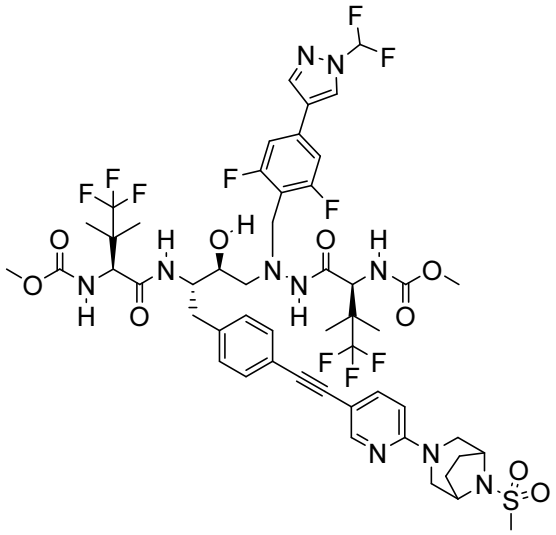
EJEMPLO 68

((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((6-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil) bencil)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (68). Intermediarios: **I2**, **P7**, y **S43.** MS (ESI) m/z 1100,8[M+H] $^{+}$.^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,44 (s, 1H), 8,11 – 8,04 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,73 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 59,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 7,15 (t, J = 7,6 Hz, 5H), 6,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,47 – 4,38 (m, 2H), 4,37 – 4,30 (m, 1H), 4,24 – 4,18 (m, 1H), 4,12 – 3,96 (m, 2H), 3,84 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 3,66 – 3,61 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,18 – 3,12 (m, 2H), 2,86 – 2,63 (m, 5H), 1,97 – 1,85 (m, 2H), 1,81 – 1,73 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, Metanol-d4) δ -77,38 , -77,70 , -77,94 , -96,88 (d, J = 59,7 Hz), -115,02 .



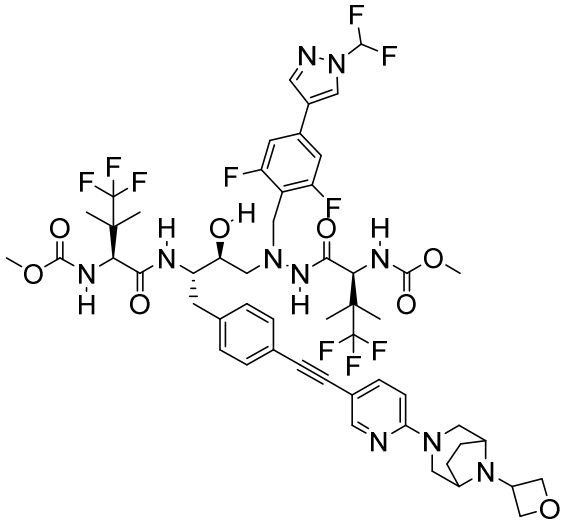
EJEMPLO 69

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((4-(7-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)fenil)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (69). Intermediarios: **I2**, **P7**, y **S5.** MS (ESI) m/z 1137,9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,44 (s, 1H), 8,09 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 59,7 Hz, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 7,16 (dd, J = 8,3, 3,3 Hz, 4H), 7,09 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,39 - 4,30 (m, 1H), 4,30 - 4,17 (m, 1H), 4,11 - 3,97 (m, 2H), 3,84 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,68 - 3,62 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,82 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 2,78 - 2,61 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, Metanol-d4) δ -77,39 , -77,70 , -77,82 , -96,87 (d, J = 59,7 Hz), -115,00 .



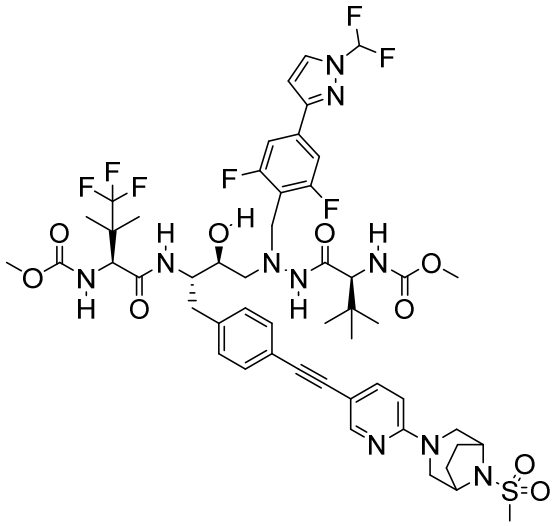
EJEMPLO 70

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(metilsulfonil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (70). Intermediarios: **I2**, **P7**, y **S38.** MS (ESI) m/z 1177,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,54 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,73 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 59,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,18 - 4,01 (m, 4H), 3,93 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,76 - 3,70 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,21 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,95 - 2,70 (m, 4H), 2,12 - 1,99 (m, 2H), 1,86 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,17 (s, 4H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, Metanol-d4) δ -77,40 (d, J = 5,6 Hz), -77,71 , -77,90 , -96,88 (d, J = 59,7 Hz), -115,01 .



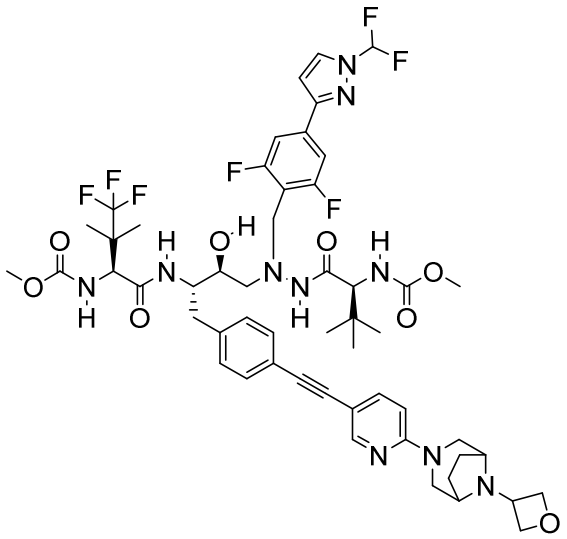
EJEMPLO 71

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (71). Intermediarios: **I2**, **P7**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1155,6 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,45 (s, 1H), 8,24 - 8,18 (m, 1H), 8,08 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 3H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,41 (d, J = 59,7 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,87 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,71 (dd, J = 8,2, 5,0 Hz, 2H), 4,34 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 4,21 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,11 - 3,97 (m, 5H), 3,83 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,66 - 3,61 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,28 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 2,85 - 2,63 (m, 4H), 2,19 - 2,09 (m, 2H), 2,02 - 1,95 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, Metanol-d4) δ -77,40 , -77,72 , -96,87 (d, J = 59,7 Hz), -115,02.



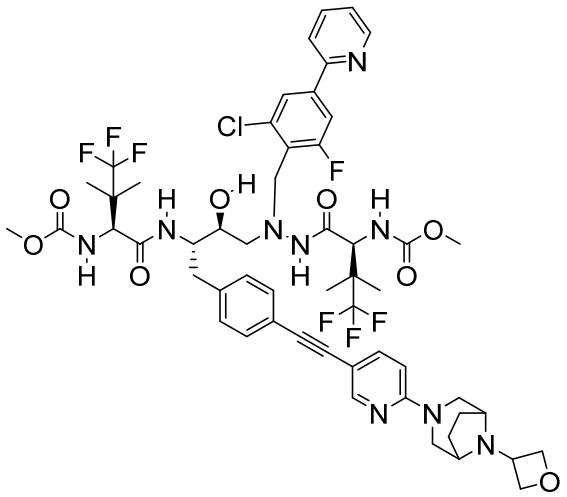
EJEMPLO 72

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(metilsulfonil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (72). Intermediarios: **I3**, **P4**, y **S38.** MS (ESI) m/z 1123,8 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,24 - 8,14 (m, 2H), 8,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 59,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,01 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 3H), 4,17 - 4,07 (m, 2H), 4,04 (dd, J = 12,3, 2,4 Hz, 2H), 3,96 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,77 - 3,72 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,27 (dd, J = 12,1, 2,5 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,97 - 2,71 (m, 4H), 2,13 - 2,04 (m, 2H), 1,90 - 1,81 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,86 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, Metanol-d4) δ -77,32 , -77,93 , -96,91 (dd, J = 59,9, 15,2 Hz), -114,77.



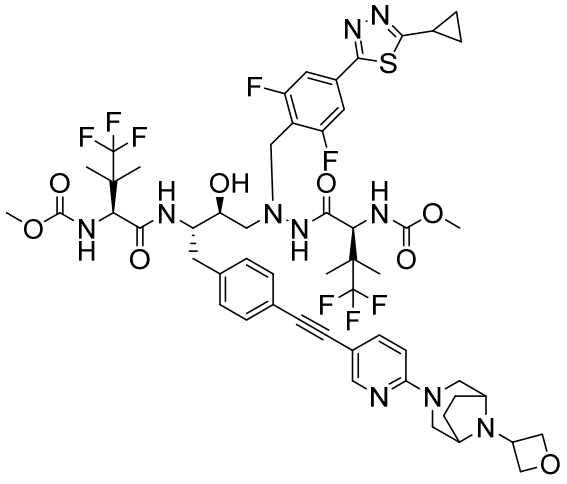
EJEMPLO 73

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (73). Intermediarios: **I3**, **P4**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1102,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,29 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 59,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,91 - 6,84 (m, 1H), 4,96 (dd, J = 8,2, 7,0 Hz, 2H), 4,83 (dd, J = 8,2, 5,1 Hz, 2H), 4,61 - 4,49 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,40 - 4,29 (m, 2H), 4,19 - 4,04 (m, 4H), 3,97 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,81 - 3,72 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,41 (dd, J = 14,2, 1,7 Hz, 2H), 2,99 - 2,70 (m, 4H), 2,32 - 2,18 (m, 2H), 2,13 - 1,99 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,86 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, Metanol-d4) δ -77,35 , -78,05 (pico TFA), -96,93 (dd, J = 59,7, 14,5 Hz), -114,79 .



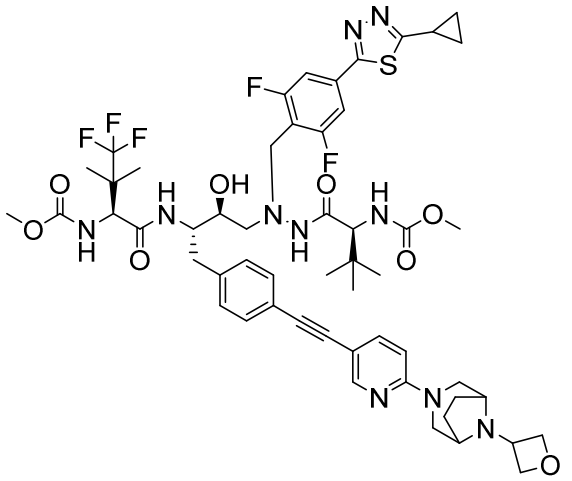
EJEMPLO 74

((5S,8S,9S,14S)-11-(2-cloro-6-fluoro-4-(piridin-2-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (74). Intermediarios: **I2**, **P26**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1133,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,71 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,35 - 8,27 (m, 1H), 8,19 - 8,11 (m, 2H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,87 (dd, J = 9,0, 0,8 Hz, 1H), 4,96 (dd, J = 8,2, 7,1 Hz, 2H), 4,82 (dd, J = 8,2, 5,1 Hz, 2H), 4,59 - 4,51 (m, 1H), 4,45 - 4,41 (m, 1H), 4,39 - 4,24 (m, 5H), 4,20 - 4,11 (m, 4H), 4,05 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,82 - 3,73 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,44 - 3,36 (m, 2H), 2,92 (t, J = 9,0 Hz, 3H), 2,81 (dd, J = 12,6, 9,5 Hz, 1H), 2,30 - 2,18 (m, 2H), 2,12 - 2,04 (m, 2H), 1,14 (s, 6H), 1,12 (s, 3H), 1,00 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, Metanol-d4) δ -77,30 , -77,68 , -78,09 (Pico TFA), -112,80 .



EJEMPLO 75

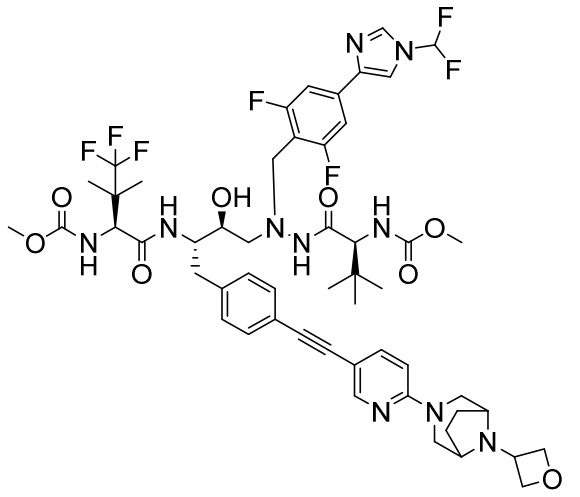
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo [3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (75). Intermediarios: **I2**, **P3**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1163,9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,32 - 8,26 (m, 1H), 8,12 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,43 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 4,28 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,17 (s, 5H), 3,97 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,38 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 3,02 - 2,84 (m, 3H), 2,82 - 2,74 (m, 1H), 2,53 (td, J = 8,6, 4,3 Hz, 1H), 2,27 - 2,18 (m, 2H), 2,08 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 1,35 - 1,30 (m, 2H), 1,27 (d, J = 16,2 Hz, 0H), 1,20 - 1,13 (m, 9H), 1,12 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, Metanol-d4) δ -77,31 , -77,67 , -77,82 , -113,25 .



EJEMPLO 76

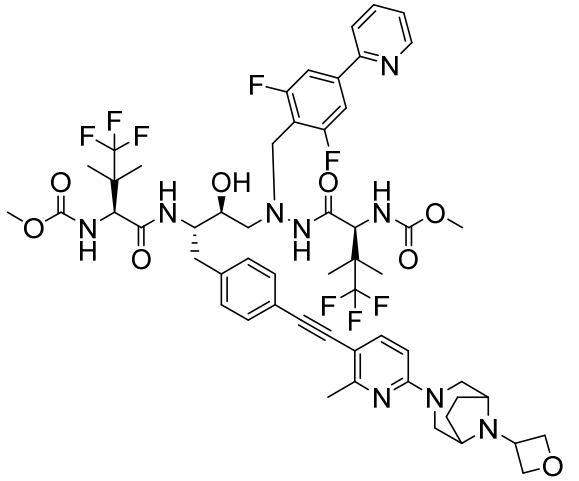
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,6-difluorobencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il) piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (76). Intermediarios: **I3**, **P3**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1110,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,32 - 8,27 (m,

1H), 8,13 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,78 (s, 0H), 4,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,43 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 4,15 (s, 5H), 3,99 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,69 (s, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,38 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 3,34 (s, 1H), 3,00 - 2,75 (m, 2H), 2,51 (dq, J = 8,5, 4,9, 4,3 Hz, 1H), 2,27 - 2,18 (m, 2H), 2,08 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 1,36 - 1,30 (m, 2H), 1,19 - 1,13 (m, 6H), 1,12 (s, 3H), 0,85 (s, 10H). ^{19}F NMR (376 MHz, Metanol-d4) δ -77,28 , -77,92 , -113,11 .



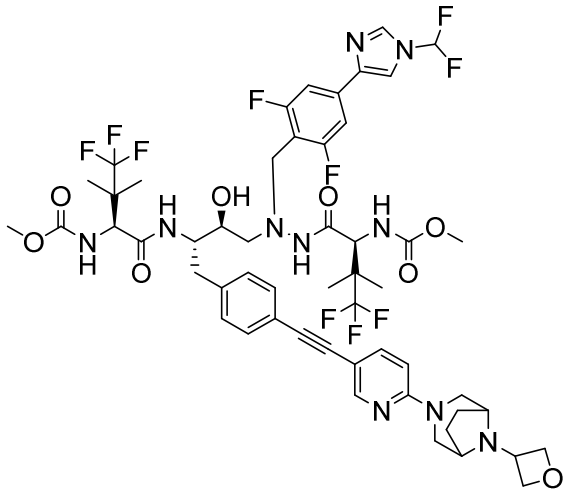
EJEMPLO 77

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-imidazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il) piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (77). Intermediarios: **I3**, **P1**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1102,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,30 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (s, 0H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,97 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 4,80 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 4,19 - 4,08 (m, 5H), 3,96 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,69 (s, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,38 (d, J = 13,9 Hz, 3H), 2,90 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 2,81 (s, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 1,13 (d, J = 14,1 Hz, 8H), 0,86 (s, 12H). ^{19}F NMR (376 MHz, Metanol-d4) δ -77,36 , -77,93 , -94,99 (d, J = 60,0 Hz), -115,00



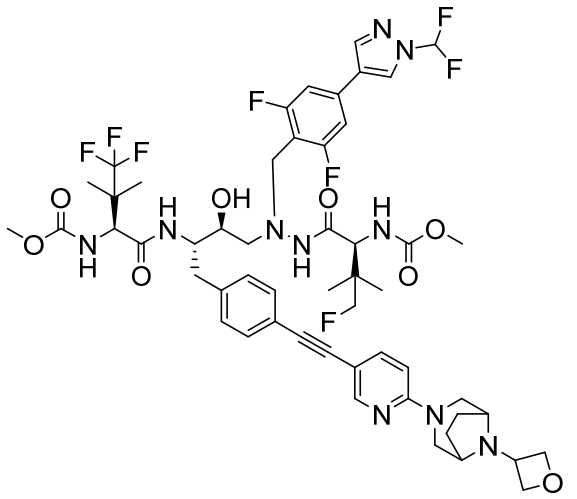
EJEMPLO 78

((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(piridin-2-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((2-metil-6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il) piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (78). Intermediarios: **I2**, **P28**, y **S45.** MS (ESI) m/z 1131,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,65 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,98 - 7,85 (m, 2H), 7,61 (t, J = 8,1 Hz, 3H), 7,47 - 7,38 (m, 1H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,42 (dd, J = 25,4, 11,7 Hz, 2H), 4,33 - 4,27 (m, 1H), 4,22 - 4,10 (m, 4H), 3,98 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,68 (s, 4H), 3,63 (s, 3H), 3,35 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 2,97 - 2,86 (m, 3H), 2,84 - 2,75 (m, 1H), 2,56 (s, 4H), 2,25 - 2,16 (m, 2H), 2,13 - 2,01 (m, 2H), 1,28 (d, J = 8,8 Hz, 0H), 1,16 (d, J = 2,7 Hz, 7H), 1,13 (s, 4H), 1,03 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, Metanol-d4) δ -77,35 , -77,68 , -114,72 .



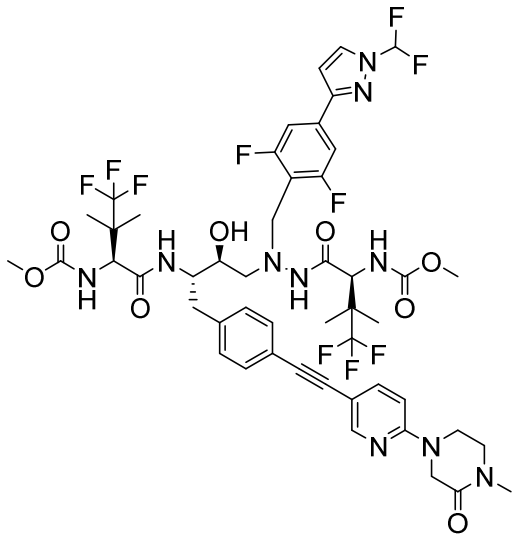
EJEMPLO 79

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-imidazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (79). Intermediarios: **I2**, **P1**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1156,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,32 - 8,28 (m, 1H), 8,15 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 0H), 8,00 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 0H), 7,70 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,43 (s, 0H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 10,0 Hz, 0H), 4,97 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,82 - 4,78 (m, 2H), 4,53 (s, 1H), 4,44 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,39 - 4,28 (m, 3H), 4,13 (d, J = 15,7 Hz, 4H), 3,94 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,38 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 2,97 - 2,72 (m, 6H), 2,27 - 2,19 (m, 2H), 2,08 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,16 (d, J = 8,4 Hz, 6H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, Metanol-d4) δ -74,51 , -76,39 , -77,39 , -77,71 , -77,89 , -94,98 (d, J = 60,0 Hz), -97,37 (d, J = 59,1 Hz), -115,13



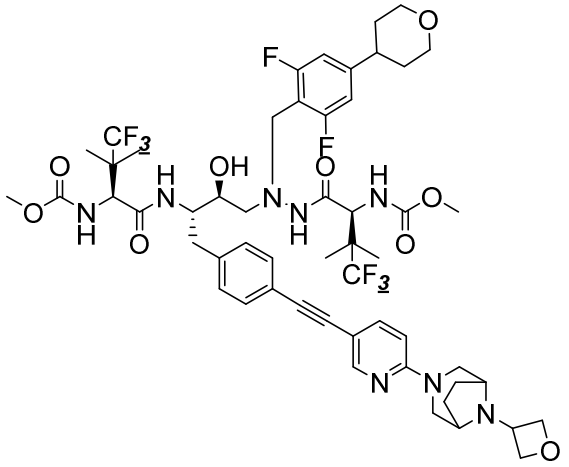
EJEMPLO 80

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-16-fluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (80). Intermediarios: **I6**, **P7**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1119,5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,54 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,32 - 8,27 (m, 1H), 8,17 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,88 - 7,73 (m, 0H), 7,70 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,65 (s, 0H), 7,51 (s, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 16,7, 8,2 Hz, 4H), 6,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,96 (dd, J = 8,1, 7,0 Hz, 2H), 4,84 - 4,77 (m, 2H), 4,47 - 4,41 (m, 1H), 4,36 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 4,22 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,18 - 4,03 (m, 5H), 4,00 (s, 1H), 3,98 - 3,91 (m, 2H), 3,71 (s, 0H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,37 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 3,04 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 2,99 (d, J = 0,5 Hz, 0H), 2,90 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 2,86 (d, J = 0,7 Hz, 0H), 2,79 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 2,28 - 2,19 (m, 2H), 2,11 - 2,02 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 10,8 Hz, 6H), 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 0H), 0,93 - 0,84 (m, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, Metanol-d4) δ -77,38 , -77,88 , -96,88 (d, J = 59,7 Hz), -114,92



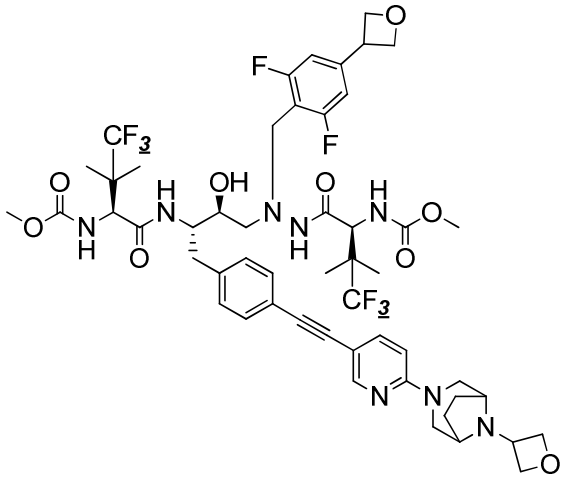
EJEMPLO 81

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (81). Intermediarios: **I2**, **P4**, y **S47.** MS (ESI) m/z 1102,9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,25 - 8,21 (m, 1H), 8,16 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,98 - 6,91 (m, 2H), 6,80 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,48 - 4,41 (m, 1H), 4,36 - 4,27 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,14 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,95 - 3,87 (m, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,68 (d, J = 11,7 Hz, 6H), 3,60 - 3,51 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,94 - 2,84 (m, 3H), 2,84 - 2,73 (m, 1H), 1,20 - 1,08 (m, 9H), 1,03 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, Metanol-d4) δ -77,38 , -77,71 , -96,96 (dd, J = 59,8, 19,5 Hz), -114,92 .



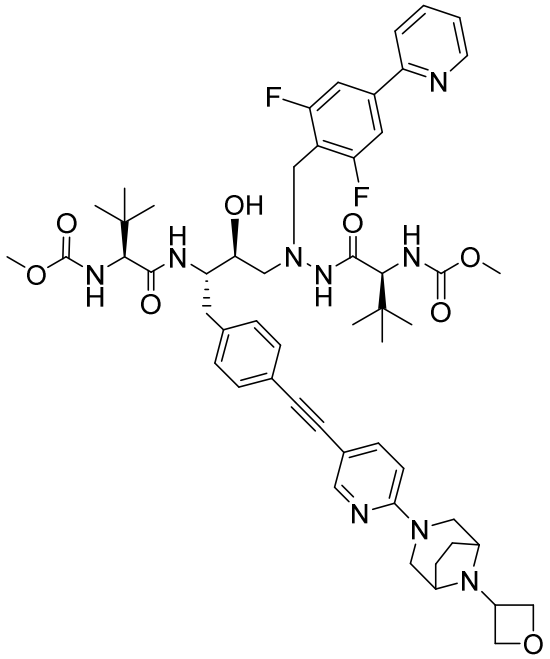
EJEMPLO 82

((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo [3.2.1] octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (82). Intermediarios: **I2**, **P33**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1123,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,30 (dd, J = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,92 - 6,71 (m, 3H), 4,97 (dd, J = 8,1, 7,2 Hz, 2H), 4,83 - 4,74 (m, 2H), 4,58 - 4,23 (m, 4H), 4,17 - 3,96 (m, 8H), 3,90 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,74 - 3,58 (m, 8H), 3,54 (td, J = 11,2, 3,9 Hz, 2H), 3,39 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 3,03 - 2,60 (m, 5H), 2,36 - 2,17 (m, 2H), 2,20 - 2,03 (m, 4H), 1,93 - 1,83 (m, 1H), 1,80 - 1,48 (m, 5H), 1,29 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 1,20 - 1,05 (m, 11H), 0,95 (d, J = 41,7 Hz, 4H).



EJEMPLO 83

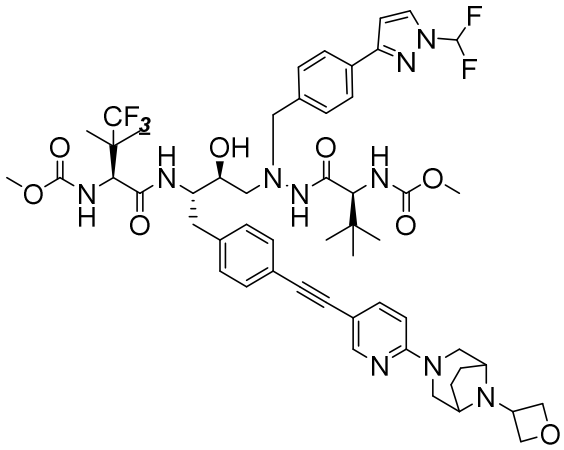
((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(oxetan-3-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (83). Intermediarios: **I2**, **P32**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1095,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,28 (dd, J = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,92 - 6,70 (m, 2H), 5,05 (dd, J = 8,3, 6,1 Hz, 3H), 4,95 (dd, J = 8,2, 7,0 Hz, 3H), 4,80 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 3H), 4,67 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,50 - 4,17 (m, 4H), 4,14 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 3,68 (d, J = 1,5 Hz, 7H), 3,38 (dd, J = 14,2, 1,7 Hz, 3H), 3,00 - 2,68 (m, 2H), 2,06 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,73 (d, J = 7,2 Hz, 0H), 1,64 - 1,49 (m, 1H), 1,42 - 1,25 (m, 25H), 1,17 - 1,05 (m, 11H), 1,01 (s, 3H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 0,92 - 0,80 (m, 24H).



EJEMPLO 84

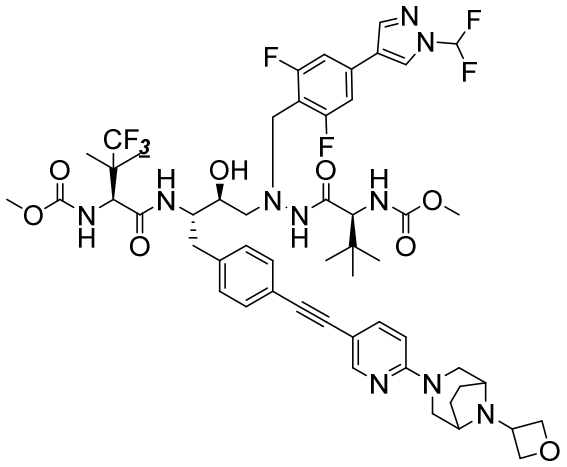
((5S,8S,9S,14S)-5-(tert-butil)-11-(2,6-difluoro-4-(piridin-2-il)bencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (84). Intermediarios:**11**, **P28**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1009,35 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz,

Metanol-d_4) δ 8,65 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,34 – 8,25 (m, 1H), 8,01 – 7,87 (m, 2H), 7,83 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,44 (dd, *J* = 7,0, 5,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,84 – 4,79 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,35 (d, *J* = 13,9 Hz, 2H), 4,15 (s, 6H), 4,00 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,80 – 3,58 (m, 9H), 3,40 (s, 1H), 3,03 – 2,80 (m, 5H), 2,34 – 2,20 (m, 3H), 2,07 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 0,87 (d, *J* = 24,4 Hz, 19H).



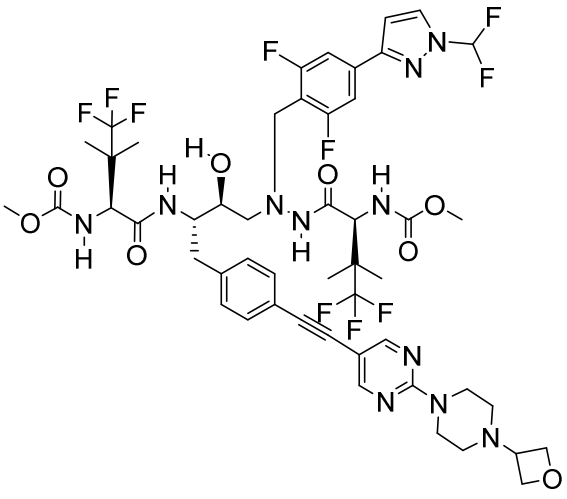
EJEMPLO 85

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)bencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil) bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (85). Intermediarios: **I3**, **P6**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1066,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,25 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,13 – 8,04 (m, 2H), 7,83 – 7,74 (m, 4H), 7,47 (d, *J* = 8,2 Hz, 3H), 7,35 – 7,30 (m, 3H), 7,23 (d, *J* = 8,2 Hz, 3H), 6,99 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,58 – 4,49 (m, 2H), 4,35 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,31 – 4,23 (m, 3H), 4,17 (d, *J* = 3,8 Hz, 3H), 4,03 – 3,89 (m, 2H), 3,81 (s, 1H), 3,67 (s, 5H), 3,62 – 3,49 (m, 6H), 2,95 – 2,74 (m, 3H), 2,30 – 2,23 (m, 2H), 2,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 1,02 (d, *J* = 34,0 Hz, 6H), 0,74 (s, 10H). ^{19}F NMR (377 MHz, Metanol-d_4) δ -77,58 , -96,21 (d, *J* = 59,7 Hz).



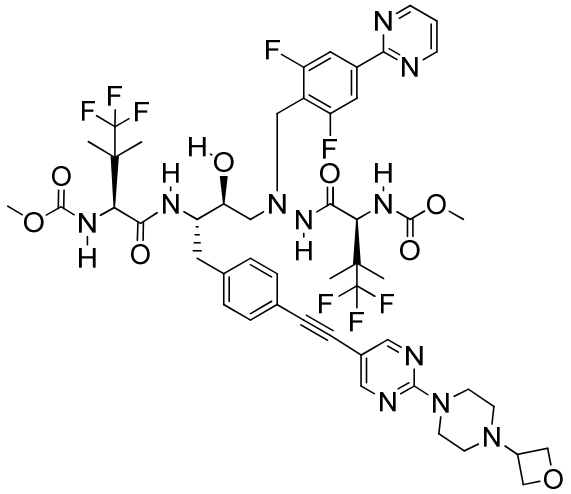
EJEMPLO 86

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (86) Intermediarios: **I3**, **P7**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1066,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,53 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,72 – 7,69 (m, 1H), 7,37 – 7,30 (m, 3H), 7,27 – 7,19 (m, 5H), 6,87 (dd, *J* = 9,1, 0,8 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,98 – 4,94 (m, 2H), 4,84 – 4,81 (m, 2H), 4,46 – 4,41 (m, 1H), 4,38 – 4,31 (m, 2H), 4,18 – 4,07 (m, 5H), 3,95 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,67 (d, *J* = 15,6 Hz, 7H), 3,40 (dd, *J* = 14,2, 1,8 Hz, 2H), 2,93 – 2,87 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,26 – 2,20 (m, 2H), 2,10 – 2,04 (m, 2H), 1,13 (d, *J* = 11,9 Hz, 7H), 0,86 (s, 11H). ^{19}F NMR (377 MHz, Metanol-d_4) δ -78,10 , -96,87 (d, *J* = 59,7 Hz), -114,89 .



EJEMPLO 87

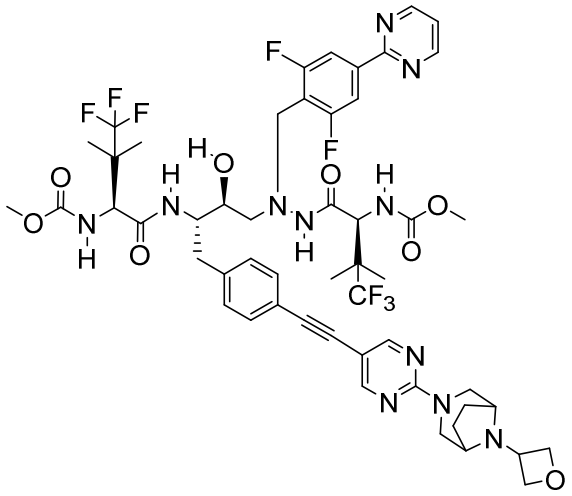
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il) pirimidin-5-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (87). Intermediarios: **I2**, **P4**, y **S49.** MS (ESI) m/z 1130,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,52 (s, 1H), 8,20 - 8,01 (m, 1H), 7,67 (s, 0H), 7,52 (s, 0H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9,9 Hz, 0H), 6,93 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 9,9 Hz, 0H), 4,90 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,52 - 4,27 (m, 2H), 4,14 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,94 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 10,3 Hz, 4H), 2,98 - 2,72 (m, 2H), 1,28 - 1,06 (m, 5H), 1,02 (s, 1H).



EJEMPLO 88

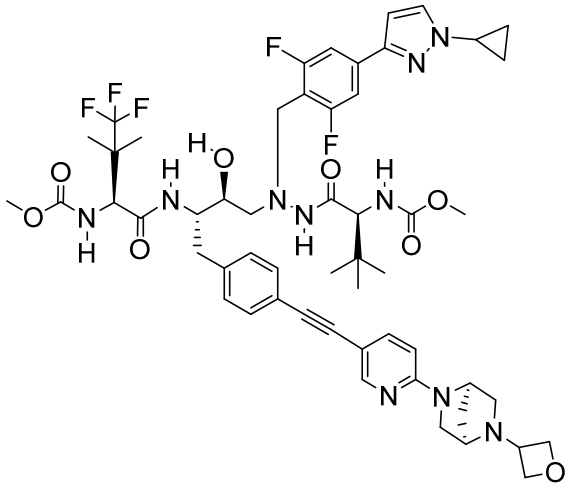
((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(pirimidin-2-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)etinil) bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (88). Intermediarios: **I2**, **P16**, y **S49.** MS (ESI) m/z 1092,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,86 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,14 (d, J = 9,3 Hz, 0H), 7,97 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 10,0 Hz, 0H), 6,78 (d, J = 9,9 Hz, 0H), 4,90 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,51 - 4,26 (m, 2H), 4,25 - 4,09 (m, 2H), 3,98 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 3,26 (s, 2H), 2,99 - 2,75 (m, 2H), 2,02 (s,

0H), 1,24 - 1,07 (m, 5H), 1,02 (s, 1H).



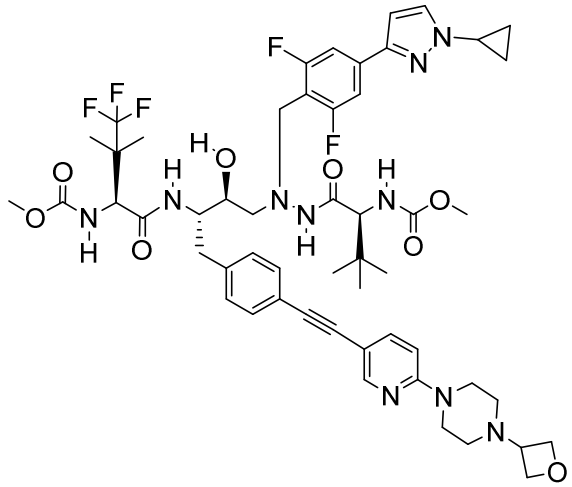
EJEMPLO 89

((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(pirimidin-2-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((2-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il) pirimidin-5-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (89). Intermediarios: **I2**, **P16**, y **S7.** MS (ESI) m/z 1119,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,86 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,15 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9,9 Hz, 0H), 6,78 (d, J = 9,9 Hz, 0H), 4,96 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,82 - 4,70 (m, 2H), 4,43 (d, J = 9,9 Hz, 0H), 4,30 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,24 - 4,06 (m, 2H), 3,98 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 8,7 Hz, 4H), 3,46 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,99 - 2,70 (m, 2H), 2,27 - 2,10 (m, 1H), 1,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,19 - 1,05 (m, 5H), 1,02 (s, 2H).



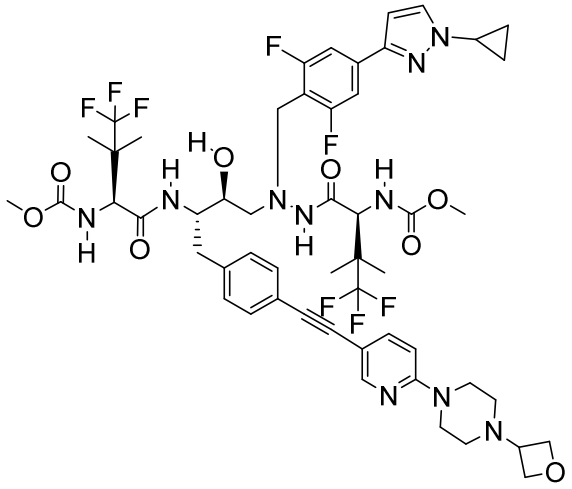
EJEMPLO 90

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il) piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (90). Intermediarios: **I3**, **P13**, y **S6.** MS (ESI) m/z 1078,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,25 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 11,1, 2,3 Hz, 2H), 7,43 - 7,27 (m, 4H), 7,21 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 9,9 Hz, 0H), 6,73 - 6,58 (m, 2H), 5,05 (s, 1H), 5,00 - 4,88 (m, 2H), 4,71 (dd, J = 8,4, 4,6 Hz, 1H), 4,64 - 4,54 (m, 2H), 4,47 (d, J = 31,7 Hz, 2H), 4,10 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 3,95 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,82 - 3,56 (m, 13H), 3,33 (s, 1H), 2,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 2,33 (s, 2H), 1,21 - 0,99 (m, 11H), 0,86 (s, 10H).



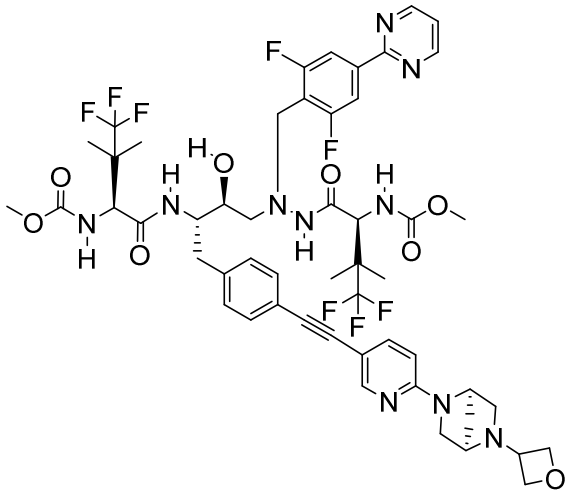
EJEMPLO 91

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)etinil) bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (91). Intermediarios: **I3**, **P13**, y **S48.** MS (ESI) m/z 1066,6 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,30 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,79 - 7,63 (m, 2H), 7,33 (dd, J = 8,2, 5,2 Hz, 4H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,91 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 4,54 - 4,33 (m, 2H), 4,18 - 4,02 (m, 2H), 4,03 - 3,85 (m, 5H), 3,83 - 3,58 (m, 10H), 2,89 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 1,27 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 1,21 - 1,00 (m, 12H), 0,86 (s, 10H).



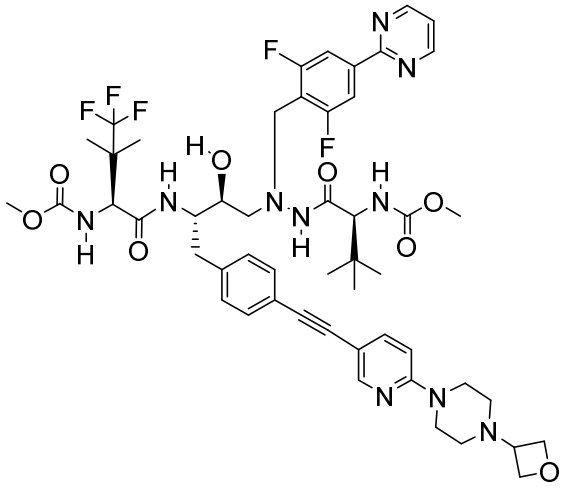
EJEMPLO 92

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (92). Intermediarios: **I2**, **P13**, y **S48.** MS (ESI) m/z 1119,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,29 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 2H), 7,64 - 7,51 (m, 0H), 7,33 (dd, J = 8,4, 4,0 Hz, 5H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,91 (dd, J = 8,3, 7,0 Hz, 3H), 4,51 - 4,38 (m, 2H), 4,31 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 15,3, 11,1 Hz, 3H), 3,93 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 3,79 - 3,62 (m, 10H), 3,58 - 3,43 (m, 0H), 2,99 - 2,66 (m, 5H), 1,27 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 1,21 - 0,97 (m, 19H).



EJEMPLO 93

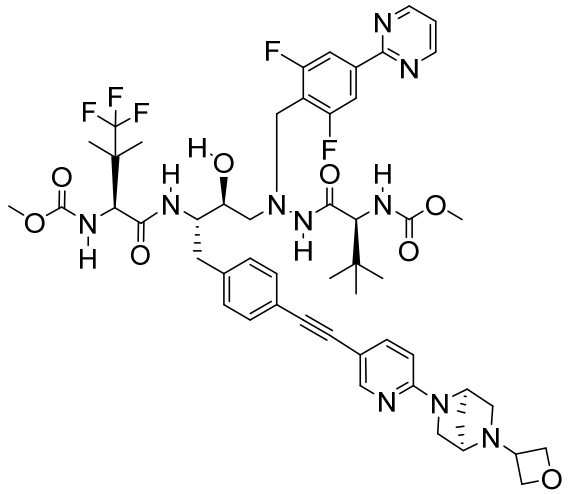
((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(pirimidin-2-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (93). Intermediarios: **I2**, **P16**, y **S6.** MS (ESI) m/z 1103,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,86 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,28 - 8,20 (m, 0H), 8,14 (d, J = 9,4 Hz, 0H), 7,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,74 - 6,65 (m, 1H), 5,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,01 - 4,90 (m, 1H), 4,72 (dd, J = 8,4, 4,8 Hz, 1H), 4,58 - 4,49 (m, 1H), 4,43 (t, J = 5,0 Hz, 0H), 4,40 - 4,26 (m, 1H), 4,18 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,87 - 3,63 (m, 5H), 3,34 (s, 0H), 3,03 - 2,75 (m, 2H), 2,33 (s, 1H), 1,13 (d, J = 14,3 Hz, 5H), 1,02 (s, 2H).



EJEMPLO 94

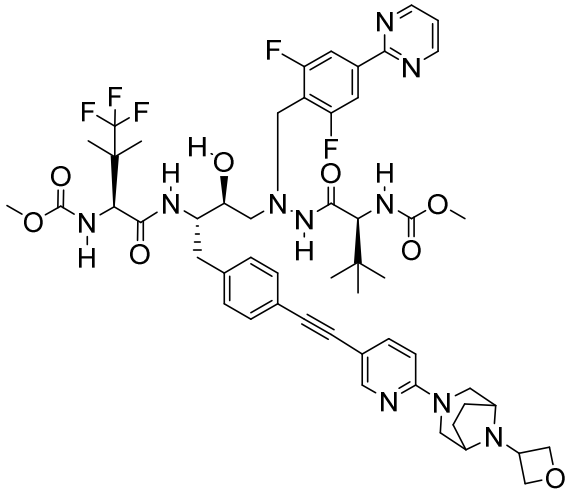
((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(pirimidin-2-il)bencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (94). Intermediarios: **I3**, **P16**, y **S48.** MS (ESI) m/z 1037,6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,86 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,2 Hz, 0H), 7,97 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 9,9 Hz, 0H), 4,84 (s,

15H), 4,57 - 4,31 (m, 1H), 4,16 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 35,4 Hz, 2H), 3,76 (s, 1H), 3,67 (d, J = 14,2 Hz, 4H), 3,04 - 2,69 (m, 2H), 2,02 (s, 1H), 1,27 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 1,12 (d, J = 14,5 Hz, 3H), 0,85 (s, 5H).



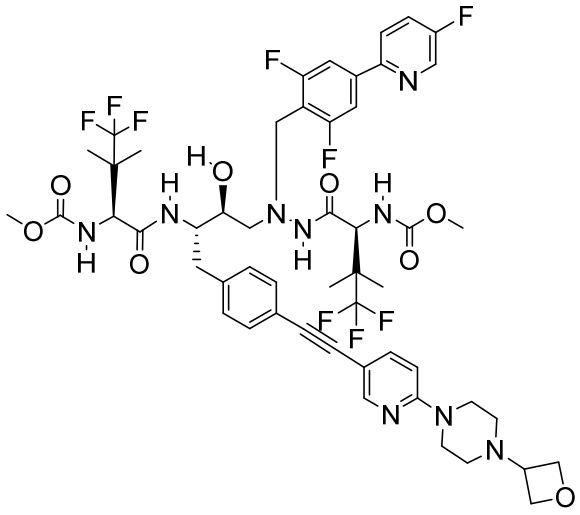
EJEMPLO 95

((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(pirimidin-2-il)bencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)etinil) bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (95). Intermediarios: **I3**, **P16**, y **S6.** MS (ESI) m/z 1050,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,86 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,1 Hz, 0H), 8,15 (d, J = 9,3 Hz, 0H), 7,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 9,8 Hz, 0H), 6,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,05 (s, 0H), 4,98 - 4,85 (m, 1H), 4,71 (dd, J = 8,4, 4,7 Hz, 1H), 4,66 - 4,55 (m, 1H), 4,53 - 4,41 (m, 1H), 4,16 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,87 - 3,61 (m, 6H), 3,30 (p, J = 1,6 Hz, 4H), 3,00 - 2,74 (m, 2H), 2,33 (s, 1H), 1,12 (d, J = 14,5 Hz, 3H), 0,85 (s, 5H).



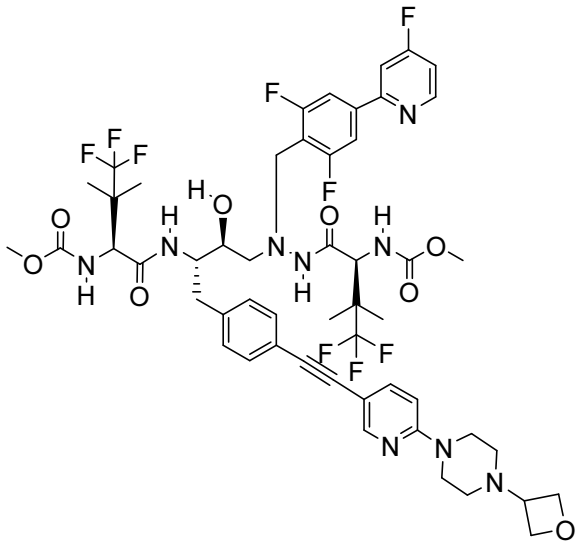
EJEMPLO 96

((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(pirimidin-2-il)bencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (96). Intermediarios: **I3**, **P16**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1063,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,86 (dd, J = 4,9, 0,8 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,2 Hz, 0H), 8,15 (d, J = 9,4 Hz, 0H), 7,97 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 10,0 Hz, 0H), 4,96 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,83 (s, 20H), 4,39 (dd, J = 34,8, 11,8 Hz, 2H), 4,16 (d, J = 14,7 Hz, 2H), 4,01 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,84 - 3,60 (m, 4H), 3,37 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,01 - 2,73 (m, 2H), 2,33 - 2,17 (m, 1H), 2,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 1,12 (d, J = 14,3 Hz, 3H), 0,85 (s, 5H).



EJEMPLO 97

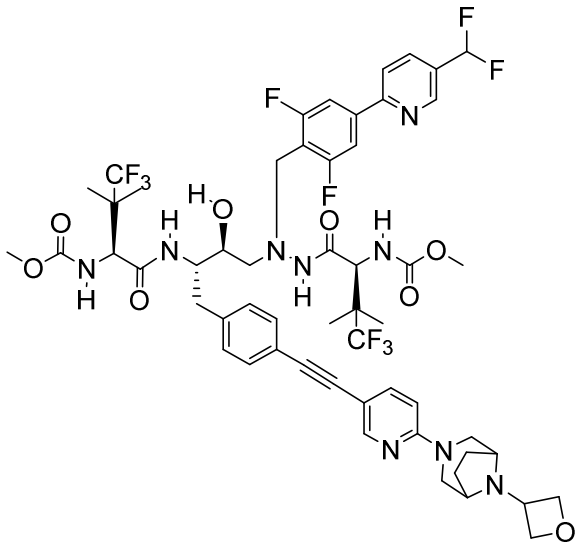
((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(5-fluoropiridin-2-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)etinil) bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (97). Intermediarios: **I2**, **P14**, y **S48.** MS (ESI) m/z 1108,4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,54 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,9, 4,2 Hz, 1H), 7,78 - 7,51 (m, 4H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,83 (s, 46H), 4,52 - 4,25 (m, 3H), 4,16 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 3,96 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 15,7 Hz, 7H), 3,26 (s, 5H), 2,97 - 2,72 (m, 4H), 2,02 (s, 2H), 1,28 - 1,08 (m, 10H), 1,02 (s, 3H).



EJEMPLO 98

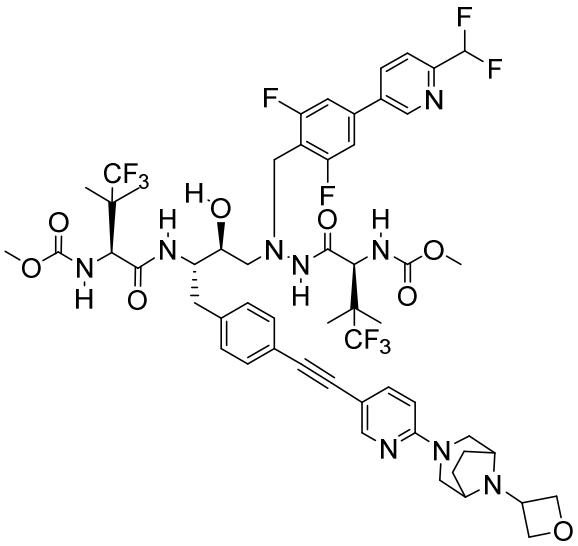
((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(4-fluoropiridin-2-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)etinil) bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (98). Intermediarios: **I2**, **P15**, y **S48.** MS (ESI) m/z 1109,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,66 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 8,34 - 8,27 (m, 1H), 8,16 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 - 7,61 (m, 4H), 7,61 - 7,48 (m, 1H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,28 - 7,17 (m, 3H), 7,14 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,99 - 6,92 (m, 1H), 6,79 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,86 (s, 32H), 4,54 - 4,39

(m, 2H), 4,35 - 4,26 (m, 1H), 4,17 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 3,95 (t, J = 17,4 Hz, 4H), 3,67 (d, J = 16,6 Hz, 7H), 2,98 - 2,73 (m, 4H), 1,28 (d, J = 13,9 Hz, 5H), 1,20 - 1,08 (m, 10H), 1,03 (s, 3H).



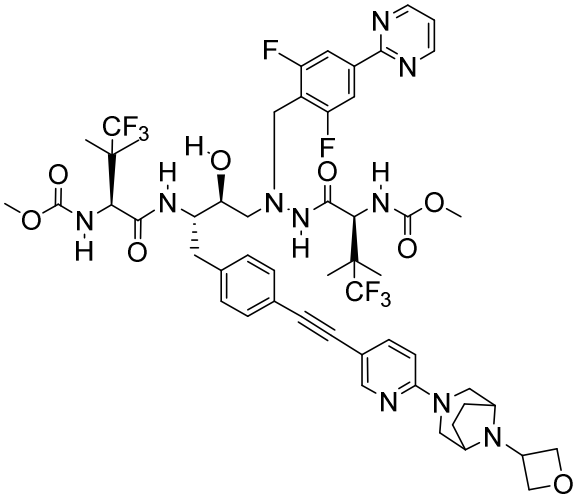
EJEMPLO 99

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(5-(difluorometil)piridin-2-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (99). Intermediarios: **I2**, **P35**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1167,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,15 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 8,10 – 8,00 (m, 3H), 7,72 – 7,60 (m, 4H), 7,33 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 18,4 Hz, 1H), 6,88 – 6,75 (m, 3H), 4,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,80 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,47 – 4,42 (m, 1H), 4,33 (dd, *J* = 16,8, 11,9 Hz, 4H), 4,20 – 4,12 (m, 4H), 3,98 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,67 (d, *J* = 17,6 Hz, 8H), 3,39 (d, *J* = 13,7 Hz, 2H), 2,90 (dd, *J* = 10,5, 7,0 Hz, 3H), 2,84 – 2,77 (m, 1H), 2,27 – 2,19 (m, 2H), 2,11 – 2,04 (m, 2H), 1,18 – 1,11 (m, 9H), 1,03 (s, 3H).



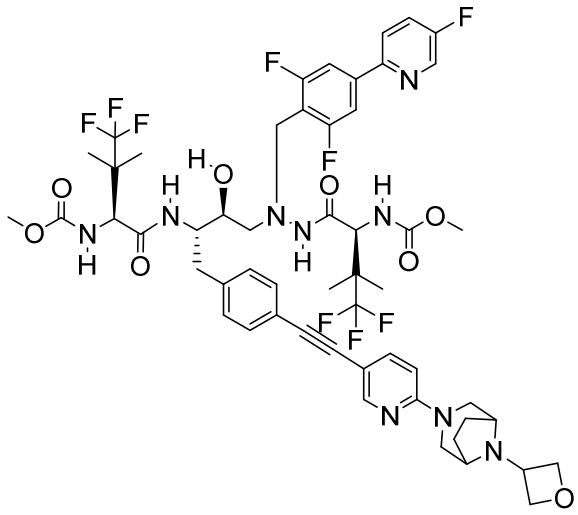
EJEMPLO 100

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (100). Intermediarios: **I2**, **P45**, y **S3.** MS (ESI) m/z **1165,0 [M**+H] $^{+}$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,91 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,31 – 8,22 (m, 2H), 7,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,73 – 7,61 (m, 2H), 7,34 (dd, *J* = 8,2, 3,3 Hz, 4H), 7,25 – 7,15 (m, 3H), 6,93 – 6,84 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 4,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,82 – 4,79 (m, 2H), 4,54 (s, 1H), 4,38 – 4,28 (m, 4H), 4,16 (s, 4H), 3,98 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,67 (d, *J* = 21,9 Hz, 7H), 3,39 (d, *J* = 13,8 Hz, 2H), 2,96 – 2,76 (m, 5H), 2,28 – 2,20 (m, 2H), 2,12 – 2,04 (m, 2H), 1,23 – 1,12 (m, 9H), 1,04 (s, 3H).



EJEMPLO 101

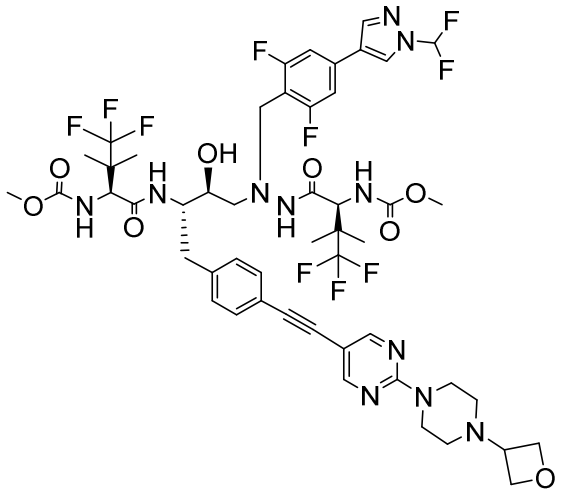
((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(pirimidin-2-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il) piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (101). Intermediarios: **I2**, **P16**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1116,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,87 (dd, *J* = 4,9, 4,1 Hz, 2H), 8,32 – 8,27 (m, 1H), 8,15 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,70 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,44 – 7,29 (m, 4H), 7,24 (t, *J* = 9,4 Hz, 2H), 7,07 (t, *J* = 13,8 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 34,9, 9,4 Hz, 2H), 4,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,82 – 4,78 (m, 2H), 4,61 – 4,41 (m, 3H), 4,33 (dd, *J* = 18,6, 12,0 Hz, 4H), 4,16 (s, 4H), 3,99 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 8,8 Hz, 6H), 3,41 – 3,35 (m, 2H), 2,95 – 2,76 (m, 4H), 2,27 – 2,20 (m, 2H), 2,08 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 1,15 (dd, *J* = 14,6, 11,3 Hz, 9H), 1,03 (s, 3H).



EJEMPLO 102

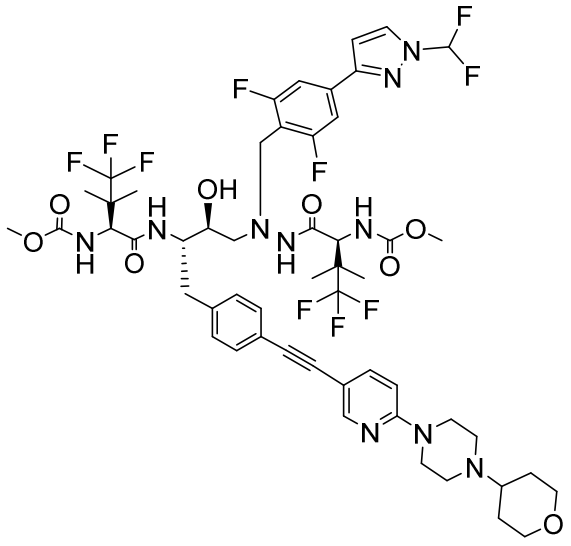
((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(5-fluoropiridin-2-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il) piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (102). Intermediarios: **I2**, **P14**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1135,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,54 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,97 – 7,94 (m, 1H), 7,70 – 7,53 (m, 12H), 7,33 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,84 – 4,81 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,44 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,38 – 4,29 (m, 3H), 4,15 (d, *J* = 5,9 Hz, 4H),

3,98 (s, 1H), 3,67 (d, *J* = 15,3 Hz, 8H), 3,44 – 3,37 (m, 2H), 2,92 – 2,74 (m, 4H), 2,23 (dd, *J* = *9,6*, 4,5 Hz, 2H), 2,12 – 2,03 (m, 2H), 1,18 – 1,10 (m, 8H), 1,03 (s, 3H).



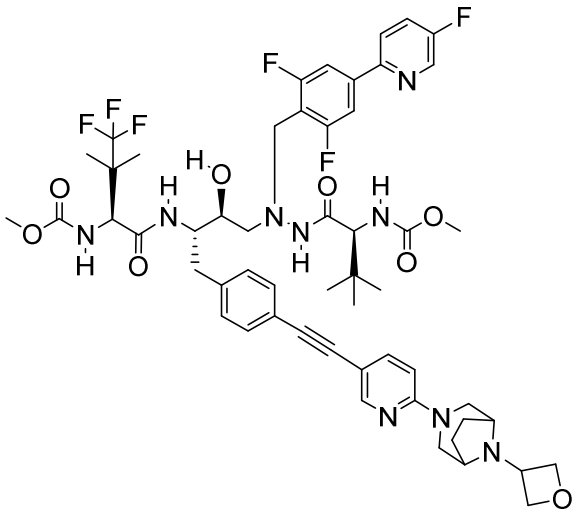
EJEMPLO 103

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (103). Intermediarios: **I2**, **P7**, y **S49.** MS (ESI) m/z 1130,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,53 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 8,19 – 8,11 (m, 3H), 7,38 – 7,32 (m, 3H), 7,24 (t, *J* = 8,0 Hz, 5H), 7,16 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,90 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 4,83 – 4,78 (m, 1H), 4,48 – 4,36 (m, 3H), 4,31 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,17 – 4,08 (m, 4H), 3,93 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 3,67 (d, *J* = 9,7 Hz, 9H), 2,93 – 2,72 (m, 6H), 1,19 – 1,09 (m, 11H), 1,03 (s, 3H).



EJEMPLO 104

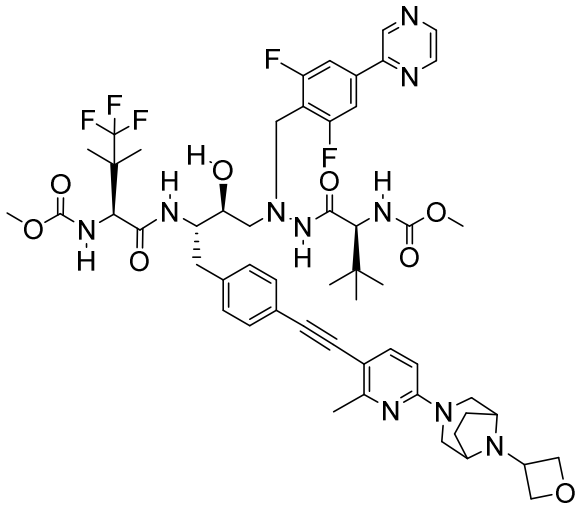
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-8-(4-((6-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (104). Intermediarios: **I2**, **P4**, y **S50.** MS (ESI) m/z 1158,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,31 – 8,29 (m, 1H), 8,16 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,73 – 7,61 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = *8,3* Hz, 3H), 7,33 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 6,94 (dd, *J* = 5,7, 3,0 Hz, 2H), 4,30 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,19 – 4,06 (m, 5H), 3,95 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 11,0 Hz, 10H), 3,47 (ddd, *J* = 24,1, 12,1, 9,2 Hz, 5H), 2,93 – 2,74 (m, 5H), 2,11 (d, *J* = 10,4 Hz, 3H), 1,77 (qd, *J* = 12,1, 4,6 Hz, 3H), 1,18 – 1,10 (m, 10H), 1,03 (s, 3H).



EJEMPLO 105

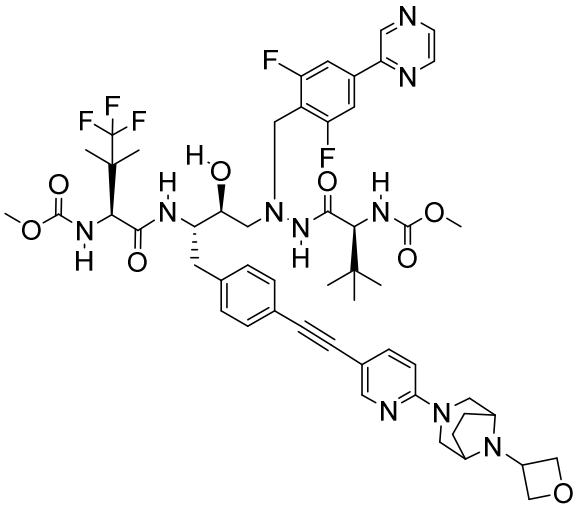
((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(5-fluoropiridin-2-il)bencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il) etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (105). Intermediarios: **I3**, **P14**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1081,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,54 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,9, 4,2 Hz, 1H), 7,76 – 7,64 (m, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,94 – 6,80 (m, 1H), 4,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,85 (s, 14H), 4,54 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,39 – 4,28 (m, 2H), 4,18 – 4,09 (m, 4H), 3,99 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,82 – 3,58

(m, 8H), 3,41 – 3,33 (m, 2H), 3,00 – 2,71 (m, 4H), 2,23 (dd, *J* = 9,8, 4,6 Hz, 2H), 2,14 – 2,01 (m, 2H), 1,13 (d, *J* = 12,5 Hz, 6H), 0,86 (s, 9H).



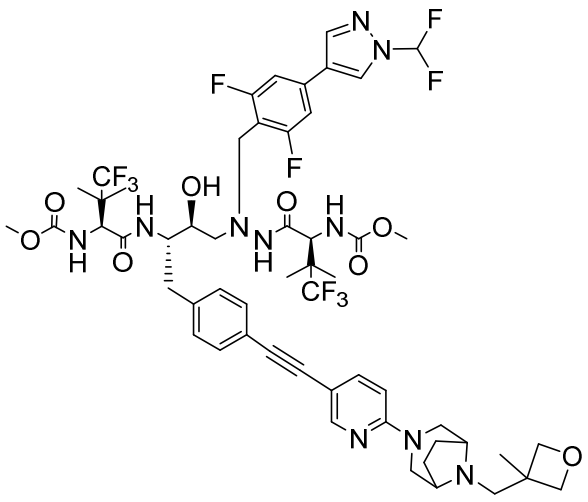
EJEMPLO 106

((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(5-fluoropiridin-2-il)bencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil) bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (106). Intermediarios: **I3**, **P36**, y **S45.** MS (ESI) m/z 1078,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,71 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = *8,3* Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,24 (s, 0H), 6,81 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,54 (s, 1H), 4,50 – 4,30 (m, 3H), 4,15 (t, *J* = 10,1 Hz, 4H), 4,01 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,81 – 3,55 (m, 7H), 3,37 (d, *J* = 13,8 Hz, 2H), 3,00 – 2,74 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,22 (dd, *J* = *9,6*, 4,4 Hz, 2H), 2,13 – 1,97 (m, 2H), 1,14 (d, *J* = 10,5 Hz, 6H), 0,85 (s, 9H).



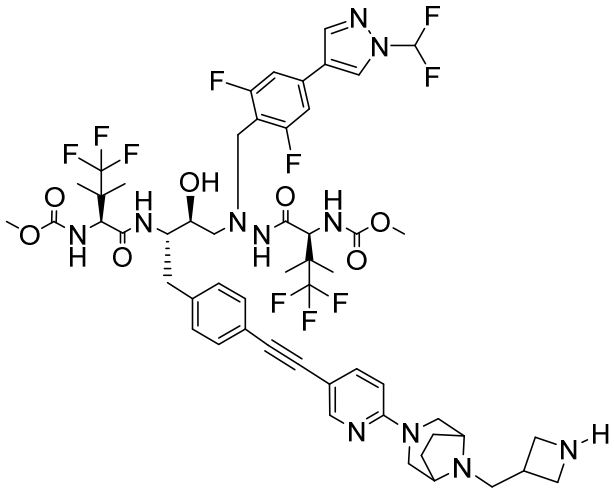
EJEMPLO 107

((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(pirazin-2-il)bencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (107). Intermediarios: **I3**, **P36**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1064,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9,15 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,32 – 8,26 (m, 1H), 7,76 – 7,66 (m, 3H), 7,33 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,89 – 6,84 (m, 1H), 6,79 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 4,84 – 4,79 (m, 3H), 4,54 (s, 1H), 4,44 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,39 – 4,31 (m, 2H), 4,16 (d, *J* = 4,9 Hz, 4H), 4,01 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,78 – 3,63 (m, 9H), 3,43 – 3,36 (m, 2H), 2,94 – 2,77 (m, 5H), 2,27 – 2,19 (m, 2H), 2,11 – 2,04 (m, 2H), 1,13 (d, *J* = 10,7 Hz, 6H), 0,86 (s, 9H).



EJEMPLO 108

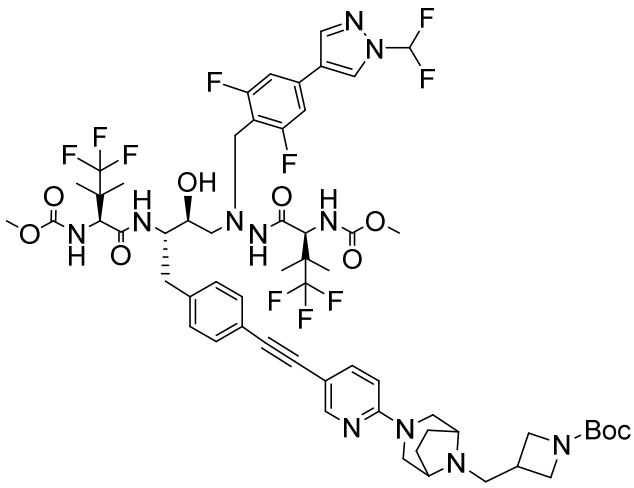
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-((3-metiloxetan-3-il)metil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (108). Intermediarios: **I2**, **P7**, y **S56.** ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,52 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,75 – 7,61 (m, 2H), 7,57 – 7,46 (m, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 2H), 7,23 (dd, *J* = 10,8, 8,2 Hz, 4H), 7,12 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 31,1, 9,4 Hz, 2H), 4,61 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 4,50 – 4,36 (m, 3H), 4,30 – 4,23 (m, 3H), 4,12 (d, *J* = 12,2 Hz, 3H), 3,93 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,81 (d, *J* = 11,0 Hz, 0H), 3,68 (d, *J* = 10,0 Hz, 6H), 3,56 (s, 1H), 3,45 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 2,98 – 2,64 (m, 4H), 2,38 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,19 – 2,05 (m, 2H), 1,62 (s, 2H), 1,22 – 1,08 (m, 9H), 1,00 (d, *J* = 26,6 Hz, 4H).



EJEMPLO 109

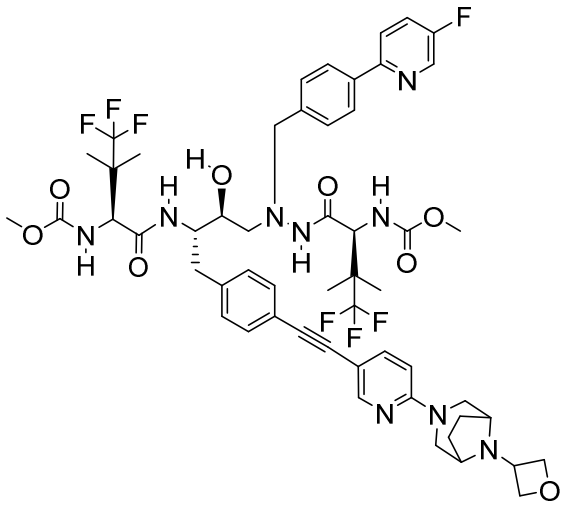
((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((6-(8-(azetidin-3-ilmetil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (109) Intermediarios: **I2**, **P7**, y **S51** seguido por el tratamiento con àcido trifluoroacètico para remover el grupo-Boc. MS (ESI) m/z 1169,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,51 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,70 (dd, *J* = 8,9, 2,3 Hz,

1H), 7,35 – 7,31 (m, 2H), 7,26 – 7,20 (m, 4H), 6,87 – 6,84 (m, 1H), 4,44 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,33 – 4,22 (m, 6H), 4,19 – 4,04 (m, 7H), 3,93 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 9,4 Hz, 9H), 3,54 (s, 3H), 3,43 (d, *J* = 13,7 Hz, 3H), 2,93 – 2,73 (m, 5H), 2,28 (dd, *J* = 8,6, 3,7 Hz, 2H), 2,13 – 2,05 (m, 2H), 1,19 – 1,10 (m, 9H), 1,04 (s, 3H).



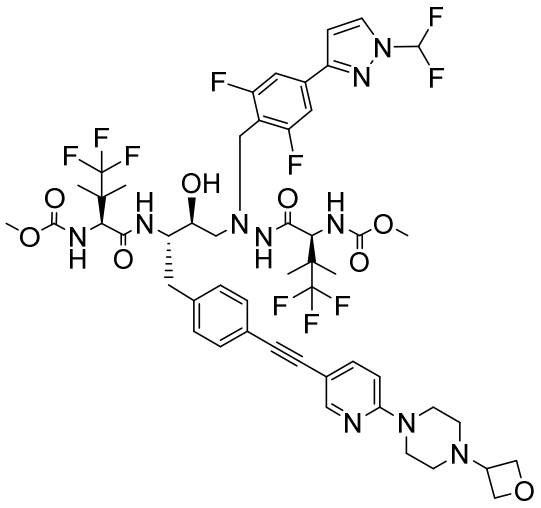
EJEMPLO 110

3-((3-(5-((4-((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-2-((S)-4,4,4-trifluoro-2-((metoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)hidrazinil)-3-hidroxi-2-((S)-4,4,4-trifluoro-2-((metoxicarbonil) amino)-3,3-dimetilbutanamido) butil)fenil)etinil)piridin-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)azetidina-1-carboxilato de tert-butilo (110). Intermediarios: **I2**, **P7**, y **S51.** MS (ESI) m/z 1268,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,51 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,70 (dd, *J* = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,35 – 7,31 (m, 2H), 7,26 – 7,19 (m, 4H), 6,88 – 6,84 (m, 1H), 4,44 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,33 – 4,22 (m, 6H), 4,19 – 4,05 (m, 7H), 3,93 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 3,68 (d, *J* = 9,4 Hz, 16H), 3,54 (s, 3H), 3,43 (d, *J* = 13,7 Hz, 2H), 2,94 – 2,74 (m, 6H), 2,28 (dd, *J* = 8,6, 3,7 Hz, 2H), 2,12 – 2,06 (m, 2H), 1,18 – 1,10 (m, 9H), 1,04 (s, 3H).



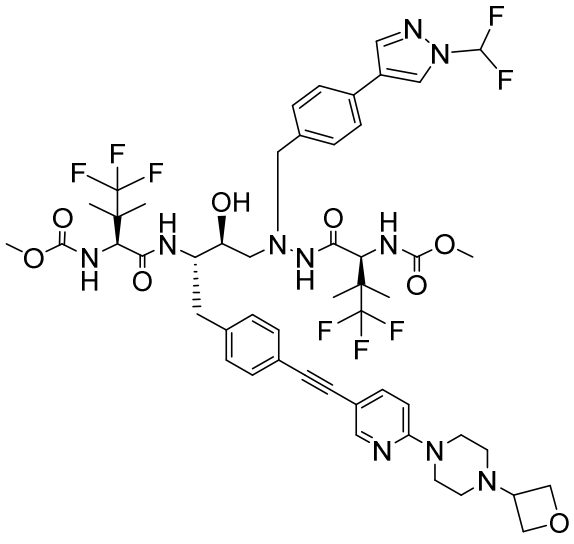
EJEMPLO 111

((5S,8S,9S,14S)-16,16,16-trifluoro-11-(4-(5-fluoropiridin-2-il)bencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (111). Intermediarios: **I2**, **P37**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1100,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,50 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,7, 4,2 Hz, 3H), 7,72 – 7,63 (m, 3H), 7,49 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,84 – 4,80 (m, 3H), 4,54 (s, 1H), 4,42 – 4,32 (m, 4H), 4,25 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,15 (d, *J* = 4,7 Hz, 3H), 4,05 – 4,00 (m, 1H), 3,92 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = *8,3* Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,39 (d, *J* = 13,8 Hz, 3H), 2,93 – 2,71 (m, 5H), 2,28 – 2,19 (m, 2H), 2,07 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 1,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 7H), 1,02 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).



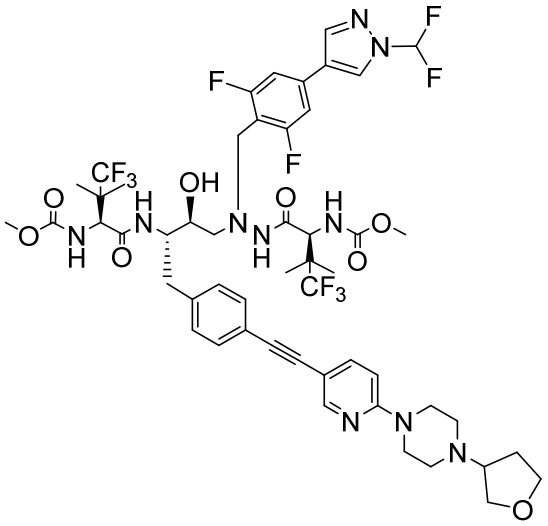
EJEMPLO 112

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (112). Intermediarios: **I2**, **P4,** y **S48.** MS (ESI) m/z 1129,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,33 – 8,29 (m, 1H), 8,14 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,74 – 7,61 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,39 – 7,31 (m, 3H), 7,22 (d, *J* = 8,2 Hz, 3H), 7,09 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 6,98 – 6,91 (m, 2H), 4,94 – 4,88 (m, 3H), 4,42 (td, *J* = 7,9, 7,2, 4,1 Hz, 2H), 4,35 – 4,27 (m, 2H), 4,20 – 4,11 (m, 3H), 3,95 (d, *J* = 13,2 Hz, 3H), 3,79 – 3,65 (m, 11H), 2,94 – 2,84 (m, 3H), 2,83 – 2,74 (m, 1H), 1,21 – 1,10 (m, 9H), 1,04 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).



EJEMPLO 113

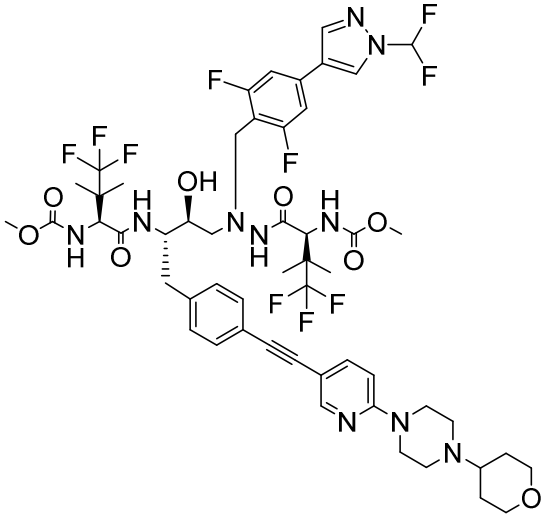
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)etinil) bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (113). Intermediarios: **I2**, **P9,** y **S48.** MS (ESI) m/z 1093,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,38 (s, 1H), 8,31 – 8,28 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,57 – 7,52 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = *8,1* Hz, 2H), 6,95 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,94 – 4,89 (m, 3H), 4,85 – 4,80 (m, 2H), 4,45 – 4,37 (m, 3H), 4,25 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,01 – 3,84 (m, 6H), 3,74 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,89 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 2,85 – 2,67 (m, 3H), 1,28 (d, *J* = 13,9 Hz, 5H), 1,11 (d, *J* = 12,5 Hz, 6H), 1,01 (s, 3H), 0,88 – 0,81 (m, 3H).



EJEMPLO 114

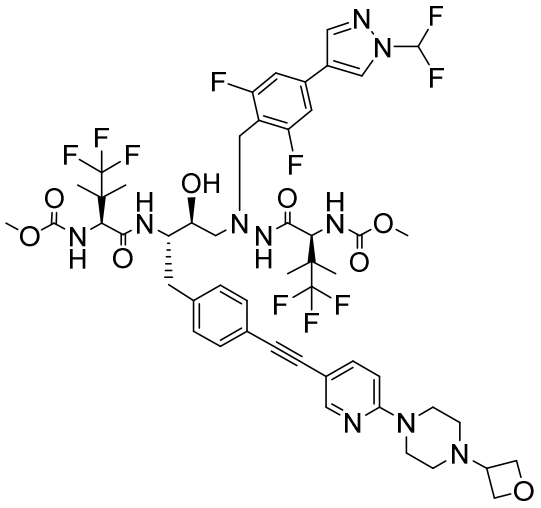
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-8-(4-((6-(4-(tetrahydrofuran-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (114). Intermediarios: **I2**, **P7,** y **S57. MS** (ESI) m/z 1144,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,52 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,71 – 7,64 (m, 1H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 7,23 (dd, *J* = 11,8, 8,2 Hz, 4H), 7,13 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,46 – 4,41 (m, 1H), 4,31 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,21 – 4,00 (m, 7H),

3,97 – 3,85 (m, 3H), 3,78 – 3,65 (m, 9H), 3,42 (s, 5H), 2,94 – 2,74 (m, 5H), 2,43 (dtd, *J* = 12,8, 8,2, 4,3 Hz, 2H), 2,24 (ddd, *J* = 13,7, 9,2, 5,0 Hz, 1H), 1,20 – 1,10 (m, 9H), 1,03 (s, 3H).



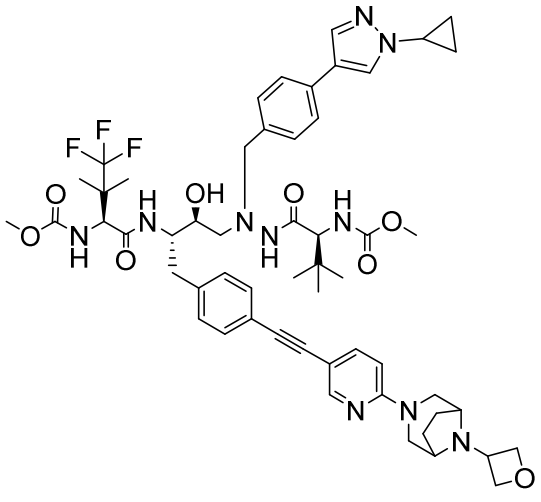
EJEMPLO 115

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-8-(4-((6-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (115). Intermediarios: **I2**, **P7,** y **S50.** MS (ESI) m/z 1158,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,52 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J* = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,70 (dd, *J* = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,36 – 7,31 (m, 3H), 7,27 – 7,20 (m, 5H), 6,96 – 6,91 (m, 1H), 4,43 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 4,31 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,11 (dq, *J* = 11,3, 6,3, 4,7 Hz, 5H), 3,93 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 3,68 (d, *J* = 10,2 Hz, 9H), 3,56 – 3,40 (m, 5H), 2,93 – 2,73 (m, 5H), 2,14 – 2,06 (m, 3H), 1,77 (qd, *J* = 12,1, 4,7 Hz, 3H), 1,18 – 1,11 (m, 10H), 1,03 (s, 3H).



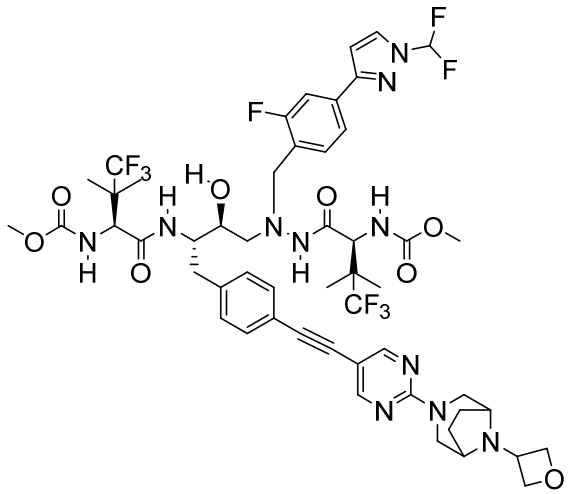
EJEMPLO 116

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il) piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (116). Intermediarios: **I2**, **P7,** y **S48.** MS (ESI) m/z 1130,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,53 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,31 – 8,28 (m, 1H), 8,13 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H), 7,70 (dd, *J* = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,36 – 7,30 (m, 3H), 7,23 (dd, *J* = 11,5, 8,1 Hz, 5H), 7,13 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,90 (t, *J* = 7,7 Hz, 3H), 4,82 (s, 2H), 4,42 (ddd, *J* = 9,9, 7,1, 3,6 Hz, 2H), 4,31 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,20 – 4,09 (m, 3H), 3,93 (d, *J* = 11,8 Hz, 5H), 3,68 (d, *J* = 10,1 Hz, 8H), 2,95 – 2,73 (m, 5H), 1,21 – 1,10 (m, 10H), 1,03 (s, 4H).



EJEMPLO 117

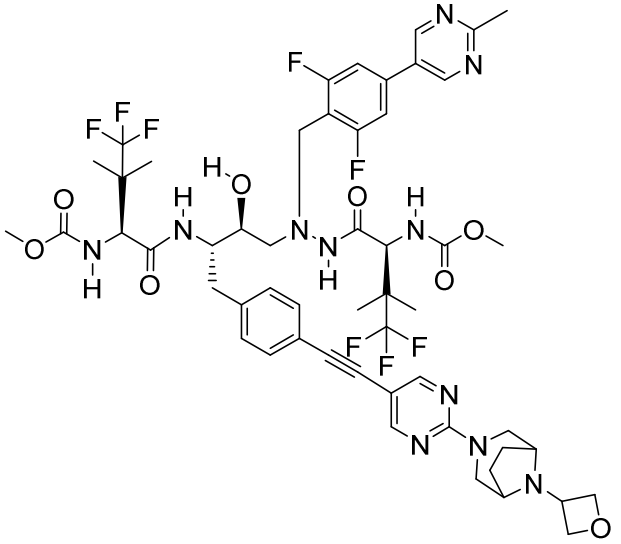
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)bencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (117). Intermediarios: **I3**, **P46,** y **S3.** MS (ESI) m/z 1056,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,99 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,45 (d, *J = 8,1* Hz, 2H), 7,39 – 7,30 (m, 5H), 7,20 (d, *J = 8,1* Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,82 (dd, *J* = 8,2, 5,1 Hz, 3H), 4,54 (s, 1H), 4,41 – 4,31 (m, 4H), 4,18 – 4,09 (m, 3H), 3,97 – 3,87 (m, 2H), 3,77 (d, *J = 9,6* Hz, 1H), 3,73 – 3,60 (m, 9H), 3,44 – 3,36 (m, 2H), 2,96 – 2,75 (m, 4H), 2,26 – 2,19 (m, 2H), 2,10 – 2,04 (m, 2H), 1,15 – 0,97 (m, 11H), 0,77 (s, 9H).



EJEMPLO 118

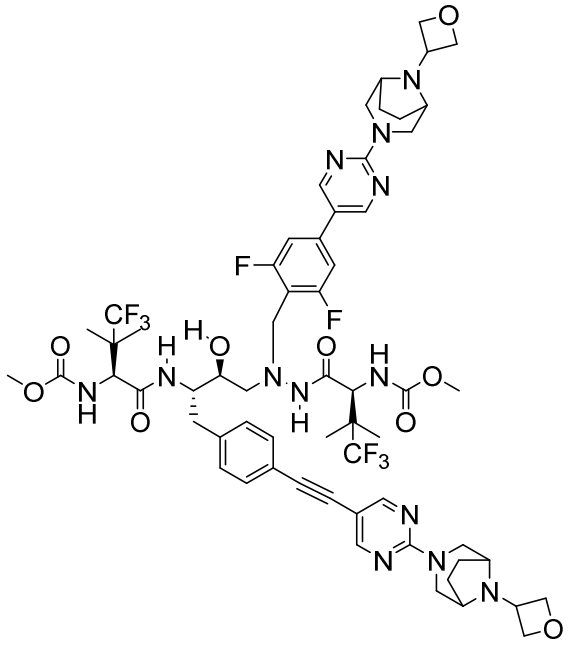
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2-fluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((2-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1] octan-3-il)pirimidin-5-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (118). Intermediarios: **I2**, **P5,** y **S7.** MS (ESI) m/z 1138,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,52 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 58,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,26 - 7,18 (m, 4H), 7,16 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,48 - 4,36 (m, 1H), 4,28 - 4,18 (m, 2H), 4,14 (s, 3H),

4,08 (s, 1H), 3,98 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,47 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 2,91 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 2,83 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,27 - 2,15 (m, 2H), 1,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).



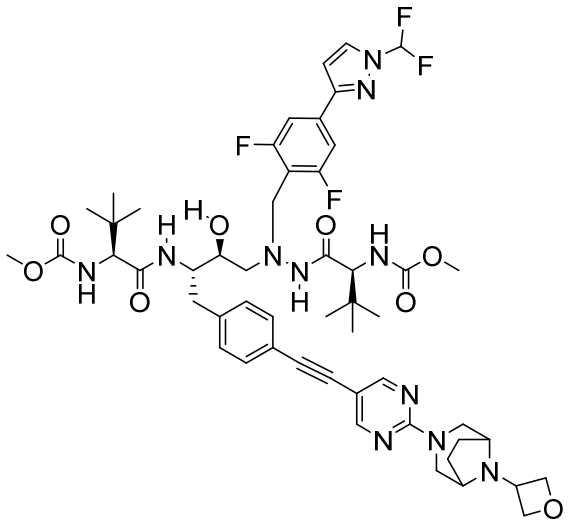
EJEMPLO 119

((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(2-metilpirimidin-5-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((2-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-5-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (119). Intermediarios:**12**, **P47**, y **S7.** MS (ESI) m/z 1133,32 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,97 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,14 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,0, 5,0 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 4,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,81 - 4,73 (m, 6H), 4,44 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 4,29 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 4,16 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 3,96 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 15,8 Hz, 10H), 3,46 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,20 - 3,12 (m, 2H), 2,95 - 2,79 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,22 (dd, J = 14,5, 8,2 Hz, 1H), 1,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,27 - 1,09 (m, 10H), 1,04 (s, 6H).



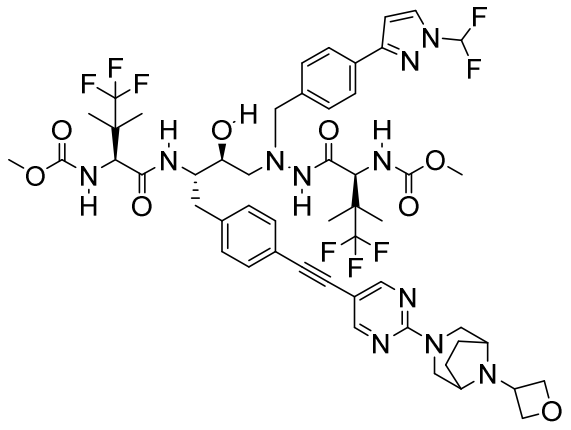
EJEMPLO 120

((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(2-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-5-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((2-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-5-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (120). Intermediarios: **I2**, **P20,** y **S7.** MS (ESI) m/z 1284,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,73 (s, 2H), 8,53 (s, 2H), 8,19 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 5H), 6,84 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,04 - 4,92 (m, 5H), 4,80 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,15 (s, 6H), 3,95 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,47 (dd, J = 14,4, 9,6 Hz, 5H), 2,91 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 2,79 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,21 (s, 4H), 1,99 (t, J = 7,3 Hz, 5H), 1,17 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).



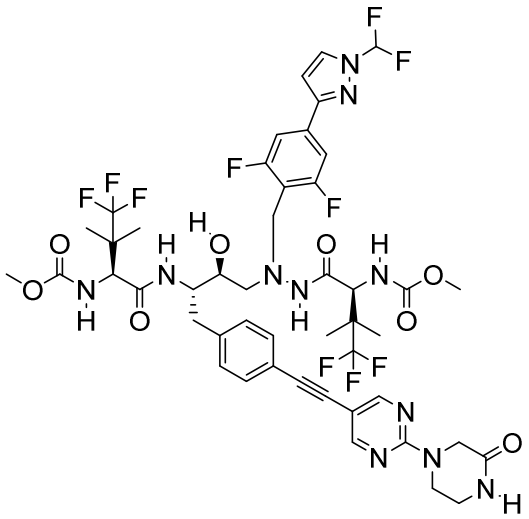
EJEMPLO 121

((5S,8S,9S,14S)-5-(tert-butil)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((2-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo [3.2.1]octan-3-il)pirimidin-5-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (121). Intermediarios: **I1**, **P4,** y **S7.** MS (ESI) m/z 1048,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,44 (s, 2H), 8,01 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 59,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,87 (dd, J = 8,1, 7,0 Hz, 2H), 4,71 (dd, J = 8,1, 5,1 Hz, 2H), 4,02 (d, J = 13,8 Hz, 4H), 3,87 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,72 - 3,62 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,38 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 2,83 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 2,72 (s, 2H), 2,11 (s, 2H), 1,89 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 0,79 (s, 8H), 0,74 (s, 8H).



EJEMPLO 122

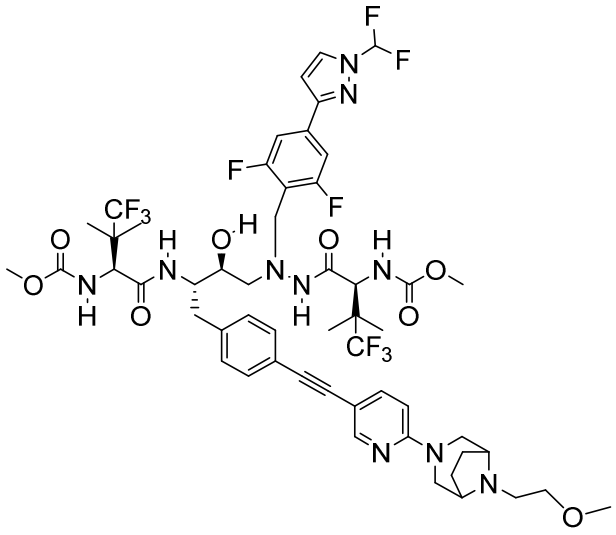
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((2-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il) pirimidin-5-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (122). Intermediarios: **I2**, **P6,** y **S7.** MS (ESI) m/z 1121,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,52 (s, 2H), 8,09 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 60,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,95 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,82 - 4,78 (m, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,39 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,16 - 4,08 (m, 2H), 4,00 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,46 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 2,96 - 2,86 (m, 2H), 2,86 - 2,68 (m, 2H), 2,29 - 2,13 (m, 2H), 2,04 - 1,88 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,84 (s, 3H).



EJEMPLO 123

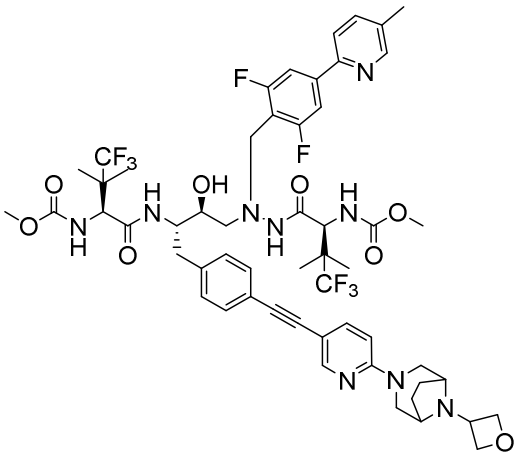
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-8-(4-((2-(3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-5-il)etinil)bencil)-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (123). Intermediarios: **I2**, **P4,** y **S58a.** MS (ESI) m/z 1088,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,49 (s, 2H), 7,53 (t, J = 59,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz,

2H), 7,14 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,50 - 4,39 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,34 - 4,26 (m, 1H), 4,14 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 4,10 - 3,99 (m, 2H), 3,94 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,80 - 3,72 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,45 - 3,38 (m, 2H), 2,94 - 2,82 (m, 3H), 2,82 - 2,73 (m, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,06 - 0,99 (m, 3H).



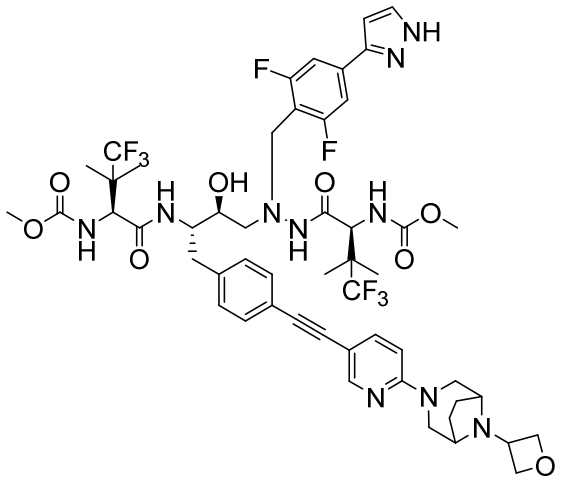
EJEMPLO 124

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-8-(4-((6-(8-(2-metoxietil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (124). Intermediarios: **I2**, **P4,** y **S59.** MS (ESI) m/z 1157,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,28 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,20 – 8,07 (m, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 1H), 7,48 – 7,30 (m, 4H), 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,93 (d, *J* = *2,8* Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,28 (s, 3H), 4,14 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 3,94 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,83 – 3,77 (m, 2H), 3,68 (d, *J* = 12,0 Hz, 7H), 3,44 (s, 4H), 3,35 (s, 3H), 2,94 – 2,84 (m, 3H), 2,78 (dd, *J* = 12,6, 9,1 Hz, 1H), 2,32 – 2,24 (m, 2H), 2,06 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 1,24 – 1,09 (m, 8H), 1,03 (s, 2H).



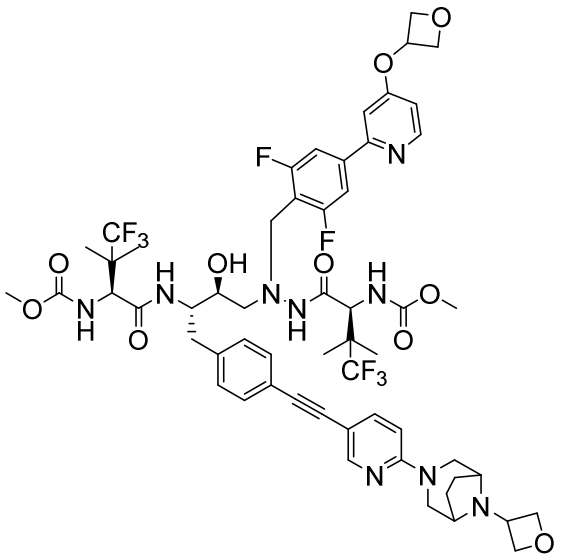
EJEMPLO 125

((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(5-metilpiridin-2-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il) piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (125). Intermediarios: **I2**, **P39,** y **S3.** MS (ESI) m/z 1128,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,56 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 8,01 – 7,88 (m, 2H), 7,70 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,83 (dd, *J* = 28,9, 9,4 Hz, 2H), 4,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,48 – 4,40 (m, 1H), 4,39 – 4,27 (m, 3H), 4,22 – 4,12 (m, 4H), 3,98 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,46 – 3,37 (m, 2H), 2,95 – 2,75 (m, 5H), 2,76 (s, 3H), 2,24 (dd, *J* = 9,9, 4,5 Hz, 2H), 2,07 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 1,34 – 1,21 (m, 1H), 1,19 – 1,06 (m, 9H), 1,03 (s, 3H).



EJEMPLO 126

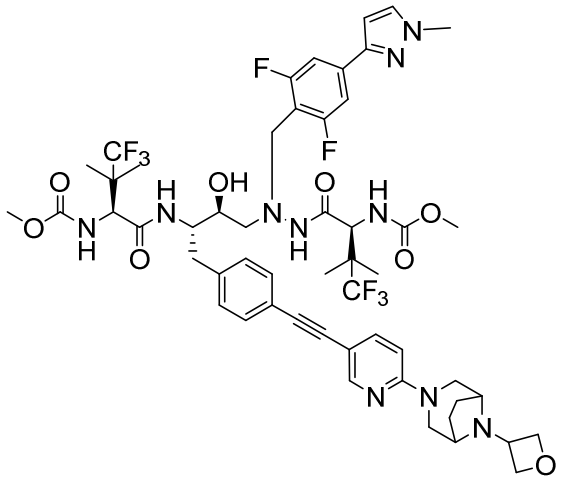
((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(1H-pirazol-3-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il) piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (126) Intermediarios: **I2**, **P42,** y **S3.** MS (ESI) m/z 1105,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,15 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 9,4, 2,8 Hz, 2H), 7,35 (dd, *J* = 14,0, 8,3 Hz, 4H), 7,22 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,81 – 6,72 (m, 2H), 4,97 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,53 (s, 1H), 4,44 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,34 (t, *J* = 12,5 Hz, 3H), 4,15 (s, 3H), 3,95 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 14,3 Hz, 10H), 3,39 (d, *J* = 13,9 Hz, 2H), 2,94 – 2,76 (m, 4H), 2,27 – 2,19 (m, 2H), 2,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 1,20 – 1,10 (m, 9H), 1,03 (s, 3H).



EJEMPLO 127

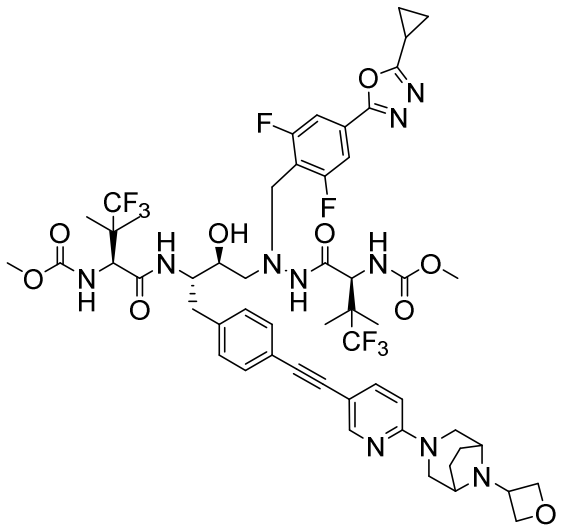
((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(4-(oxetan-3-iloxi)piridin-2-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1] octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (127). Intermediarios: **I2**, **P43,** y **S3.** MS (ESI) m/z 1188,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,65 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 8,32 – 8,26 (m, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,62 – 7,52 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,30 – 7,19 (m, 3H), 6,84 (dd, *J* = 21,8, 9,4 Hz, 1H), 5,76 – 5,64 (m, 1H), 5,11 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,95 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H),

4,90 – 4,73 (m, 3H), 4,59 – 4,51 (m, 1H), 4,44 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,32 (td, *J* = 14,6, 5,4 Hz, 3H), 4,25 – 4,12 (m, 4H), 4,05 – 3,95 (m, 1H), 3,68 (d, *J* = 17,7 Hz, 5H), 3,48 – 3,39 (m, 2H), 3,35 (s, 4H), 2,91 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 2,83 (s, 1H), 2,24 (dd, *J* = 9,7, 4,5 Hz, 2H), 2,07 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 1,15 (d, *J* = 5,7 Hz, 8H), 1,04 (s, 2H).



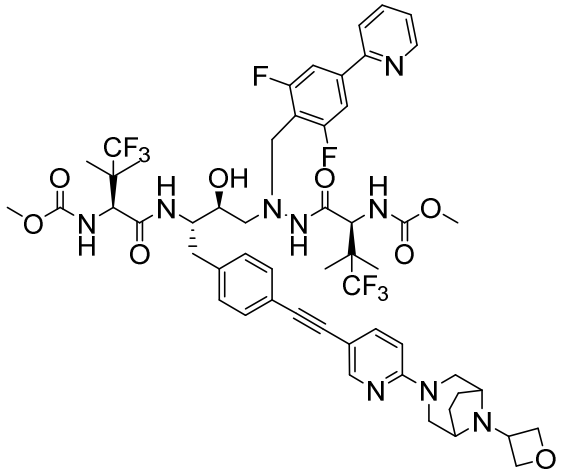
EJEMPLO 128

((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (128). Intermediarios: **I2**, **P41,** y **S3.** MS (ESI) m/z 1119,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,29 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,77 – 7,67 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,2 Hz, 4H), 7,22 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,95 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,85 (dd, *J* = 8,2, 5,1 Hz, 2H), 4,55 (p, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,34 (dd, *J* = 14,5, 2,5 Hz, 3H), 4,19 – 4,08 (m, 4H), 3,93 (s, 4H), 3,68 (d, *J* = 9,4 Hz, 6H), 3,48 – 3,39 (m, 2H), 3,35 (s, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,94 – 2,73 (m, 5H), 2,27 – 2,19 (m, 2H), 2,08 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,35 – 1,26 (m, 1H), 1,24 – 1,09 (m, 9H), 1,03 (s, 3H).



EJEMPLO 129

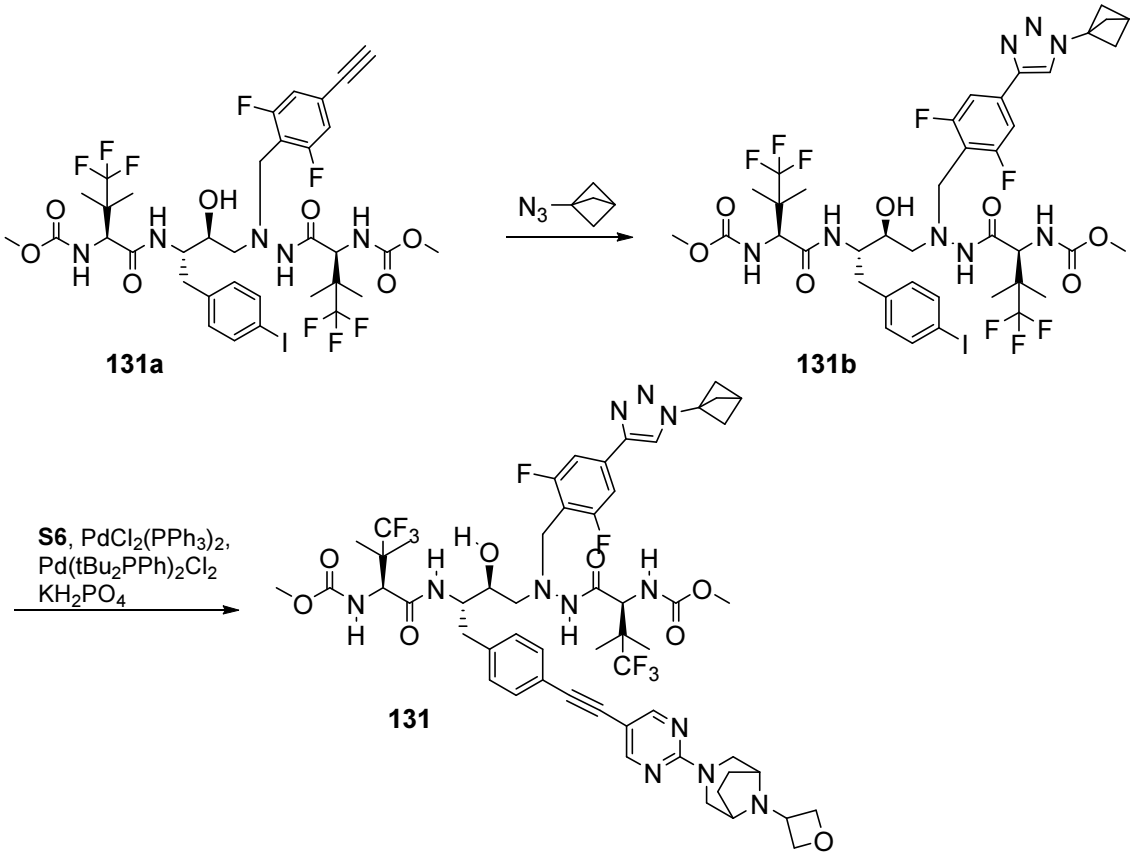
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo [3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (129). Intermediarios: **I2**, **P40,** y **S3.** MS (ESI) m/z 1147,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,33 – 8,26 (m, 1H), 8,16 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,70 (dt, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,37 – 7,32 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,91 – 6,77 (m, 1H), 4,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,84 (dd, *J* = 8,2, 5,1 Hz, 2H), 4,59 – 4,52 (m, 1H), 4,52 – 4,40 (m, 1H), 4,39 – 4,24 (m, 3H), 4,22 – 4,13 (m, 4H), 3,96 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,72 – 3,63 (m, 6H), 3,46 – 3,38 (m, 2H), 2,91 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,88 – 2,74 (m, 2H), 2,36 – 2,20 (m, 3H), 2,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 1,32 – 1,16 (m, 6H), 1,15 (s, 4H), 1,13 (s, 3H), 1,03 (s, 2H), 0,89 (s, 1H).



EJEMPLO 130

((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(piridin-2-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (130). Intermediarios: **I2**, **P28,** y **S3.** MS (ESI) m/z 1116,6 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,71 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,09 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,64 – 7,52 (m, 3H), 7,34 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 25,9, 9,4 Hz, 2H), 4,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,83 (dd, *J* = 8,2, 5,1 Hz, 2H), 4,55 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,48 – 4,41 (m, 1H), 4,35 (dd, *J* = 14,5, 2,5 Hz, 3H), 4,19 – 4,13 (m, 4H), 3,99 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,70 (s, 4H), 3,64 (s, 3H), 3,46 – 3,32 (m, 3H), 2,93 (s, 2H), 2,24 (dd, *J* = *9,6*, 4,6 Hz, 2H), 2,07 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 1,19 – 1,10 (m, 9H), 1,03 (s, 3H).

EJEMPLO 131



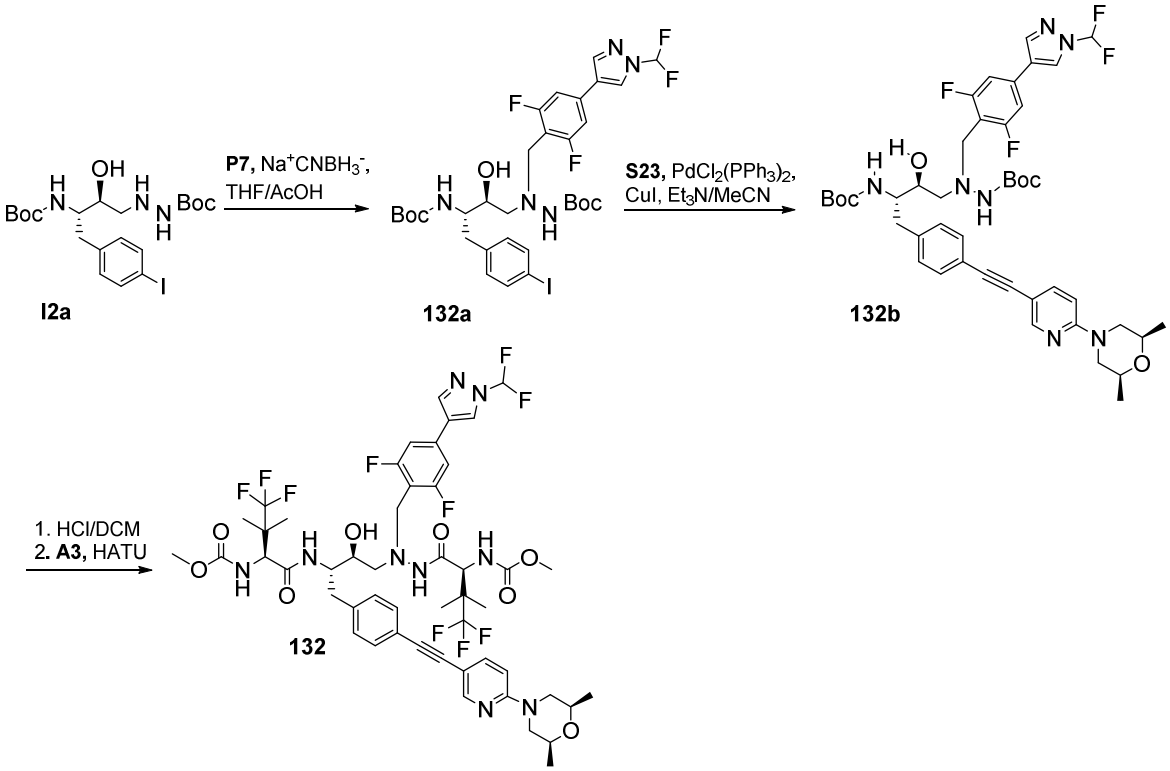
((5S,10S,11S,14S)-8-(4-etinil-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-10-hidroxi-11-(4-yodobencil)-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,8,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (131a). El compuesto de título **131a** fue preparado de acuerdo al método presentado para la síntesis del compuesto **1a** pero en cambio utilizando **P38**. MS (ESI) m/z 924,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,00 (dd, J = 11,2, 7,8 Hz, 4H), 4,44 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,17 - 4,01 (m, 2H), 3,90 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,71 (t, J = 5,9 Hz, 8H), 2,82 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 2,77 - 2,67 (m, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-8-(4-yodobencil)-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (131b). A una solución de **131a** (62 mg, 0,07 mmol) en TF (2 mL) se adicionó cobre (52 mg, 0,818 mmol), 10% $CuSO_4$ (100 uL), y 1-azidobiciclo[1.1.1]pentano en $CuSO_4$ (0,300 ml, 0,082 mmol). Luego de 2h, se adicionó

más 1-azidobiciclo[1.1.1]pentano en $CuSO_4$ (0,300 ml, 0,082 mmol). Fue agitado por otras 2h, se adicionó más 1-azidobiciclo[1.1.1]pentano en $CuSO_4$ (0,300 ml, 0,082 mmol), y entonces fueron agitados durante 48h. La reacción fue dividida con EtOAc y brina. El extracto orgánico fue lavado con una solución de NH4Cl y secado sobre Na_2SO_4, filtrado y concentrado bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía de silicio (25% - 75% EtOAc/hex para obtener **131b**. MS (ESI) m/z 1032,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,50 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,17 - 4,03 (m, 3H), 3,93 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,71 (s, 4H), 3,66 (s, 3H), 2,86 - 2,67 (m, 5H), 2,45 (s, 7H), 1,16 (s, 4H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,89 (d, J = 6,7 Hz, 1H).

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((2-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-5-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (131) El compuesto de título **131** fue preparado de acuerdo al método presentado para la síntesis del compuesto **1** pero en cambio utilizando **131b** y **S7**. MS (ESI) m/z 1174,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,53 (s, 3H), 8,51 (s, 1H), 8,19 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 7,18 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 4,80 (d, J = 7,3 Hz, 6H), 4,44 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 6,5 Hz, 5H), 3,94 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,68 (d, J = 9,6 Hz, 8H), 3,48 (s, 2H), 3,44 (s, 1H), 2,96 - 2,81 (m, 3H), 2,79 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,45 (s, 8H), 2,21 (d, J = 10,4 Hz, 3H), 1,99 (d, J = 9,2 Hz, 3H), 1,16 (s, 5H), 1,14 (s, 8H), 1,11 (s, 4H), 1,02 (s, 4H).

EJEMPLO 132

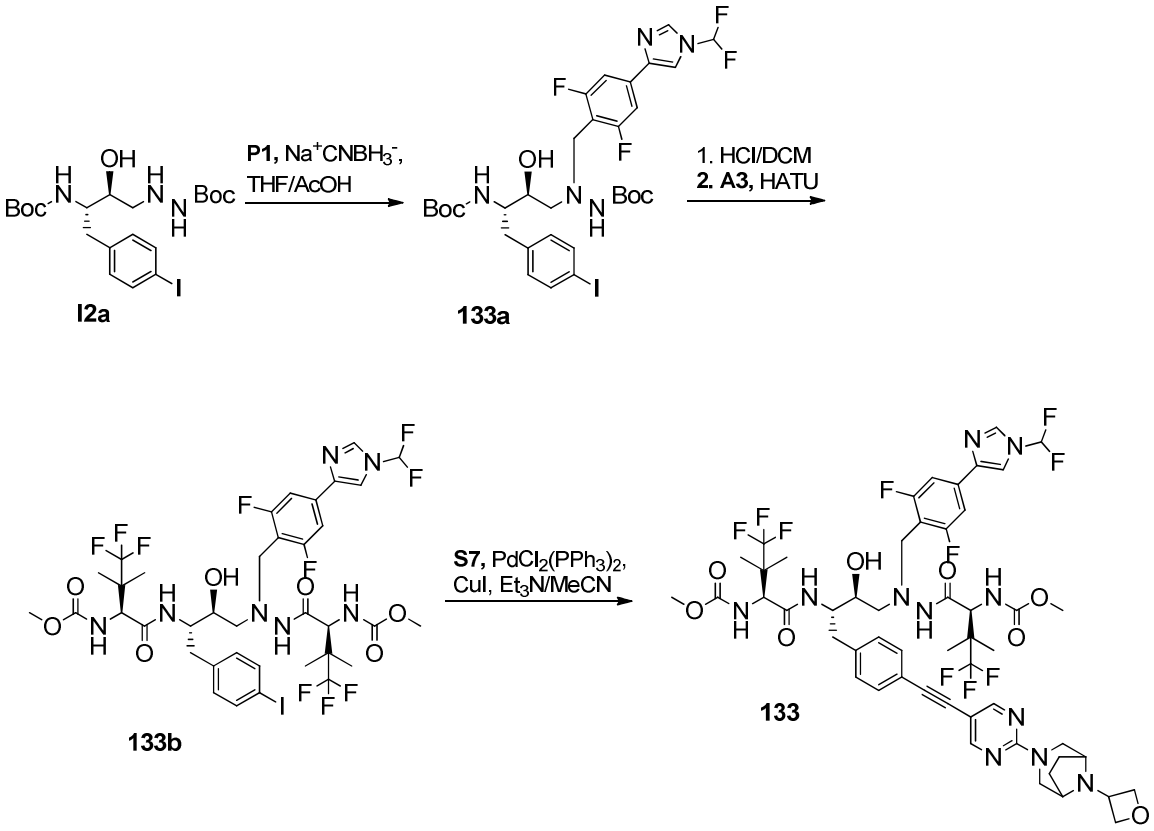


Síntesis de 2-((2S,3S)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-2-hidroxi-4-(4-yodofenil)butil)-2-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)hidrazina-1-carboxilato de tert-butilo (132a). El compuesto de título **132a** fue preparado de acuerdo al método presentado para la síntesis del compuesto **1a** pero en cambio utilizando **I2a** y **P7**. MS (ESI) m/z 764,0 $[M+H]^+$.

Síntesis de 2-((2S,3S)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-(4-((6-((2S,6R)-2,6-dimetil morpholino)piridin-3-il)etinil)fenil)-2-hidroxibutil)-2-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)hidrazina-1-carboxilato de tert-butilo (132b). El compuesto de título **132b** fue preparado de acuerdo al método presentado para la síntesis del compuesto **1** pero en lugar utilizando **132a** y **S23**. MS (ESI) m/z 852,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,53 (s, 1H), 8,19 - 8,08 (m, 2H), 7,93 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 59,7 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 5H), 4,07 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 3,74 (ddd, J = 10,7, 6,3, 2,5 Hz, 1H), 3,62 (s, 1H), 2,87 - 2,69 (m, 3H), 1,37 (s, 7H), 1,31 (s, 5H), 1,27 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-8-(4-((6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorpholino)piridin-3-il)etinil)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (132) El compuesto de título **132** fue preparado de acuerdo al método presentado para la síntesis del intermediario **I2** pero en cambio utilizando **132b**. MS (ESI) m/z 1102,3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,54 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,25 - 8,10 (m, 3H), 7,83 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 7,7 Hz, 4H), 7,15 (dd, J = 20,4, 9,7 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,21 - 4,03 (m, 4H), 3,93 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,81 - 3,61 (m, 6H), 2,97 - 2,80 (m, 2H), 2,80 - 2,66 (m, 2H), 2,03 (s, 1H), 1,25 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,17 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).

EJEMPLO 133



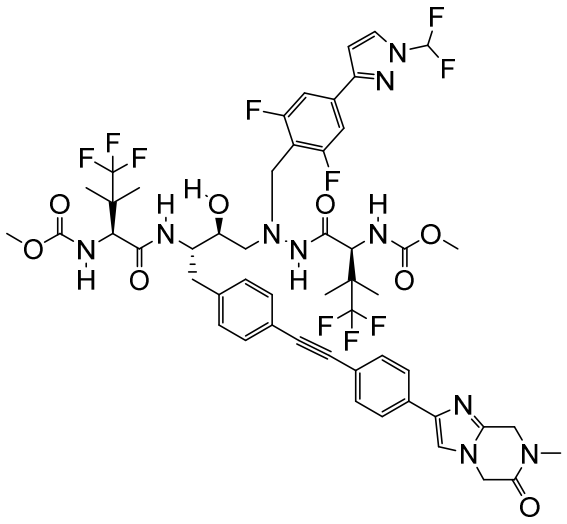
Síntesis de 2-((2S,3S)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-2-hidroxi-4-(4-yodofenil)butil)-2-(4-(1-(difluorometil)-1H-imidazol-4-il)-2,6-difluorobencil)hidrazina-1-carboxilato de tert-butilo (133a) Una mezcla de **I2a** (0,28 g, 0,53 mmol) y **P1** (172 mg, 0,67 mmol) fue disuelta en una mezcla de TF/AcOH (12 mL, 3:1) Después de agitar a temperatura

ambiente durante 15 min se adicionó cianoborohidruro de sodio (2,49 mmol/gr sobre resina, 0,44 g, 1,09 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante toda la noche, entonces filtrada y el la resina de filtrado fue lavada varias veces con EtOAc. El filtrado combinado fue concentrado bajo presión reducida; el residuo fue recristalizado/precipitado con EtOAc/ hexanos hasta lograr **133a** (351,6 Mg, 87,3%). MS (ESI) m/z 764,09 $[M+H]^+$

Síntesis de ((5S,10S,11S,14S)-8-(4-(1-(difluorometil)-1H-imidazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-10-hidroxi-11-(4-yodobencil)-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,8,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (133b). 133a (75%, 0,3 g, 0,29 mmol) fue disuelto en DCM (10 mL) y HCl (4,0M en dioxano, 2,6 ml). La reacción fue agitada durante 3h y luego concentrada bajo presión reducida, el material crudo fue disuelto en DCM (10 mL) y HATU (0,24 g, 0,64 mmol), se adicionó N, N-diisopropiletilamina (0,6 ml, 0 mol) seguido por **A3** (0,21 g, 0,86 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción fue diluida con 5 mL de MeOH y concentrada. El residuo crudo fue diluido con EtOAc y lavado con 5% LiCl, $NaHCO_3$ saturado y brina, luego de lo cual fue secado sobre Na_2SO_4, filtrado y cncentrado bajo presión reducida. El residuo crudo fue purificado mediante cromatrografia de columna de silicio (30% to 70%EtOAc/Hex) hasta lograr **133b** (296 mg, 67%). MS (ESI) m/z 1014,6 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,15 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 59,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,14 (s, 0H), 3,93 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,92 - 2,67 (m, 4H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).

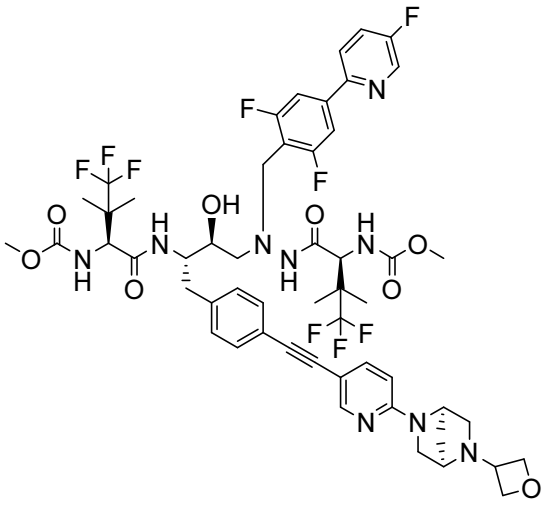
((5S,10S,11S,14S)-8-(4-(1-(difluorometil)-1H-imidazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-10-hidroxi-15,15-dimetil-11-(4-((2-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-5-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,8,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (133) En un vial, una solución de **133b** (50 mg, 0,05 mmol), **S7** (17 mg, 0,06 mmol), yoduro de cobre (I) (4,0 mg, 0,02 mmol), trans-Diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (99%, 11,1 Mg, 0,02 mmol) en una mezcla de MeCN : Et_3N 3:1(1mL) fue desgasificada y entonces agitada a temperatura ambiente durante toda la noche. Fue

concentrada bajo presión reducida. Purificada mediante HPLC y liofilizada para dar **133.** MS (ESI) m/z 1156,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,44 (s, 2H), 8,09 (d, J = 17,5 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,49 (t, J = 60,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 18,4, 8,1 Hz, 3H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,72 (dd, J = 8,2, 5,0 Hz, 2H), 4,35 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 12,8 Hz, 4H), 3,84 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 8,6 Hz, 5H), 3,37 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 2,90 - 2,62 (m, 4H), 2,56 (s, 1H), 2,12 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 1,90 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



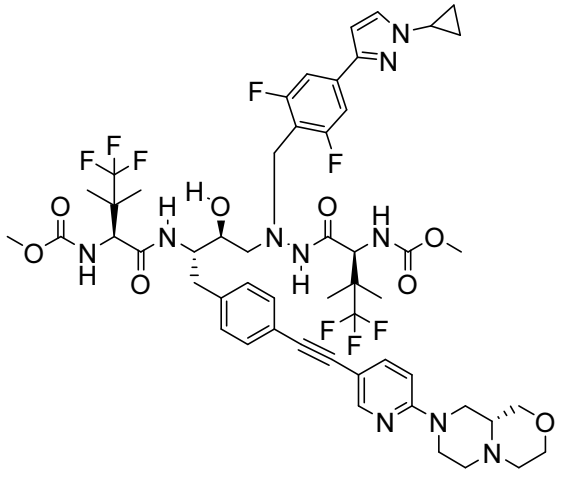
EJEMPLO 134

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((4-(7-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)fenil)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo Intermediarios: **P4**, **A3,** y **S5.** MS (ESI) m/z 1137,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,11 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,75 - 7,50 (m, 6H), 7,46 (d, J = 16,5 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 9,5 Hz, 3H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 6,85 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,79 - 4,71 (m, 5H), 4,35 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 13,5 Hz, 3H), 3,85 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,08 (s, 4H), 2,83 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,73 - 2,62 (m, 1H), 1,07 (s, 4H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 4H), 0,94 (s, 3H).



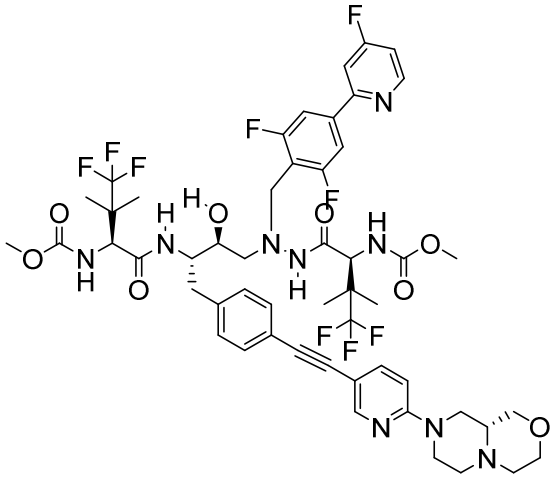
EJEMPLO 135

((5S,10S,11S,14S)-8-(2,6-difluoro-4-(5-fluoropiridin-2-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-10-hidroxi-15,15-dimetil-11-(4-((6-((1R,4R)-5-(oxetan-3-il)-2,5 diazabiciclo [2.2.1] heptan-2-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,8,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo(135). Intermediarios: **P14**, **A3,** y **S6.** MS (ESI) m/z 1120,2 [M+H] +. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,46 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 6,74 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,86 (dd, J = 8,4, 6,3 Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,49 (dq, J = 11,2, 6,0, 5,5 Hz, 2H), 4,41 (s, 1H), 4,35 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 3,87 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,74 - 3,62 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 2,87 - 2,73 (m, 3H), 2,73 - 2,65 (m, 1H), 2,23 (s, 2H), 1,06 (d, J = 5,4 Hz, 6H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



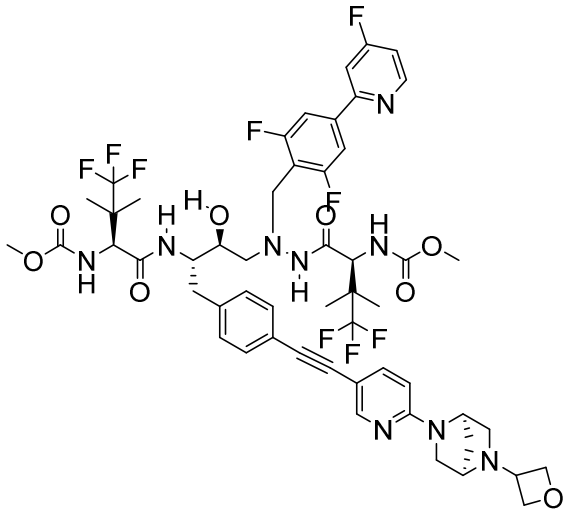
EJEMPLO 136

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-8-(4-((6-((R)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (136). Intermediarios: **P13**, **A3,** y **S8.** MS (ESI) m/z 1118,6 [M+H] +. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,61 (dt, J = 5,4, 2,6 Hz, 2H), 7,59 - 7,50 (m, 1H), 7,47 (dt, J = 7,7, 4,1 Hz, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 4H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,06 (s, 0H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 22,7, 13,2 Hz, 2H), 4,42 - 4,30 (m, 1H), 4,26 - 4,18 (m, 1H), 4,03 (d, J = 13,2 Hz, 4H), 3,84 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,76 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 9,3 Hz, 6H), 3,49 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,44 - 3,35 (m, 0H), 2,81 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 2,72 - 2,63 (m, 1H), 1,08 (s, 3H), 1,05 (s, 4H), 1,04 (d, J = 2,8 Hz, 0H), 1,02 (s, 2H), 1,00 - 0,95 (m, 1H), 0,94 (s, 3H).



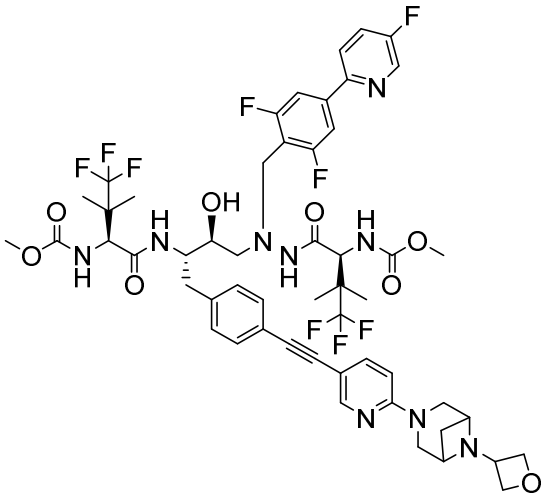
EJEMPLO 137

((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(4-fluoropiridin-2-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-8-(4-((6-((R)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (137). Intermediarios: **P15**, **A3,** y **S8.** MS (ESI) m/z 1118,6 [M+H] +. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,56 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 10,3, 2,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,16 - 7,08 (m, 3H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 23,4, 12,6 Hz, 2H), 4,35 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,07 (t, J = 10,4 Hz, 4H), 3,87 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,75 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,48 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,39 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,88 - 2,73 (m, 4H), 2,73 - 2,64 (m, 1H), 1,06 (d, J = 5,6 Hz, 6H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



EJEMPLO 138

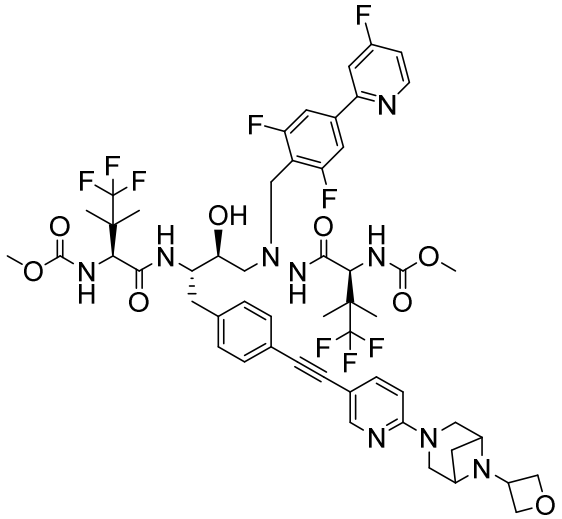
((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(4-fluoropiridin-2-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (138). Intermediarios: **P15**, **A3,** y **S6.** MS (ESI) m/z 1120,6 [M+H] +. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,56 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,11 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 14,3, 8,7 Hz, 3H), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 4H), 6,74 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,49 (dd, J = 11,6, 6,4 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,35 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,87 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 16,3 Hz, 2H), 3,60 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 3,55 (s, 3H), 2,81 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 2,71 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,23 (s, 2H), 1,06 (d, J = 4,6 Hz, 6H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



EJEMPLO 139

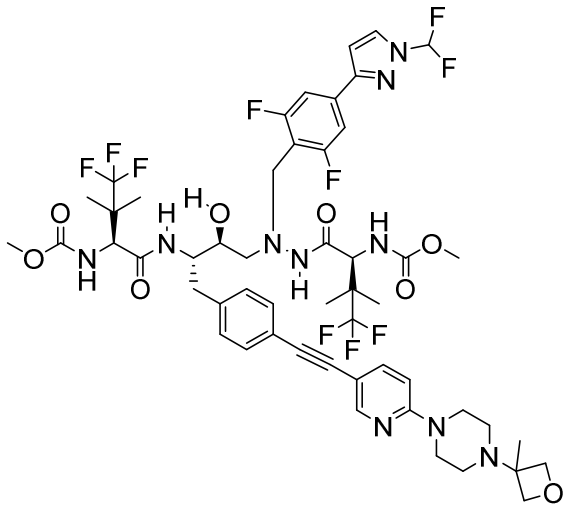
((5S,10S,11S,14S)-8-(2,6-difluoro-4-(5-fluoropiridin-2-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-10-hidroxi-15,15-dimetil-11-(4-((6-(6-(oxetan-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,8,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (139). Intermediarios: **P14**, **A3,** y **S4.** MS (ESI) m/z 1120,2 [M+H] +. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,46 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,96 - 7,86 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,59 (td, J = 8,5, 3,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,73 (d, J

= 10,6 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,96 - 4,83 (m, 4H), 4,59 - 4,47 (m, 2H), 4,42 - 4,31 (m, 1H), 4,31 - 4,19 (m, 1H), 4,07 (d, J = 13,4 Hz, 4H), 3,87 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,74 - 2,65 (m, 1H), 2,02 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,07 (s, 4H), 1,06 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



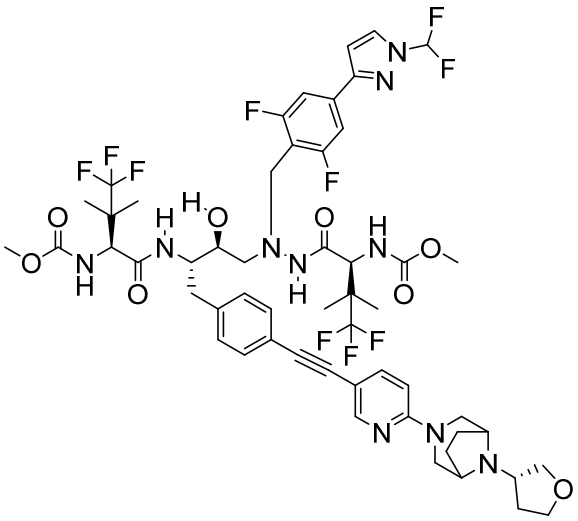
EJEMPLO 140

((5S,10S,11S,14S)-8-(2,6-difluoro-4-(4-fluoropiridin-2-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-10-hidroxi-15,15-dimetil-11-(4-((6-(6-(oxetan-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,8,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (140). Intermediarios: **P15**, **A3,** y **S4.** MS (ESI) m/z 1120,2 [M+H] +. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,66 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,21 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 9,9 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 7,7 Hz, 3H), 6,84 (d, J = 10,1 Hz, 0H), 6,78 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 8,2, 4,0 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,99 (s, 0H), 3,74 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 2,91 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 2,80 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,11 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 1,33 - 1,23 (m, 1H), 1,16 (s, 4H), 1,15 (s, 3H), 1,12 (s, 2H), 1,03 (s, 3H).



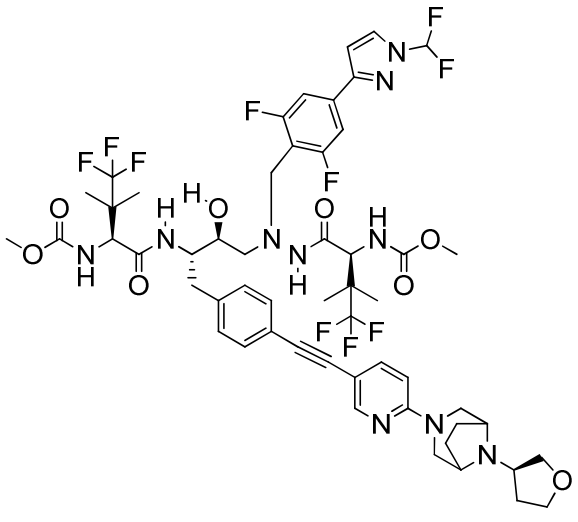
EJEMPLO 141

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(4-(3-metiloxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (141). Intermediarios: **P4**, **A3,** y **S10.** MS (ESI) m/z 1143 [M+H] +. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,62 - 7,42 (m, 3H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 9,5, 5,4 Hz, 2H), 4,56 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,34 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,27 - 4,15 (m, 3H), 4,05 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 3,85 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,56 (d, J = 8,7 Hz, 7H), 2,75 (dd, J = 44.1, 8,8 Hz, 4H), 2,46 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 1,32 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).



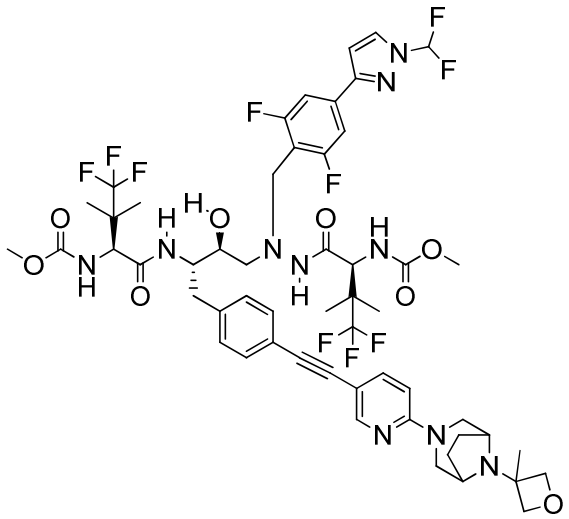
EJEMPLO 142

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-8-(4-((6-(8-((S)-tetrahidrofuran-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il) carbamato de metilo (142). Intermediarios: **P4**, **A3,** y **S11.** MS (ESI) m/z 1170,2 [M+H] +. 1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,29 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,76 - 7,60 (m, 2H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,45 (s, 0H), 4,42 - 4,27 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 4,20 - 4,05 (m, 2H), 4,05 - 3,89 (m, 3H), 3,88 - 3,56 (m, 8H), 3,06 - 2,85 (m, 3H), 2,85 - 2,69 (m, 1H), 2,50 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,32 (s, 2H), 2,22 - 2,00 (m, 3H), 1,16 (s, 4H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).



EJEMPLO 143

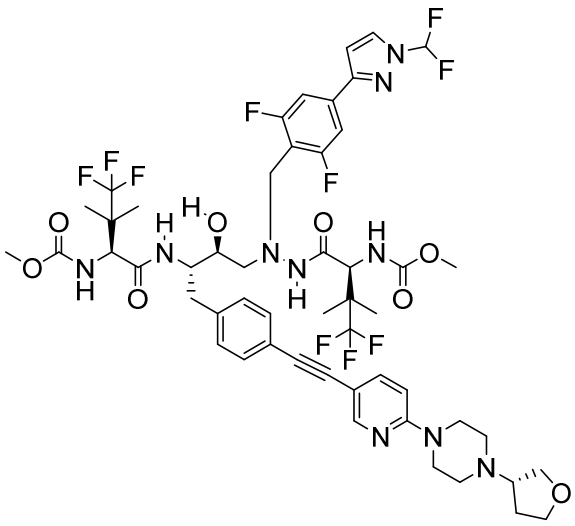
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-8-(4-((6-(8-((R)-tetrahidrofuran-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (143). Intermediarios: **P4**, **A3,** y **S12.** MS (ESI) m/z 1170,1 [M+H] +. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,29 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,74 - 7,60 (m, 2H), 7,59 - 7,50 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,14 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 3,97 (t, J = 14,4 Hz, 1H), 3,86 - 3,57 (m, 8H), 2,97 - 2,84 (m, 3H), 2,84 - 2,68 (m, 1H), 2,49 (s, 1H), 2,32 (s, 2H), 2,22 - 2,04 (m, 3H), 1,16 (s, 4H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).



EJEMPLO 144

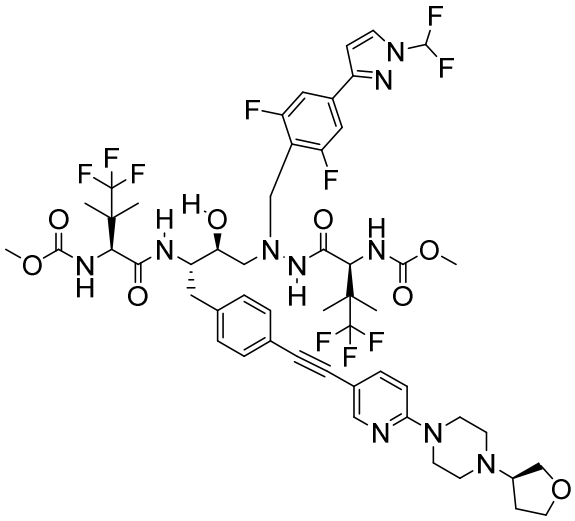
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(3-metiloxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (144). Intermediarios: **P4**, **A3,** y **S13.** MS (ESI) m/z 1170,9 [M+H] +. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,23 - 8,13 (m, 1H), 8,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,9, 2,4

Hz, 1H), 7,53 (t, J = 59,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,14 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 3,95 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,84 (dt, J = 8,2, 4,5 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,49 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,11 (dt, J = 11,9, 2,1 Hz, 2H), 2,90 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,83 - 2,76 (m, 1H), 2,73 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,69 (s, 0H), 2,62 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,46 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,97 (s, 2H), 1,67 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).



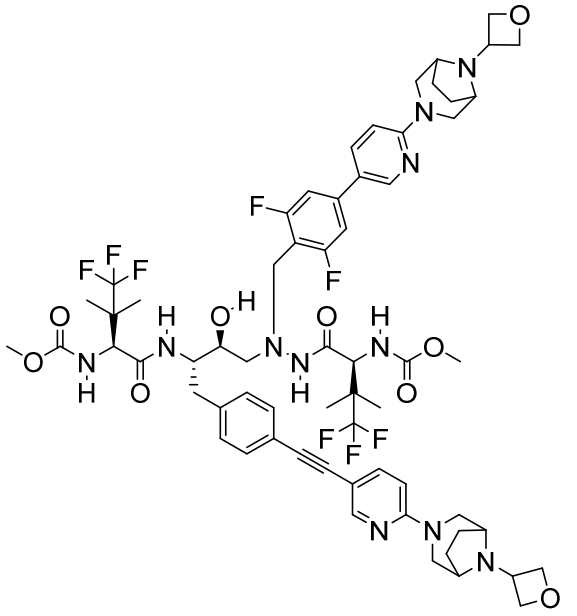
EJEMPLO 145

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-8-(4-((6-(4-((S)-tetrahidrofuran-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (145). Intermediarios: **P4**, **A3,** y **S15.** MS (ESI) m/z 1143,5 [M+H] +. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,36 - 8,26 (m, 1H), 8,19 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 0H), 7,57 (dd, J = 7,3, 3,3 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,99 - 6,86 (m, 2H), 6,81 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,45 (s, 0H), 4,31 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,26 - 4,02 (m, 5H), 4,00 - 3,82 (m, 3H), 3,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 10,9 Hz, 6H), 2,97 - 2,85 (m, 3H), 2,55 - 2,35 (m, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 1,16 (s, 4H), 1,15 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).



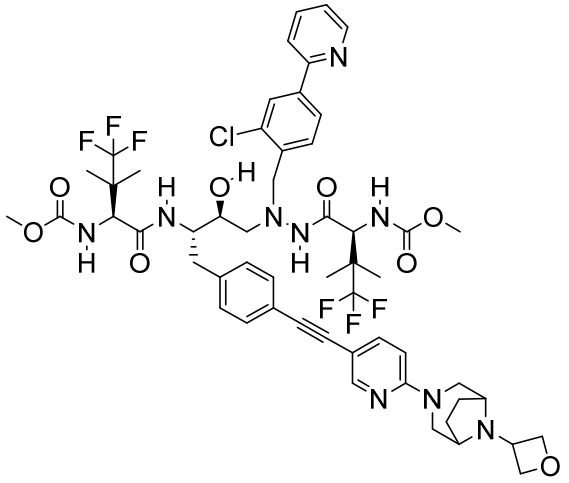
EJEMPLO 146

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-8-(4-((6-(4-((R)-tetrahidrofuran-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (146). Intermediarios: **P4**, **A3,** y **S14.** MS (ESI) m/z 1143,5 [M+H] +. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,30 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,4 Hz, 0H), 7,69 (s, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 6,96 - 6,85 (m, 2H), 6,81 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,23 - 4,07 (m, 4H), 3,95 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,92 - 3,86 (m, 1H), 3,75 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,69 (s, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,00 - 2,82 (m, 3H), 2,79 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,42 (s, 0H), 2,21 (d, J = 8,5 Hz, 0H), 1,16 (s, 5H), 1,15 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).



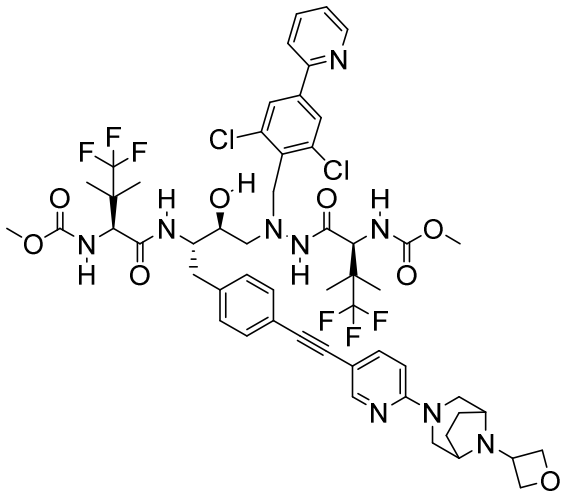
EJEMPLO 147

((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (147). Intermediarios: **P22**, **A3,** y **S3.** MS (ESI) m/z 1282,4 [M+H] +. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,43 - 8,31 (m, 1H), 8,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,17 - 7,04 (m, 4H), 6,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,87 (t, J = 7,7 Hz, 4H), 4,74 - 4,68 (m, 4H), 4,37 - 4,17 (m, 6H), 4,10 - 3,99 (m, 6H), 3,86 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,67 - 3,62 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,34 - 3,25 (m, 5H), 2,81 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 2,74 - 2,65 (m, 1H), 2,19 - 2,10 (m, 4H), 2,03 - 1,93 (m, 4H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



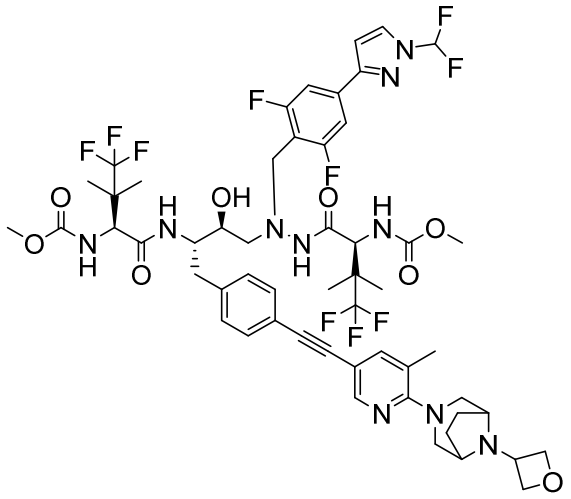
EJEMPLO 148

((5S,8S,9S,14S)-11-(2-cloro-4-(piridin-2-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (148). Intermediarios: **P25**, **A3,** y **S3.** MS (ESI) m/z 1114,7 [M+H] +. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,55 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,94 - 7,85 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 1H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 1H), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,87 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,73 - 4,66 (m, 2H), 4,31 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,14 - 4,03 (m, 3H), 3,99 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,74 - 3,66 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,29 (s, 1H), 2,87 - 2,68 (m, 2H), 2,21 - 2,07 (m, 1H), 2,03 - 1,93 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,84 (s, 3H).



EJEMPLO 149

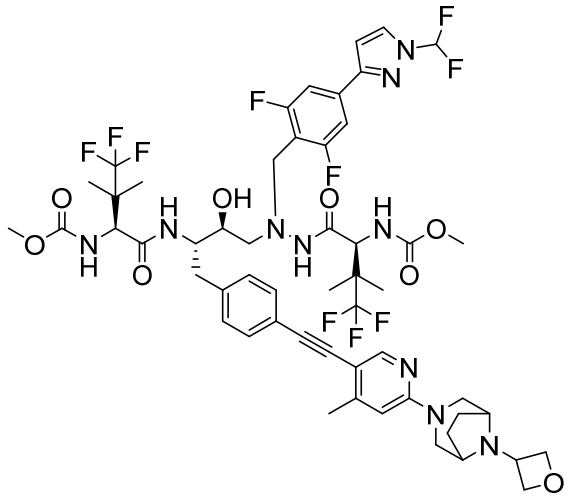
((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-dicloro-4-(piridin-2-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (149). Intermediarios: **P24**, **A3,** y **S3.** MS (ESI) m/z 1148,5 [M+H] +. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,56 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,64 - 7,54 (m, 1H), 7,33 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,87 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 4,71 (dd, J = 8,2, 4,9 Hz, 2H), 4,36 - 4,23 (m, 2H), 4,20 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,12 - 3,98 (m, 4H), 3,69 - 3,62 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,29 (s, 1H), 2,83 - 2,75 (m, 2H), 2,72 - 2,62 (m, 1H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 2,03 - 1,93 (m, 2H), 1,05 (s, 6H), 0,99 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).



EJEMPLO 150

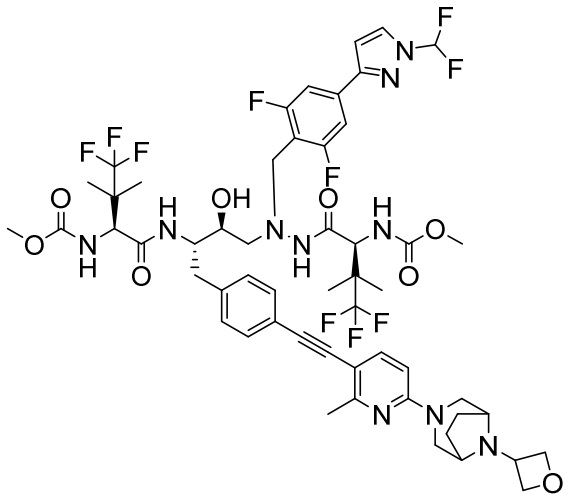
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((5-metil-6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro -2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (150). Intermediarios: **P4**, **A3,** y **S44.** MS (ESI) m/z 1171,1 [M+H] $^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 3H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,30 - 7,22 (m, 2H),

7,14 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,88 - 4,80 (m, 2H), 4,73 - 4,68 (m, 2H), 4,41 (s, 1H), 4,34 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,10 - 3,98 (m, 4H), 3,85 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,48 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,38 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,25 (s, 1H), 2,85 - 2,74 (m, 3H), 2,72 - 2,65 (m, 1H), 2,27 (s, 5H), 2,17 - 2,11 (m, 2H), 1,06 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, Metanol-d4) δ -77,38 , -77,71 , -77,88 , -96,97 (dd, J = 59,8, 18,8 Hz), -114,92 .



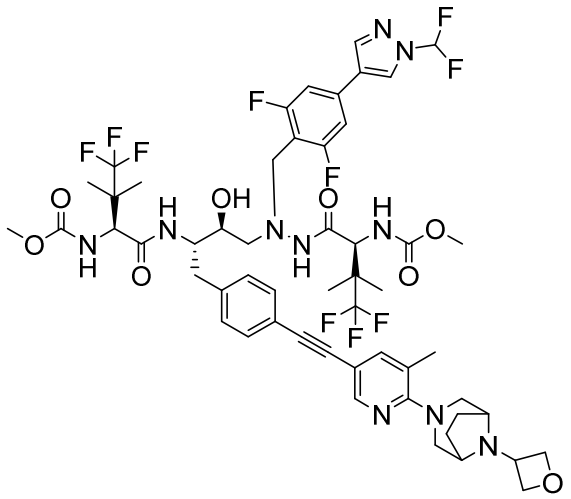
EJEMPLO 151

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((4-metil-6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (151). Intermediarios: **P4**, **A3,** y **S46.** MS (ESI) m/z 1171,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,20 (s, 1H), 8,17 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,68 (s, 0H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,38 (s, 0H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,82 (s, 0H), 6,79 (s, 1H), 4,99 - 4,89 (m, 2H), 4,83 - 4,77 (m, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,47 - 4,42 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,29 (s, 0H), 4,16 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,95 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,38 (s, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,94 - 2,84 (m, 3H), 2,78 (dd, J = 12,5, 9,0 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,25 - 2,18 (m, 2H), 2,10 - 2,04 (m, 2H), 1,16 (s, 4H), 1,13 (d, J = 12,7 Hz, 7H), 1,02 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, Metanol-d4) δ -77,38 , -77,71 , -77,82 , -96,97 (dd, J = 59,8, 18,6 Hz), -114,92



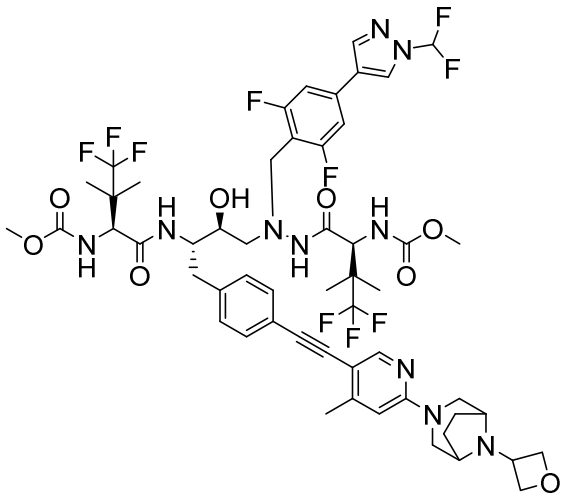
EJEMPLO 152

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((2-metil-6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (152). Intermediarios: **P4**, **A3,** y **S45.** MS (ESI) m/z 1170,6 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,17 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,68 (s, 0H), 7,62 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,38 (s, 0H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,96 (dd, J = 8,2, 7,0 Hz, 2H), 4,81 (dd, J = 8,2, 5,1 Hz, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,47 - 4,43 (m, 1H), 4,38 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 4,32 - 4,27 (m, 1H), 4,15 (d, J = 12,2 Hz, 4H), 3,95 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,38 - 3,35 (m, 1H), 3,34 - 3,32 (m, 1H), 2,88 (dd, J = 18,8, 5,2 Hz, 3H), 2,78 (dd, J = 12,5, 9,0 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,25 - 2,18 (m, 2H), 2,08 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,16 (s, 5H), 1,13 (d, J = 13,1 Hz, 7H), 1,02 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, Metanol-d4) δ -77,39 , -77,71 , -77,86 , -96,97 (dd, J = 59,9, 18,5 Hz), -114,92



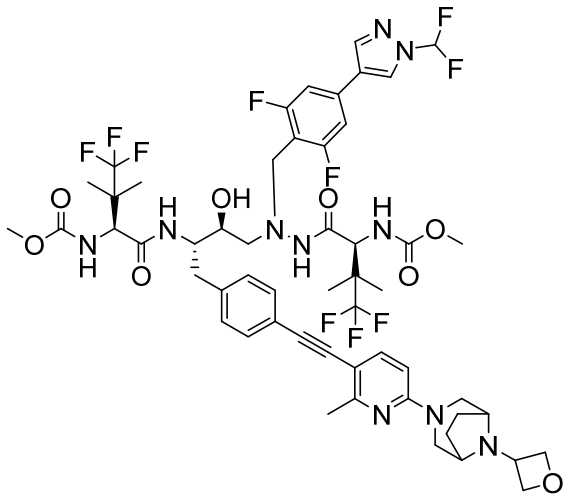
EJEMPLO 153

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((5-metil-6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (153). Intermediarios: **P7**, **A3,** y **S44.** MS (ESI) m/z 1170,6 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,53 (s, 1H), 8,29 - 8,25 (m, 1H), 8,16 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 2H), 7,55 (td, J = 7,4, 3,1 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,36 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 8,2, 6,7 Hz, 4H), 7,16 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,94 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,79 (dd, J = 8,2, 5,2 Hz, 3H), 4,49 (s, 1H), 4,47 - 4,41 (m, 1H), 4,34 - 4,27 (m, 1H), 4,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 3,93 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,57 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,51 (s, 0H), 3,47 (dt, J = 3,3, 1,7 Hz, 2H), 3,43 (s, 1H), 2,99 (s, 0H), 2,91 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 2,87 - 2,82 (m, 1H), 2,81 - 2,73 (m, 1H), 2,36 (s, 4H), 2,34 (s, 0H), 2,24 (s, 2H), 2,04 - 1,91 (m, 0H), 1,33 - 1,26 (m, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, Metanol-d4) δ -77,39 , -77,51 , -77,71 , -96,88 (d, J = 59,6 Hz), -115,03 , -130,01 .



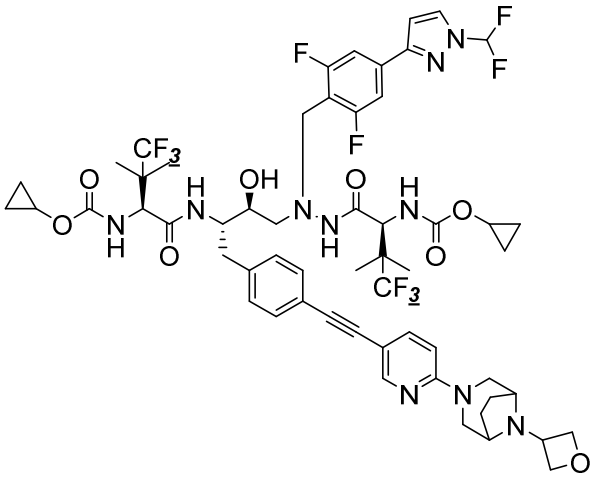
EJEMPLO 154

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((4-metil-6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (154). Intermediarios: **P7**, **A3,** y **S46.** MS (ESI) m/z 1169,5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,52 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,64 (s, 0H), 7,50 (s, 1H), 7,34 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 7,8 Hz, 4H), 7,11 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,77 (s, 0H), 4,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,50 (s, 1H), 4,44 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,36 - 4,27 (m, 3H), 4,12 (d, J = 10,0 Hz, 4H), 3,94 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,38 (s, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,94 - 2,73 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,27 - 2,17 (m, 2H), 2,07 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,4 Hz, 0H), 1,20 - 1,10 (m, 10H), 1,03 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, Metanol-d4) δ -77,35 , -77,62 , -77,67 , -96,90 (d, J = 59,9 Hz), -115,01 .



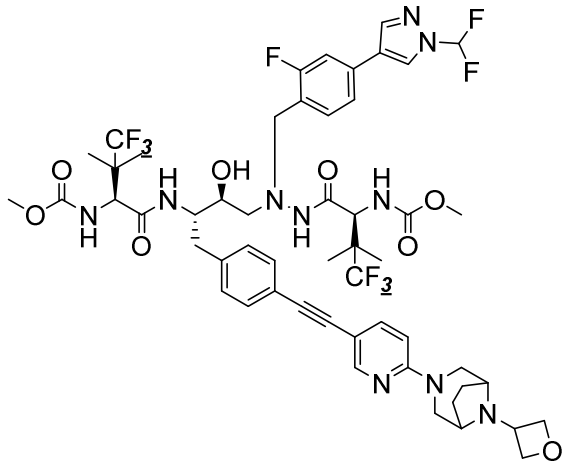
EJEMPLO 155

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((2-metil-6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (155). Intermediarios: **P7**, **A3,** y **S45.** MS (ESI) m/z 1169,7 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,52 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,64 (s, 0H), 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 3H), 7,23 (dd, J = 15,6, 8,1 Hz, 5H), 4,44 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,12 (d, J = 12,6 Hz, 3H), 3,94 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,68 (s, 4H), 3,66 (s, 4H), 2,90 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 2,79 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,53 (s, 4H), 2,03 (s, 0H), 1,98 (s, 1H), 1,28 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,17 (s, 5H), 1,15 (s, 4H), 1,12 (s, 4H), 1,03 (s, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, Metanol-d4) δ -77,36 , -77,48 , -77,68 , -96,91 (d, J = 59,7 Hz).



EJEMPLO 156

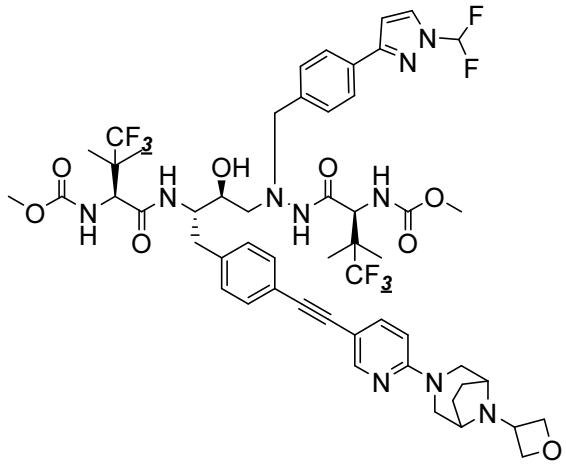
((2S)-1-(2-((2S,3S)-3-((S)-2-((ciclopropoxicarbonil)amino)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutanamido)-2-hidroxi-4-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)fenil)butil)-2-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)hidrazinil)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de ciclopropilo (156). Intermediarios: **P4**, **A6,** y **S3.** MS (ESI) m/z 1208,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,30 (dd, J = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,81 - 7,63 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,42 - 7,29 (m, 3H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 6,94 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,85 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 5,05 - 4,90 (m, 3H), 4,48 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 12,0 Hz, 3H), 4,24 - 3,84 (m, 7H), 3,75 (s, 1H), 3,01 - 2,66 (m, 5H), 2,22 (dd, J = 12,2, 6,4 Hz, 2H), 2,03 (s, 32H), 1,29 (s, 1H), 1,19 - 1,07 (m, 10H), 1,03 (s, 3H), 1,00 - 0,50 (m, 8H).



EJEMPLO 157

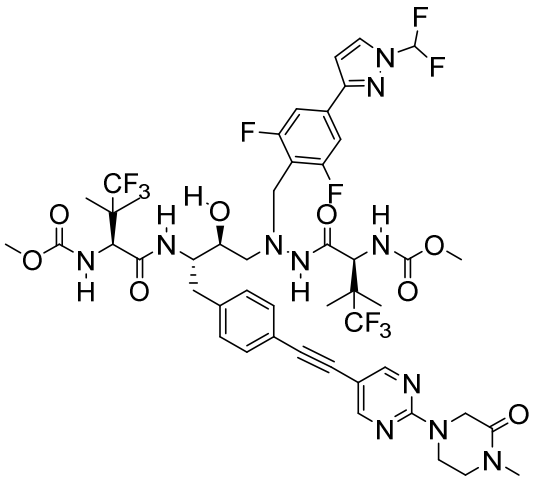
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (157). Intermediarios: **P8**, **A3,** y **S3.** MS (ESI) m/z 1138,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,43 (s, 1H), 8,28 - 8,25 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,66 - 7,57 (m, 1H), 7,57 - 7,45 (m, 1H), 7,41 - 7,27 (m, 6H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,90 - 6,81 (m, 1H), 4,94 (dd, J = 8,1, 7,0 Hz, 3H), 4,81 (dd, J = 8,1, 4,9 Hz, 3H), 4,53 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,45 - 4,21 (m, 5H), 4,14 (dd, J = 4,7, 2,4 Hz, 4H), 4,08 - 3,83

(m, 3H), 3,70 (d, J = 24,6 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,38 (dd, J = 14,1, 1,7 Hz, 3H), 3,29 (p, J = 1,6 Hz, 6H), 2,93 - 2,66 (m, 5H), 2,28 - 2,02 (m, 3H), 1,11 (d, J = 14,3 Hz, 7H), 1,04 (s, 4H), 0,93 (s, 4H).



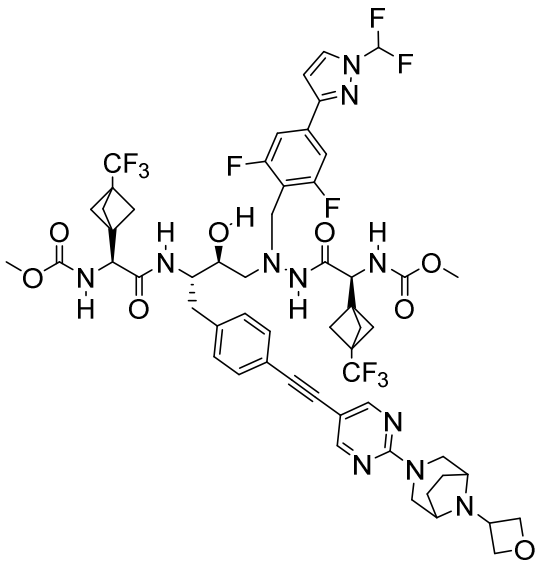
EJEMPLO 158

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il) piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (158). Intermediarios: **P6**, **A3,** y **S3.** MS (ESI) m/z 1120,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,20 (dd, J = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 8,16 - 7,99 (m, 2H), 7,84 - 7,73 (m, 2H), 7,71 - 7,37 (m, 4H), 7,37 - 7,26 (m, 3H), 7,26 - 7,10 (m, 2H), 6,86 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 9,0, 0,8 Hz, 1H), 4,76 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,58 (t, J = 5,8 Hz, 3H), 4,39 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,01 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,89 (dt, J = 13,1, 4,1 Hz, 4H), 3,85 - 3,74 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,12 (dd, J = 12,0, 2,2 Hz, 3H), 2,98 - 2,60 (m, 4H), 1,96 - 1,86 (m, 3H), 1,69 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 1,11 (d, J = 9,3 Hz, 7H), 1,02 (s, 3H), 1,00 - 0,76 (m, 4H).



EJEMPLO 159

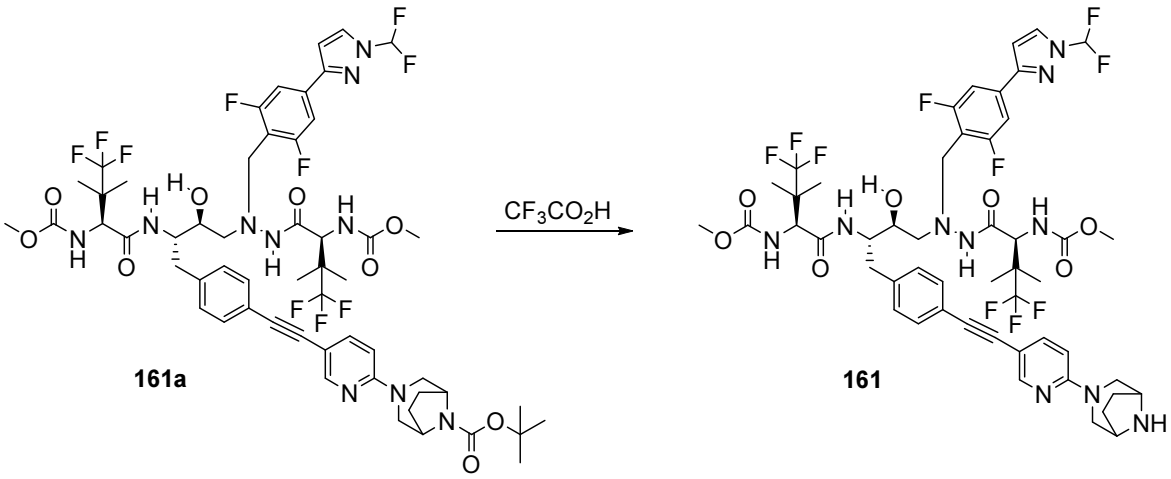
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-5-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (159). Intermediarios: **P4**, **A3,** y **S58.** MS (ESI) m/z 1102,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,50 (s, 2H), 8,20 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,55 (t, J = 61,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 4,15 (d, J = 15,7 Hz, 4H), 3,95 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,03 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 2,90 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 2,80 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,04 (s, 3H).



EJEMPLO 160

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-9-hidroxi-8-(4-((2-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-5-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5,14-bis(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazatotradecan-14-il)carbamato de metilo (160). Intermediarios: **P4**, **A8,** y **S7.** MS (ESI) m/z 1205,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,51 (s, 2H), 8,09 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 60,0, 59,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,81 (dd, J = 8,3, 5,1 Hz, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 1H), 4,18 - 4,12 (m, 3H), 4,08 (d, J = 18,2 Hz, 2H), 4,03 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,46 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 3,04 - 2,85 (m, 3H), 2,79 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,20 (dd, J = 8,9, 3,9 Hz, 2H), 2,01 (dd, J = 12,2, 6,9 Hz, 2H), 1,86 - 1,65 (m, 12H).

EJEMPLO 161

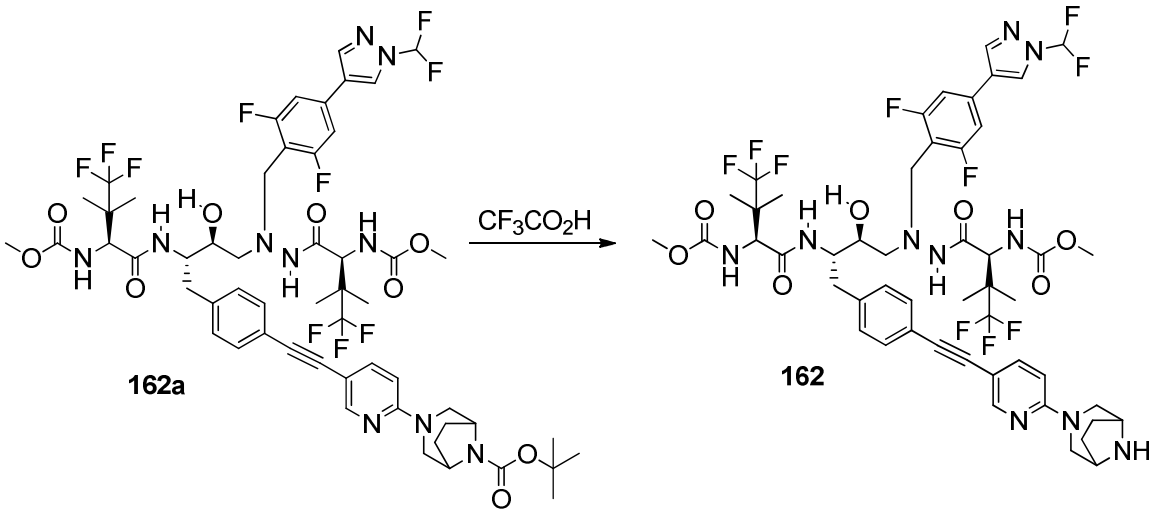


3-(5-((4-((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-2-((S)-4,4,4-trifluoro-2-((metoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil) hidrazinil)-3-hidroxi-2-((S)-4,4,4-trifluoro-2-((metoxicarbonil) amino)-3,3-dimetilbutanamido) butil)fenil)etinil)piridin-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1] octano-8-carboxilato de tert-butilo (161a). MS (ESI) m/z 1200,0 [M+H] +. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,27 - 8,14 (m, 2H), 8,11 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 59,7 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 3H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 7,15 (d, J =

9,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 11,9 Hz, 4H), 4,30 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 13,3 Hz, 3H), 4,02 - 3,87 (m, 4H), 3,67 (d, J = 10,7 Hz, 10H), 3,28 - 3,18 (m, 3H), 3,03 - 2,85 (m, 4H), 2,82 - 2,69 (m, 1H), 2,00 (dd, J = 9,0, 4,0 Hz, 3H), 1,81 (d, J = 7,7 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).

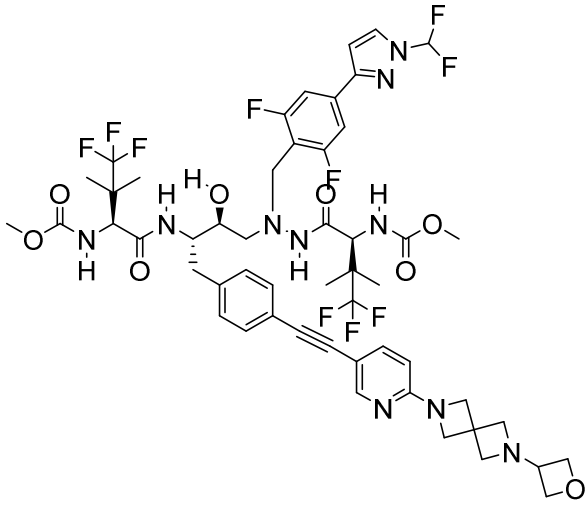
((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((6-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato 2,2,2-trifluoroacetato de metilo (161). Una solución de **161a** (57,8 Mg, 0,040 mmol) y ácido trifluoroacético (0,150 ml, 1,96 mmol) en DCM (2 mL) fue agitada a temperatura ambiente. Luego de 3h, la mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y el residuo fue purificado mediante HPLC y y el producto liofilizado para lograr **161**. MS (ESI) m/z 1200,0 [M+H] +. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,32 - 8,26 (m, 1H), 8,18 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,71 - 7,36 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 9,9 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,36 - 4,22 (m, 4H), 4,16 (d, J = 28,1 Hz, 4H), 3,94 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 11,1 Hz, 8H), 3,26 - 3,17 (m, 3H), 2,99 - 2,69 (m, 5H), 2,19 - 1,96 (m, 5H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).

EJEMPLO 162



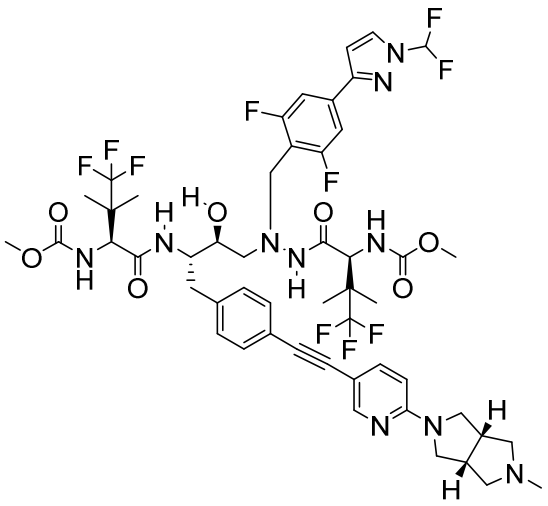
Síntesis de 3-(5-((4-((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-2-((S)-4,4,4-trifluoro-2-((metoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)hidrazinil)-3-hidroxi-2-((S)-4,4,4-trifluoro-2-((metoxicarbonil) amino)-3,3-dimetilbutanamido)butil)fenil)etinil)piridin-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1] octane-8-carboxilato de tert-butilo (162a). Intermediarios: **P7**, **A3,** y **S16.** MS (ESI) m/z 1199,4 [M+H] +. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,53 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,21 - 8,09 (m, 3H), 7,89 (dd, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 7,69 - 7,32 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 4H), 7,14 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 4,36 - 4,23 (m, 1H), 4,23 - 4,00 (m, 2H), 3,97 - 3,82 (m, 3H), 3,67 (d, J = 9,7 Hz, 5H), 3,28 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 3,00 - 2,70 (m, 4H), 2,08 - 1,91 (m, 2H), 1,82 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,23 - 1,08 (m, 9H), 1,03 (s, 3H).

((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((6-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo. El compuesto de título **162** fue preparado de acuerdo al método presentado para la síntesis del compuesto **161** pero en cambio utilizando **162a**. MS (ESI) m/z 1099,2 [M+H] $^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,45 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 14,9, 8,2 Hz, 4H), 6,73 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 4,34 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,28 - 4,13 (m, 4H), 4,13 - 3,91 (m, 4H), 3,83 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 10,5 Hz, 7H), 3,14 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 2,75 (dd, J = 47,8, 9,1 Hz, 4H), 2,12 - 1,85 (m, 3H), 1,16 - 0,97 (m, 9H), 0,94 (s, 3H).



EJEMPLO 163

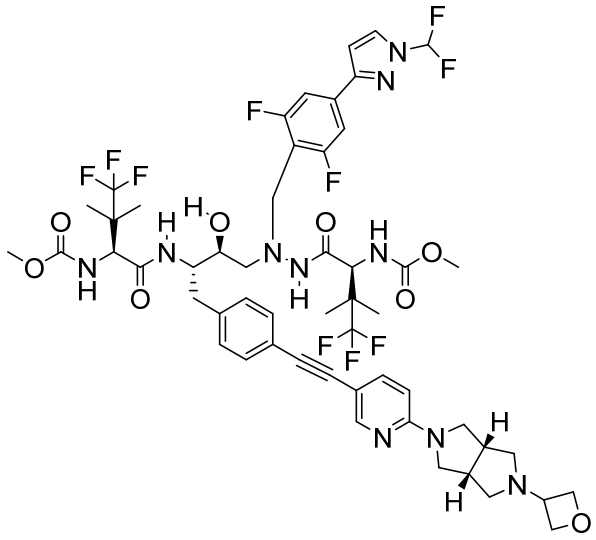
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(6-(oxetan-3-il)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (163). Intermediarios: **P4**, **A3,** y **S17.** MS (ESI) m/z 1141,7 [M+H] +. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,17 - 8,03 (m, 2H), 8,01 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 59,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,90 - 4,82 (m, 1H), 4,49 - 4,34 (m, 6H), 4,28 (s, 4H), 4,21 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 3,85 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,88 - 2,74 (m, 3H), 2,74 - 2,63 (m, 1H), 1,06 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



EJEMPLO 164

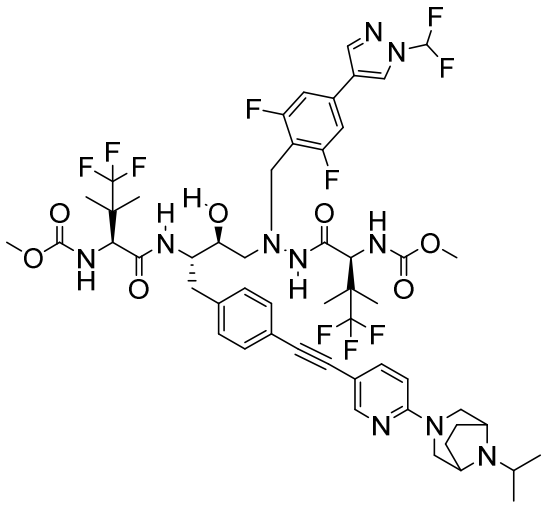
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-((3aR,6aS)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (164). Intermediarios: **P4**, **A3,** y **S18.** MS (ESI) m/z 1114,3 [M+H] +. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,19 - 8,05 (m, 2H), 8,01 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 59,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H),

7,24 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 3,85 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 3,65 (s, 1H), 3,58 (d, J = 10,7 Hz, 6H), 3,36 (d, J = 14,9 Hz, 2H), 2,84 (dd, J = 18,9, 9,2 Hz, 5H), 2,70 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 1,06 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



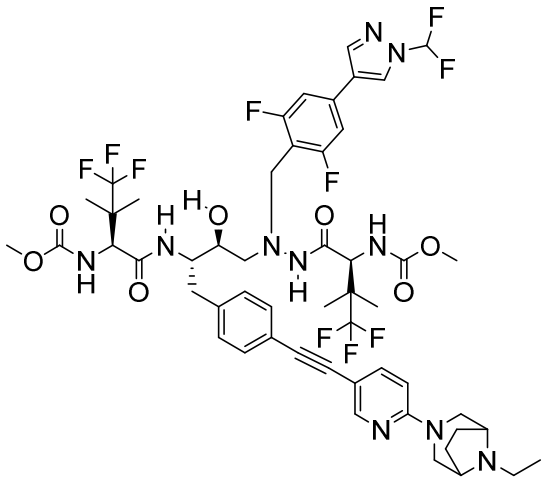
EJEMPLO 165

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-((3aR,6aS)-5-(oxetan-3-il) hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (165). Intermediarios: **P4**, **A3,** y **S19.** MS (ESI) m/z 1156,2 [M+H] +. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,09 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 8,01 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 59,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,81 - 6,67 (m, 2H), 4,63 (dd, J = 8,3, 5,1 Hz, 2H), 4,46 - 4,30 (m, 2H), 4,21 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 3,85 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 4,3 Hz, 6H), 3,59 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,87 - 2,62 (m, 4H), 1,06 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



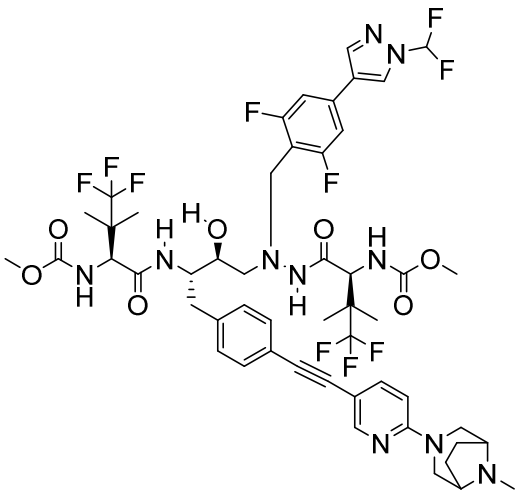
EJEMPLO 166

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-8-(4-((6-(8-isopropil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (166). Intermediarios: **P7**, **A3,** y **S22.** MS (ESI) m/z 1142,5 [M+H] +. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,44 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,07 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,06 - 8,02 (m, 1H), 7,67 - 7,50 (m, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 0H), 7,41 (s, 0H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 13,7, 8,3 Hz, 3H), 6,73 (dd, J = 18,5, 9,6 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 5,2 Hz, 3H), 4,30 - 4,15 (m, 3H), 4,13 - 3,94 (m, 3H), 3,84 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 10,5 Hz, 6H), 3,17 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 2,91 - 2,64 (m, 3H), 2,14 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 1,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,12 - 0,97 (m, 9H), 0,94 (s, 3H).



EJEMPLO 167

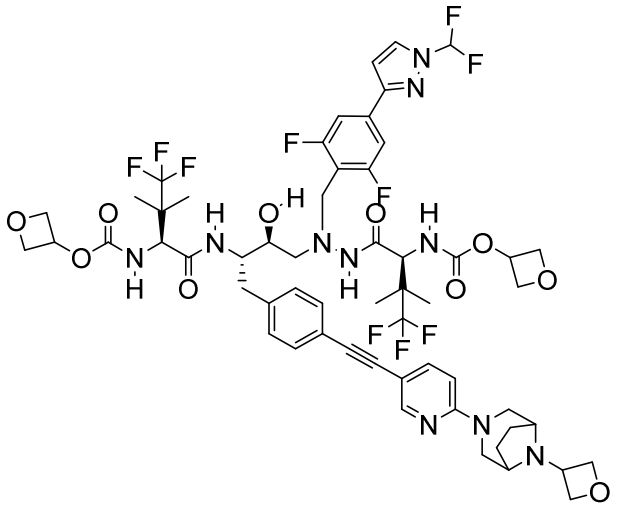
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-8-(4-((6-(8-etil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (167). Intermediarios: **P7**, **A3,** y **S21.** MS (ESI) m/z 1128,6 [M+H] +. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,44 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 21,7 Hz, 2H), 7,63 - 7,53 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 13,9, 8,2 Hz, 4H), 6,73 (dd, J = 18,8, 9,5 Hz, 2H), 4,42 - 4,30 (m, 1H), 4,30 - 4,18 (m, 3H), 4,13 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 4,02 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 3,84 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 10,5 Hz, 7H), 3,09 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,92 - 2,72 (m, 3H), 2,72 - 2,61 (m, 1H), 2,24 - 2,13 (m, 2H), 1,96 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,11 - 0,98 (m, 9H), 0,94 (s, 3H).



EJEMPLO 168

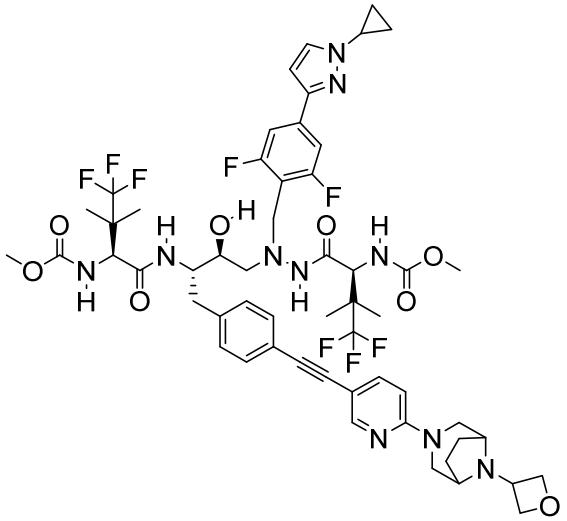
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-metil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (168). Intermediarios: **P7**, **A3,** y **S20.** MS (ESI) m/z 1113,4 [M+H] +. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,45 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,24 - 8,16 (m, 1H), 8,08 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 14,5, 8,2 Hz, 5H), 6,74 (dd, J = 15,5, 9,4 Hz, 2H), 4,34 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 17,7,

11,9 Hz, 3H), 4,02 (d, J = 13,4 Hz, 4H), 3,83 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 10,4 Hz, 7H), 3,16 (s, 1H), 3,06 - 2,96 (m, 0H), 2,85 - 2,58 (m, 6H), 2,31 - 2,13 (m, 2H), 2,05 - 1,89 (m, 2H), 1,13 - 0,96 (m, 9H), 0,94 (s, 3H).



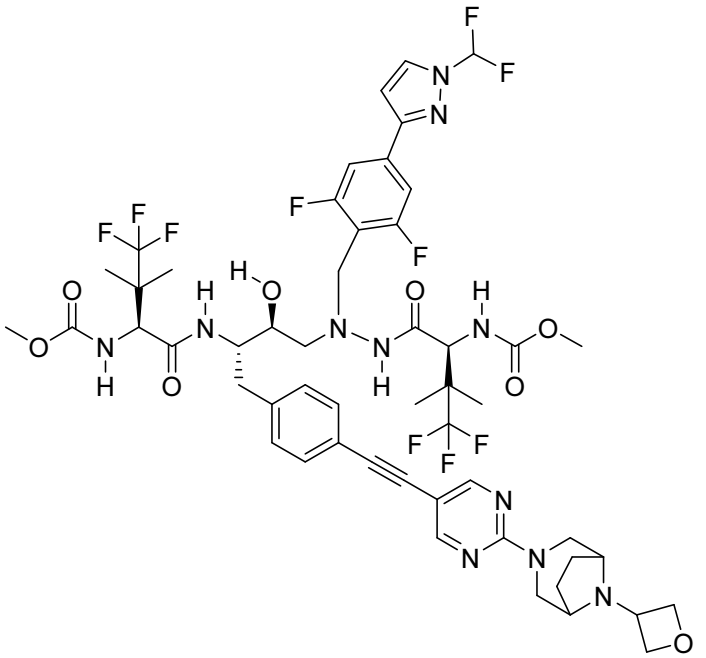
EJEMPLO 169

((2S)-1-(2-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-2-((2S,3S)-2-hidroxi-4-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)fenil)-3-((S)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-2-(((oxetan-3-iloxi)carbonil) amino)butanamido)butil)hidrazinil)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato oxetan-3-ilo (169). Intermediarios: **P4**, **A4,** y **S3.** MS (ESI) m/z 1239,3 [M+H] +. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 59,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,29 (dp, J = 17,2, 5,7 Hz, 2H), 4,76 - 4,73 (m, 4H), 4,67 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,56 (ddd, J = 10,3, 7,3, 5,4 Hz, 2H), 4,52 - 4,42 (m, 4H), 4,32 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,11 - 4,00 (m, 2H), 3,90 - 3,76 (m, 3H), 3,77 - 3,60 (m, 2H), 3,08 - 2,97 (m, 2H), 2,89 - 2,75 (m, 3H), 2,73 - 2,63 (m, 1H), 1,90 - 1,81 (m, 2H), 1,68 - 1,56 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).



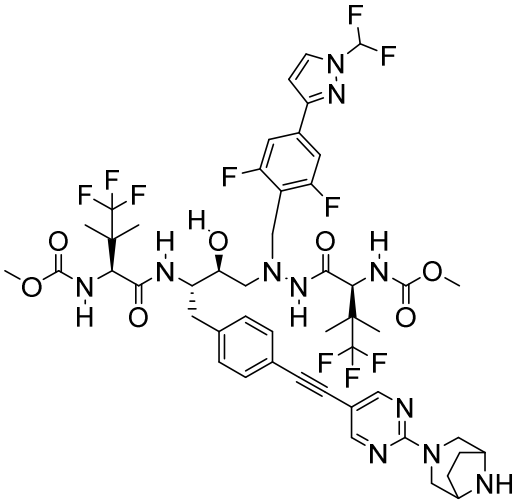
EJEMPLO 170

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (170). Intermediarios: **P13**, **A3,** y **S3.** MS (ESI) m/z 1146,0 [M+H] +. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,29 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,70 (td, J = 4,9, 4,4, 2,3 Hz, 2H), 7,39 - 7,27 (m, 4H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,96 (dd, J = 8,2, 7,0 Hz, 2H), 4,81 (dd, J = 8,3, 5,1 Hz, 2H), 4,46 - 4,41 (m, 1H), 4,39 - 4,33 (m, 1H), 4,31 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,19 - 4,07 (m, 4H), 3,93 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,76 - 3,70 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,40 - 3,34 (m, 2H), 2,95 - 2,70 (m, 4H), 2,30 - 2,18 (m, 2H), 2,12 - 2,01 (m, 2H), 1,22 - 1,04 (m, 13H), 1,02 (s, 3H).



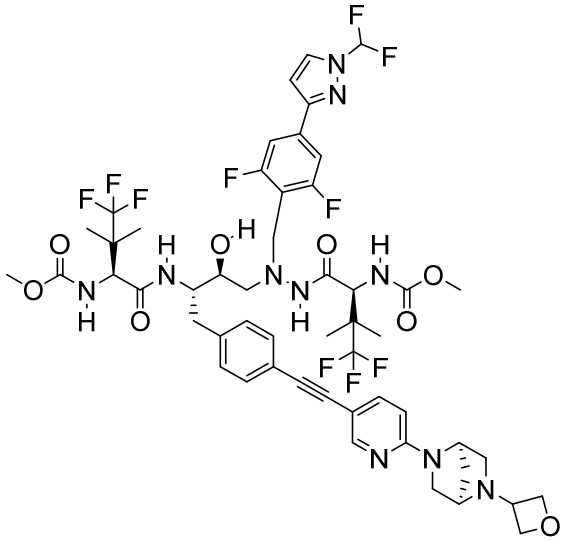
EJEMPLO 171

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((2-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo [3.2.1]octan-3-il)pirimidin-5-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (171). Intermediarios: **P4**, **A3,** y **S7.** MS (ESI) m/z 1156,4 [M+H] +. 1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,43 (s, 2H), 8,08 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 59,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,87 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,72 (dd, J = 8,2, 4,9 Hz, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,42 - 4,29 (m, 1H), 4,25 - 4,18 (m, 1H), 4,11 - 3,98 (m, 4H), 3,85 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,69 - 3,62 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,41 - 3,28 (m, 2H), 2,87 - 2,75 (m, 3H), 2,68 (dd, J = 12,6, 9,1 Hz, 1H), 2,18 - 2,06 (m, 2H), 1,95 - 1,83 (m, 2H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



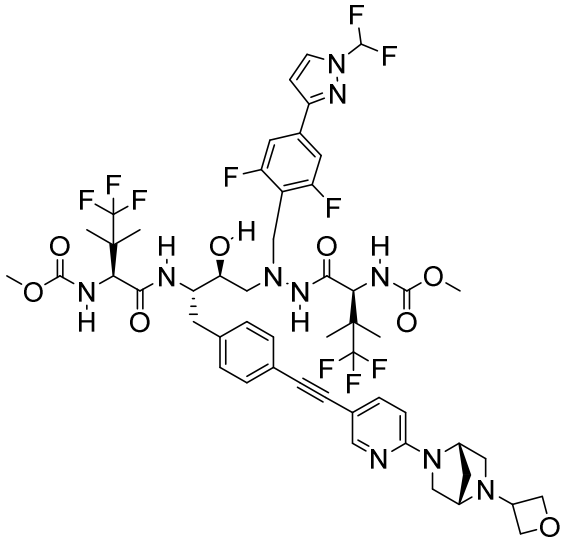
EJEMPLO 172

((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((2-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-5-il)etinil) bencil)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (172). Intermediarios: **P4**, **A3,** y **S36.** MS (ESI) m/z 1100,4 [M+H] +. 1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,41 (s, 2H), 8,08 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 59,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,66 - 4,57 (m, 2H), 4,35 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,26 - 4,17 (m, 1H), 4,12 - 3,96 (m, 5H), 3,85 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,69 - 3,62 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,25 (s, 1H), 2,87 - 2,61 (m, 4H), 2,05 - 1,96 (m, 2H), 1,90 - 1,82 (m, 2H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).



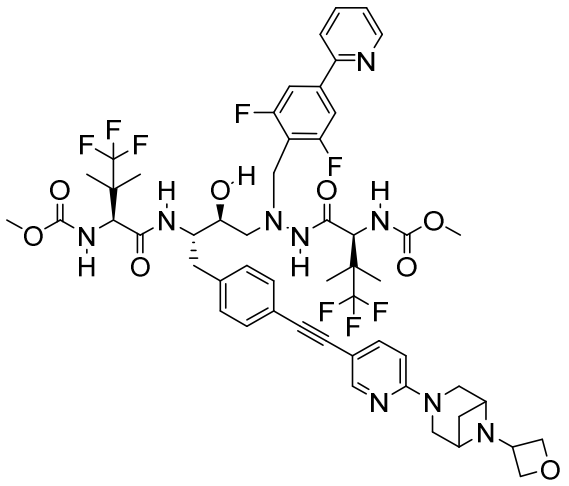
EJEMPLO 173

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (173). Intermediarios: **P4**, **A3,** y **S6.** MS (ESI) m/z 1141,5 [M+H] +. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,29 - 8,23 (m, 1H), 8,17 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 59,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 6,71 - 6,63 (m, 1H), 5,07 - 5,01 (m, 1H), 4,72 - 4,68 (m, 1H), 4,64 - 4,54 (m, 2H), 4,52 - 4,49 (m, 1H), 4,47 - 4,41 (m, 1H), 4,30 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,20 - 4,08 (m, 2H), 3,94 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,93 - 2,82 (m, 3H), 2,81 - 2,73 (m, 1H), 2,33 (s, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).



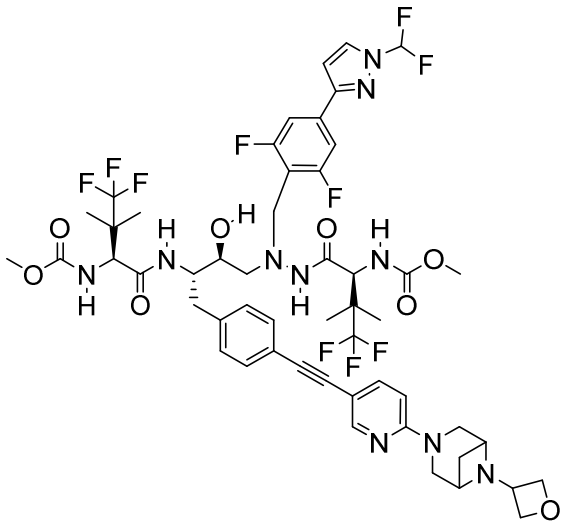
EJEMPLO 174

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-((1S,4S)-5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (174). Intermediarios: **P4**, **A3,** y **S30.** MS (ESI) m/z 1141,6 [M+H] +. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,25 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,53 (t, J = 59,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,71 - 6,61 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,99 - 4,93 (m, 1H), 4,70 (dd, J = 8,4, 4,5 Hz, 1H), 4,64 - 4,53 (m, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,44 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,18 - 4,10 (m, 2H), 3,94 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 11,9, 2,2 Hz, 1H), 3,76 - 3,70 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,94 - 2,73 (m, 4H), 2,33 (s, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).



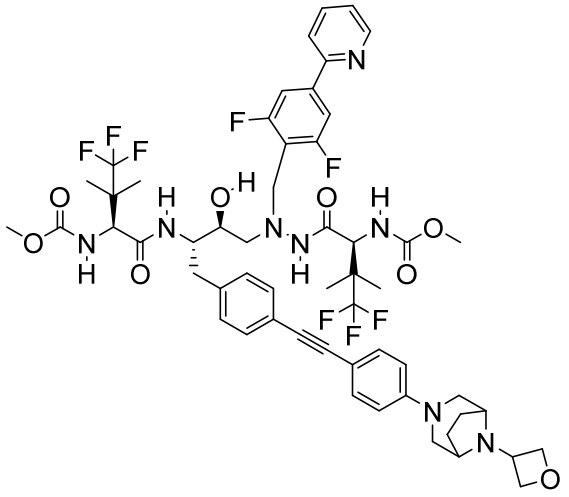
EJEMPLO 175

((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(piridin-2-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(6-(oxetan-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (175). Intermediarios: **P28**, **A3,** y **S4.** MS (ESI) m/z 1102,4 [M+H] +. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,66 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,03 - 7,88 (m, 2H), 7,74 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,46 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,97 (s, 3H), 4,62 (dd, J = 8,1, 4,1 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,34 - 4,26 (m, 1H), 4,26 - 4,07 (m, 4H), 3,98 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 3,79 - 3,71 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,99 - 2,85 (m, 3H), 2,84 - 2,74 (m, 1H), 2,11 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).



EJEMPLO 176

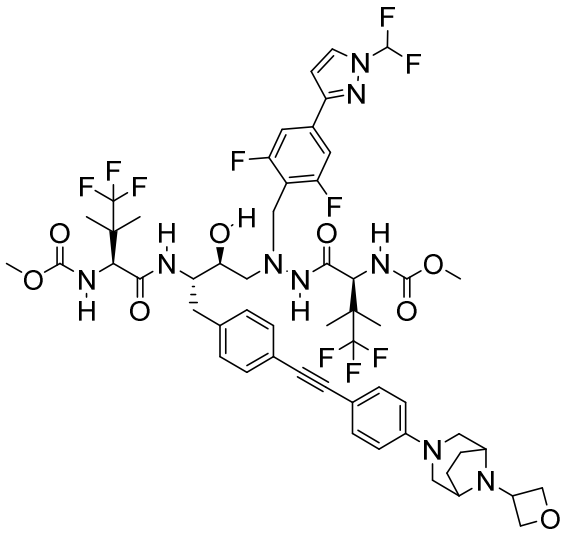
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(6-(oxetan-3-il)-3,6-diazabiciclo [3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (176). Intermediarios: **P4**, **A3,** y **S4.** MS (ESI) m/z 1141,8 [M+H] +. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,33 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 59,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,07 - 4,91 (m, 3H), 4,61 (dd, J = 8,2, 4,1 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,23 - 4,06 (m, 3H), 3,95 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,95 - 2,70 (m, 4H), 2,10 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).



EJEMPLO 177

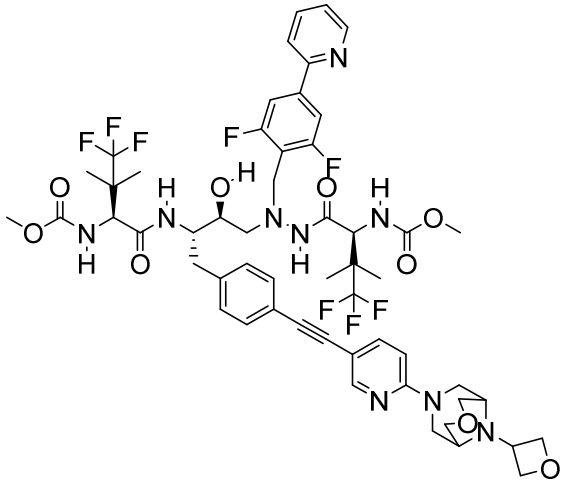
((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(piridin-2-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((4-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)etinil) bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (177). Intermediarios: **P28**, **A3,** y **S3.** MS (ESI) m/z 1115,9 [M+H] +. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,69 - 8,60 (m, 1H), 8,18 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,94 (q, J = 7,9 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 2H),

7,17 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,01 - 4,92 (m, 3H), 4,84 - 4,76 (m, 2H), 4,44 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,23 - 4,10 (m, 4H), 3,97 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 3,79 - 3,72 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,93 - 2,84 (m, 3H), 2,83 - 2,75 (m, 1H), 2,21 (q, J = 11,1, 10,5 Hz, 4H), 1,27 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, Metanol-d4) δ -77,39 , -77,73 , -77,85 , -114,65 .



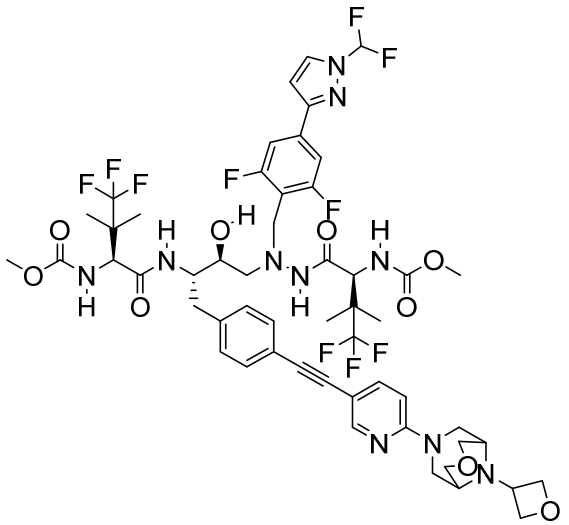
EJEMPLO 178

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((4-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (178). Intermediarios: **P4**, **A3,** y **S3.** MS (ESI) m/z 1154,4 [M+H] +. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,07 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,89 - 6,82 (m, 3H), 4,86 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 4,72 - 4,64 (m, 2H), 4,35 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,25 - 4,16 (m, 1H), 4,11 - 3,95 (m, 3H), 3,85 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,80 - 3,70 (m, 1H), 3,68 - 3,62 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,85 - 2,63 (m, 4H), 2,18 - 1,99 (m, 4H), 1,22 - 1,18 (m, 2H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, Metanol-d4) δ -77,40 , -77,49 , -77,73 , -96,96 (dd, J = 60,0, 18,7 Hz), -114,92 .



EJEMPLO 179

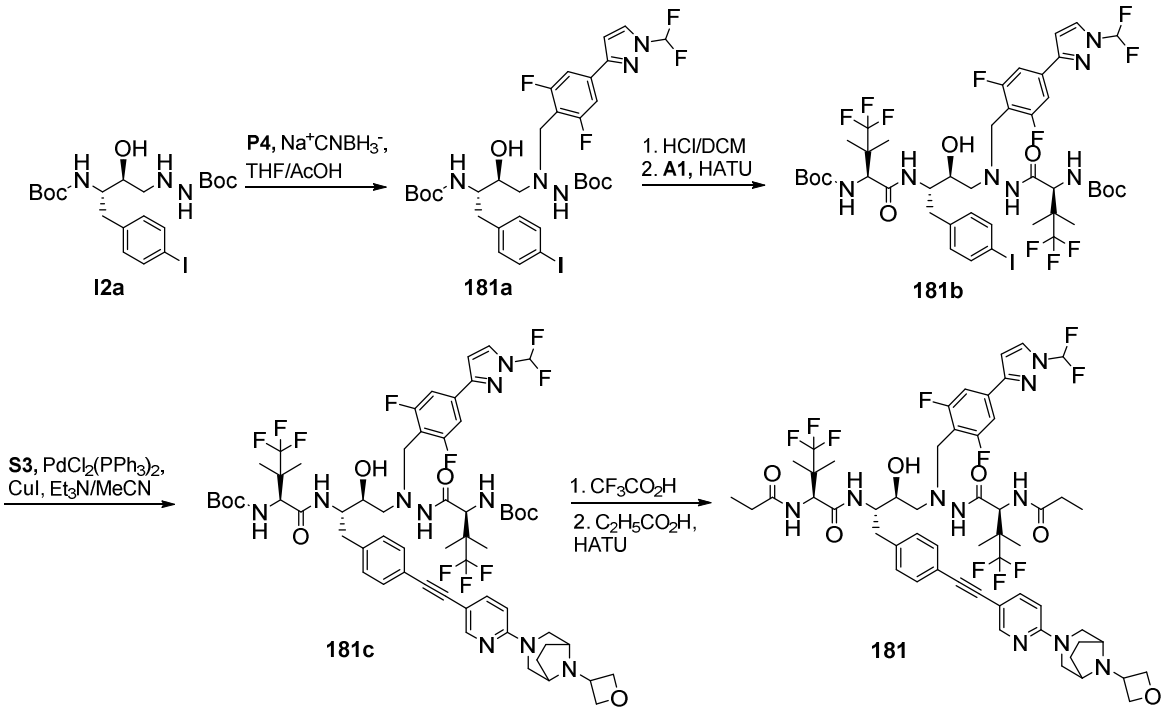
((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(piridin-2-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(9-(oxetan-3-il)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-7-il) piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (179). Intermediarios: **P28**, **A3,** y **S1.** MS (ESI) m/z 1133,1 [M+H] +. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,66 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,21 - 8,10 (m, 2H), 8,02 - 7,82 (m, 3H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,46 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,82 - 4,76 (m, 2H), 4,66 - 4,58 (m, 2H), 4,51 - 4,41 (m, 1H), 4,35 - 4,27 (m, 1H), 4,23 - 4,13 (m, 2H), 4,13 - 3,89 (m, 7H), 3,78 - 3,72 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,68 - 3,65 (m, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,18 - 3,08 (m, 2H), 3,00 - 2,84 (m, 3H), 2,84 - 2,74 (m, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, Metanol-d4) δ -77,37 , -77,71 , -77,99 , -114,58 .



EJEMPLO 180

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(9-(oxetan-3-il)-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-7-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (180). Intermediarios: **P4**, **A3,** y **S1.** MS (ESI) m/z 1171,8 [M+H] +. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,20 - 8,13 (m, 2H), 8,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 59,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,80 - 4,75 (m, 1H), 4,74 - 4,67 (m, 1H), 4,62 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,46 - 4,40 (m, 1H), 4,32 - 4,25 (m, 1H), 4,21 - 4,00 (m, 6H), 3,99 - 3,89 (m, 3H), 3,78 - 3,71 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,12 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 2,98 - 2,72 (m, 4H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, Metanol-d4) δ -77,38 , -77,71 , -77,85 , -96,97 (dd, J = 59,7, 19,1 Hz), -114,93 .

EJEMPLO 181



Síntesis de 2-((2S,3S)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-2-hidroxi-4-(4-yodofenil)butil)-2-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)hidrazina-1-carboxilato

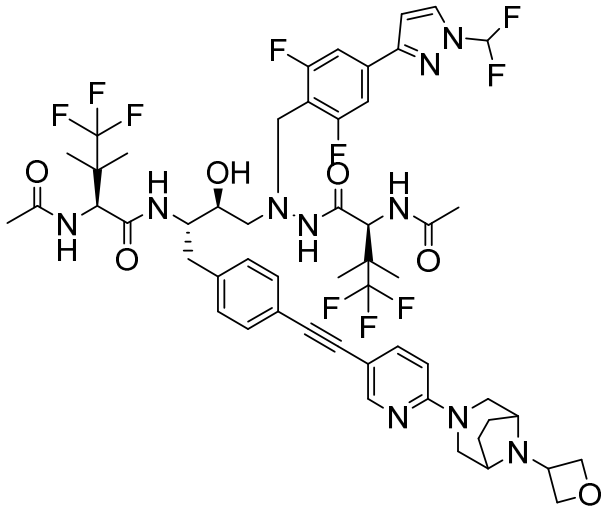
de tert-butilo (181a). El compuesto de título **181a** fue preparado de acuerdo al método presentado para la síntesis del compuesto **1a** pero en cambio utilizando **I2a** y **P4**. MS (ESI) m/z 764,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,09 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,53 (t, J = 59,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,35 (m, 2H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 26,8 Hz, 2H), 3,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,79 (tdd, J = 20,0, 11,2, 6,9 Hz, 2H), 1,37 (s, 8H), 1,31 (s, 7H). ^{19}F NMR (377 MHz, Metanol-d4) δ -96,90 (d, J = 59,8 Hz), -115,32

Síntesis de ((6S,11S,12S,15S)-9-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-17,17,17-trifluoro-11-hidroxi-12-(4-yodobencil)-2,2,16,16-tetrametil-4,7,14-trioxo-6-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-3-oxa-5,8,9,13-tetraazaheptadecan-15-il)carbamato de tert-butilo (181b). El compuesto de título **181b** fue preparado de acuerdo al método presentado para la síntesis del intermediario **I2** pero en cambio utilizando **181a** y **A1**. MS (ESI) m/z 1098,6 $[M+H]^+$.

Síntesis de ((6S,11S,12S,15S)-9-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-17,17,17-trifluoro-11-hidroxi-2,2,16,16-tetrametil-12-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-4,7,14-trioxo-6-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-3-oxa-5,8,9,13-tetraazaheptadecan-15-il)carbamato de tert-butilo (181c) El compuesto de título **181c** fue preparado de acuerdo al método presentado para la síntesis del compuesto **133** pero en cambio utilizando **181b** y **S3**. MS (ESI) m/z 1239,9 $[M+H]^+$.

(2S)-N-((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-2-((S)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-2-propionamidobutanoil)hidrazinil)-3-hidroxi-1-(4-((2-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-5-il)etinil)fenil)butan-2-il)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-2-propionamidobutanamida (181). A una solución de **181c** (355 mg, 0,29 mmol) in DCM (10 mL) se adicionó ácido trifluoroacético (2 mL), la mezcla fue agitada durante 18 h, la mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y el material crudo fue disuelto en DMF (3 mL) y HATU (35,28 mg, 0,16 mmol), N, N-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,74 mmol) fue adicionado seguido por ácido propiónico (0,01 ml, 0,16 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción fue purificada mediante HPLC hasta lograr **181**. MS (ESI) m/z 1152,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,20 (dd, J =

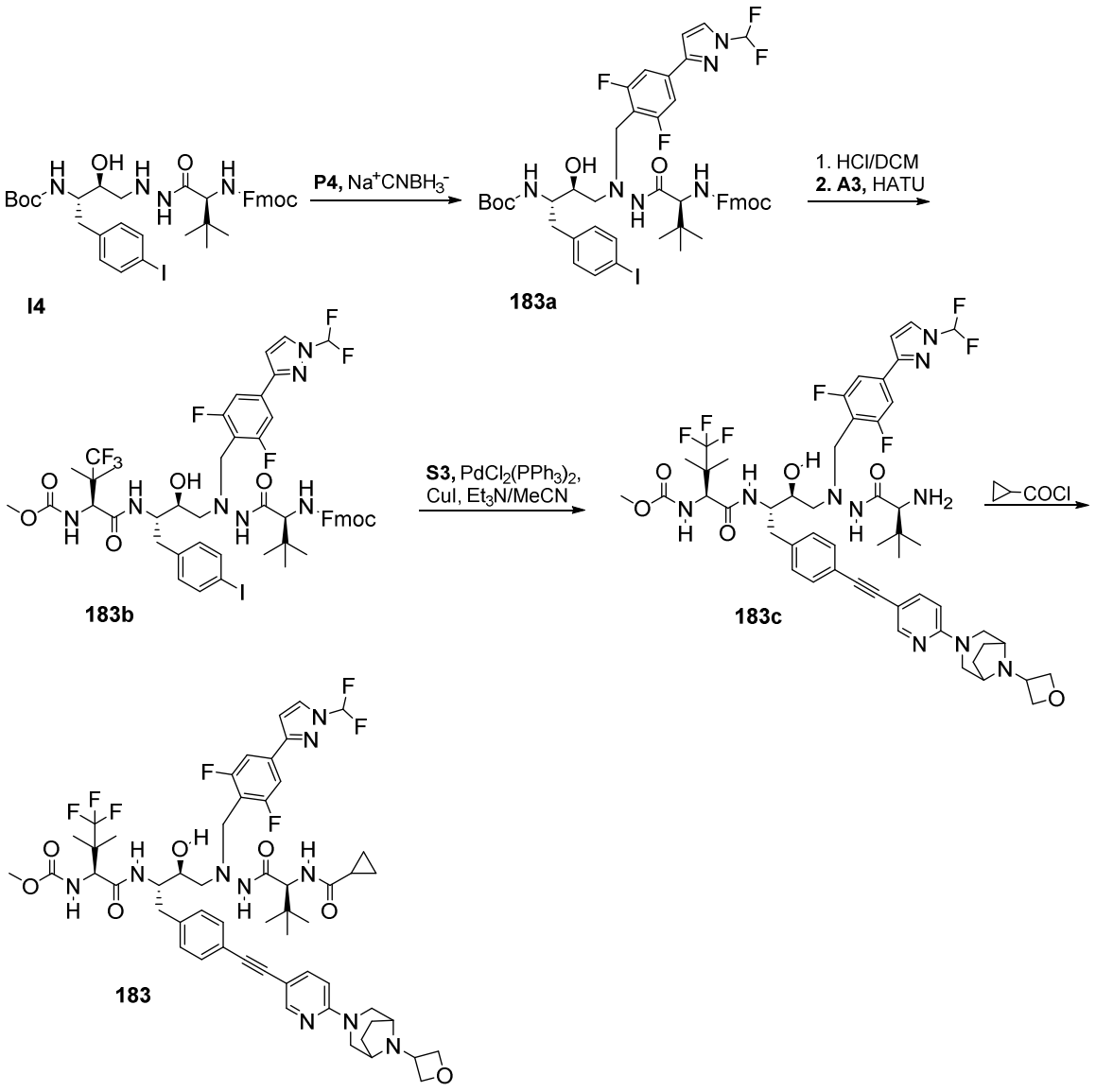
2,3, 0,7 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,74 - 7,37 (m, 4H), 7,37 - 7,23 (m, 2H), 7,23 - 7,12 (m, 2H), 6,95 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 9,1, 0,8 Hz, 1H), 4,83 - 4,71 (m, 3H), 4,66 (s, 1H), 4,59 (dd, J = 6,3, 5,4 Hz, 3H), 4,23 - 4,13 (m, 2H), 4,00 - 3,84 (m, 4H), 3,84 - 3,70 (m, 1H), 3,13 (dd, J = 12,0, 2,2 Hz, 3H), 2,95 - 2,71 (m, 4H), 2,21 (ttd, J = 7,5, 5,0, 2,3 Hz, 4H), 1,97 - 1,90 (m, 2H), 1,70 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 1,18 (d, J = 9,3 Hz, 7H), 1,16 - 1,00 (m, 13H).



EJEMPLO 182

(2S)-2-acetamido-N-((2S,3S)-4-(2-((S)-2-acetamido-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutanoil)-1-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil) hidrazinil)-3-hidroxi-1-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il) piridin-3-il)etinil)fenil)butan-2-il)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutanamida (182). El compuesto de título **182** fue preparado de acuerdo al método presentado para la síntesis del compuesto **181** pero en cambio utilizando Intermediarios: **P4**, **A1, S3** y ácido acético**.** MS (ESI) m/z 1123,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,18 (dd, J = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,72 - 7,35 (m, 4H), 7,35 - 7,24 (m, 2H), 7,20 - 7,11 (m, 2H), 6,94 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 9,0, 0,8 Hz, 1H), 4,76 (dd, J = 12,8, 6,4 Hz, 3H), 4,63 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 6,3, 5,4 Hz, 3H), 4,15 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 3,98 - 3,65 (m, 5H), 3,11 (dd, J = 12,0, 2,2 Hz, 3H), 2,98 - 2,67 (m, 4H), 2,13 (d, J = 10,3 Hz, 0H), 1,98 - 1,83 (m, 9H), 1,68 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 1,17 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,12 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,88 (d, J = 6,7 Hz, 0H).

EJEMPLO 183



Síntesis de (9H-fluoren-9-il)metil ((S)-1-(2-((2S,3S)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-2-hidroxi-4-(4-yodofenil)butil)-2-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)hidrazinil)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo (183a) El compuesto de título **183a** fue preparado de acuerdo al método presentado para la síntesis del compuesto **133a** pero en cambio utilizando **I4** y **P4**. MS (ESI) m/z 999,3 $[M+H]^+$.

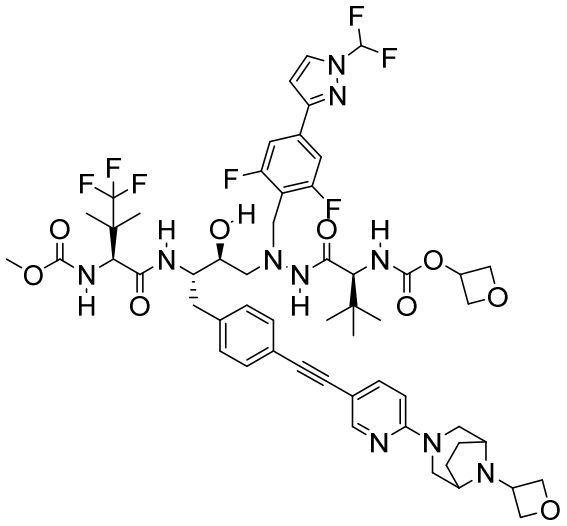
Síntesis de (9H-fluoren-9-il)metil ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-9-hidroxi-8-(4-yodobencil)-15,15-dimetil-3,6,13-

trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (183b). El compuesto de título **183b** fue preparado de acuerdo al método presentado para la síntesis del compuesto **133b** pero en cambio utilizando **4a** y **A3**. MS (ESI) m/z 1124,6 $[M+H]^+$.

Síntesis de ((2S)-1-(((2S,3S)-4-(2-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-1-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)hidrazinil)-3-hidroxi-1-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)fenil)butan-2-il)amino)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo (183c) El compuesto de título **183c** fue preparado de acuerdo al método presentado para la síntesis del compuesto **133** pero en cambio utilizando **183b** y **S3**. MS (ESI) m/z 1043,5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,29 (dd, J = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 8,14 - 8,07 (m, 2H), 7,75 - 7,65 (m, 1H), 7,53 (d, J = 59,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,25 - 7,18 (m, 2H), 6,94 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 9,0, 0,9 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,99 - 4,93 (m, 3H), 4,84 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 3H), 4,26 - 4,06 (m, 5H), 3,81 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,45 - 3,36 (m, 3H), 2,97 - 2,76 (m, 4H), 2,28 - 2,19 (m, 2H), 2,11 - 2,03 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

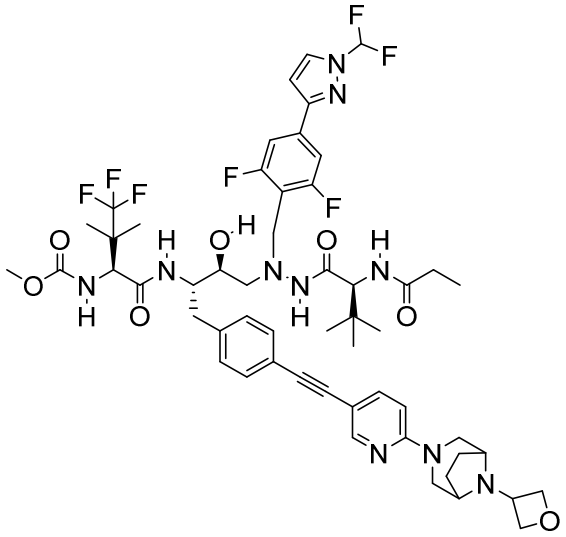
Síntesis de ((2S)-1-(((2S,3S)-4-(2-((S)-2-(ciclopropanecarboxamido)-3,3-dimetilbutanoil)-1-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil) hidrazinil)-3-hidroxi-1-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il) piridin-3-il)etinil)fenil)butan-2-il)amino)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo (183) A una solución de **183c** (45 mg, 0,33 mmol) in DCM (1 mL) se adicionó Et_3N (0,03 ml, 0,23 mmol) a 5 °C, cloruro de ciclopropancarbonilo (3,54 µl, 0,39 mmol) se adicionó y la mezcla fue agitada durante 10 min, luego de lo cual fue diluída con MeOH, concentrada bajo presión reducida y el residuo fue purificado mediante HPLC hasta lograr **183**. MS (ESI) m/z 1111,5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,35 - 8,26 (m, 1H), 8,18 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 59,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,03 - 4,94 (m, 2H), 4,84 - 4,77 (m, 3H), 4,44 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,41 - 4,31 (m, 1H), 4,21 - 4,06 (m, 5H), 3,96 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,81 - 3,72 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,39 (s, 1H), 2,91 (d, J = 7,7 Hz, 2H),

2,88 - 2,73 (m, 2H), 2,29 - 2,19 (m, 2H), 2,15 - 2,04 (m, 2H), 1,74 - 1,67 (m, 1H), 1,31 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 1,14 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,75 (dd, J = 8,2, 3,6 Hz, 2H).



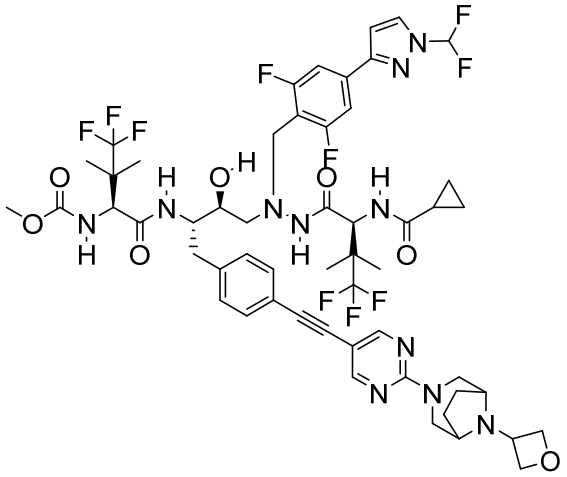
EJEMPLO 184

((2S)-1-(((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(((oxetan-3-iloxi)carbonil)amino)butanoil)hidrazinil)-3-hidroxi-1-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)fenil)butan-2-il)amino)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo. Intermediarios: **P4**, **A3, S3** y 4-nitrofenil oxetan-3-il carbonato. MS (ESI) m/z 1143,6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,25 - 8,19 (m, 1H), 8,09 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 7,44 (t, J = 59,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 3H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 6,85 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,87 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 4,76 - 4,68 (m, 2H), 4,51 (dt, J = 23,0, 6,4 Hz, 2H), 4,31 - 4,22 (m, 2H), 4,12 - 3,99 (m, 5H), 3,87 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,70 - 3,62 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,30 (s, 1H), 2,89 - 2,60 (m, 5H), 2,18 - 2,10 (m, 2H), 2,03 - 1,95 (m, 2H), 1,24 - 1,17 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,78 (s, 9H).



EJEMPLO 185

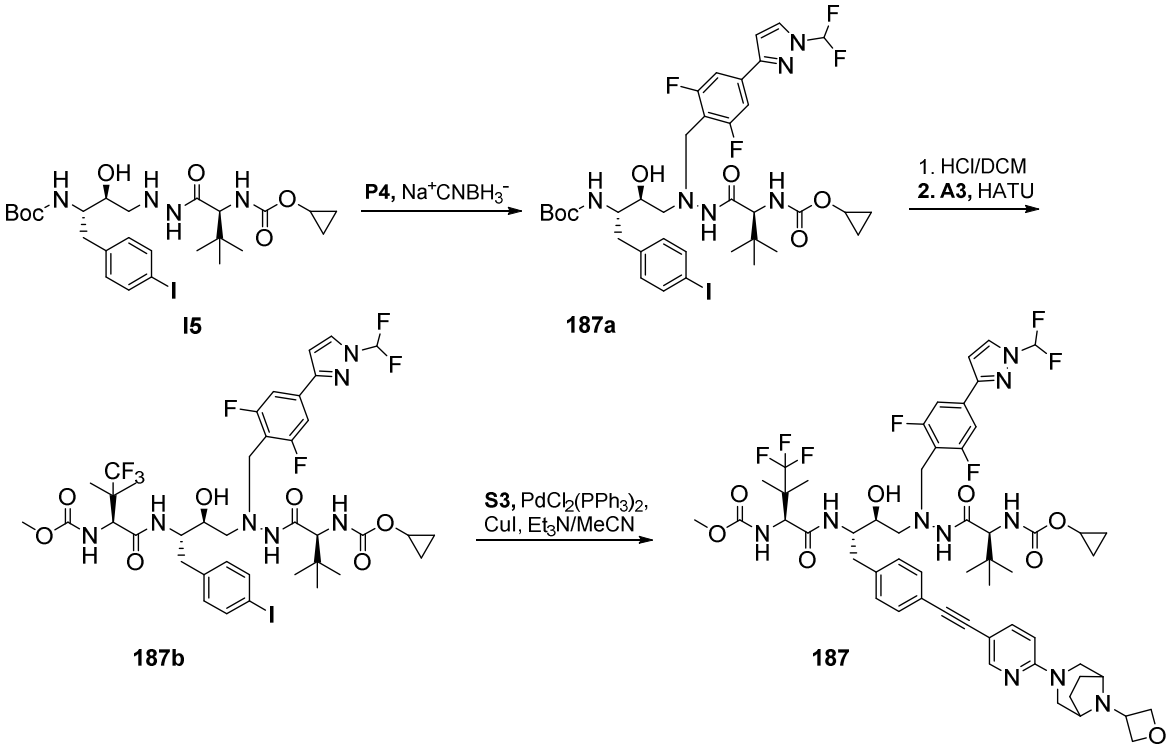
((2S)-1-(((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-2-((S)-3,3-dimetil-2-propionamidobutanoil)hidrazinil)-3-hidroxi-1-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)fenil)butan-2-il)amino)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo. Intermediarios: **P4**, **A3, S3** y cloruro de propionilo MS (ESI) m/z 1099,6 M+H] $^{+}$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,22 - 8,18 (m, 1H), 8,08 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 59,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,87 (dd, J = 8,1, 6,9 Hz, 2H), 4,73 - 4,69 (m, 2H), 4,36 - 4,31 (m, 1H), 4,30 - 4,19 (m, 3H), 4,09 - 4,02 (m, 4H), 4,01 - 3,96 (m, 1H), 3,86 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,68 - 3,62 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,31 - 3,24 (m, 2H), 2,84 - 2,64 (m, 3H), 2,18 - 2,07 (m, 2H), 2,03 - 1,94 (m, 2H), 1,04 (s, 3H), 1,03 - 0,97 (m, 6H), 0,77 (s, 9H).



EJEMPLO 186

((2S)-1-(((2S,3S)-4-(2-((S)-2-(ciclopropanecarboxamido)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutanoil)-1-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil) hidrazinil)-3-hidroxi-1-(4-((2-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il) pirimidin-5-il)etinil)fenil)butan-2-il)amino)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo (186). Intermediarios: **P4**, **A3,** **S7** y ácido ciclopropancarboxílico. MS (ESI) m/z 1167,0 M+H] $^{+}$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,52 (s, 2H), 8,22 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 59,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,82 - 4,77 (m, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,65 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,23 - 4,07 (m, 4H), 3,92 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,45 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 2,97 - 2,82 (m, 3H), 2,81 - 2,69 (m, 1H), 2,27 - 2,10 (m, 2H), 2,03 - 1,89 (m, 2H), 1,74 - 1,63 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,97 - 0,88 (m, 1H), 0,87 - 0,70 (m, 3H).

EJEMPLO 187



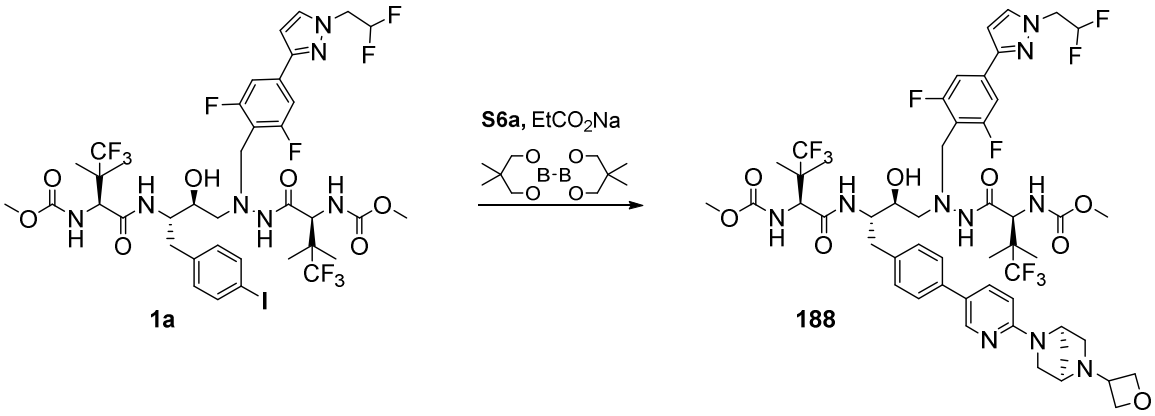
Síntesis de ((S)-1-(2-((2S,3S)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-2-hidroxi-4-(4-yodofenil)butil)-2-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil) hidrazinil)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de ciclopropilo (187a). El compuesto de título **187a** fue preparado de acuerdo al método presentado para la síntesis del compuesto **133a** pero en cambio utilizando **I5** y **P4**. MS (ESI) m/z 861,1[M+H] $^{+}$.

Síntesis de ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-9-hidroxi-8-(4-yodobencil)-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de ciclopropilo (187b). El compuesto de título **187b** fue preparado de acuerdo al método presentado para la síntesis del compuesto **133b** pero en cambio utilizando **5a**. MS (ESI) m/z 986,5 [M+H] $^{+}$.

Síntesis de ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo [3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de

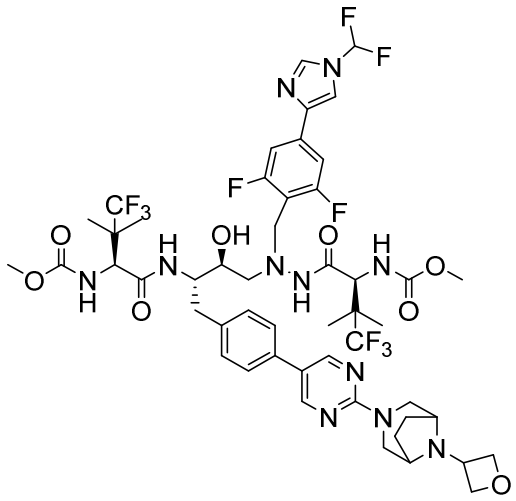
ciclopropilo(187). El compuesto de título **187** fue preparado de acuerdo al método presentado para la síntesis del compuesto **133** pero en cambio utilizando **187b** y **S3**. MS (ESI) m/z 1127,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,33 - 8,25 (m, 1H), 8,18 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,53 (d, J = 59,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 4,81 (dd, J = 8,2, 5,2 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 4,23 - 4,06 (m, 4H), 4,03 - 3,92 (m, 2H), 3,82 - 3,74 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,40 - 3,33 (m, 2H), 2,97 - 2,73 (m, 3H), 2,31 - 2,18 (m, 2H), 2,11 - 2,04 (m, 2H), 1,16 - 1,12 (m, 3H), 1,10 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,68 - 0,58 (m, 4H).

EJEMPLO 188



Síntesis de ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-(6-((1R,4R)-5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (188) Una suspension de **S6a** (59,8 Mg, 0,167 mmol), bis(neopentilglicoloato)diborón (38 mg, 0,168 mmol), propionato de potasio (44,5 Mg, 0,397 mmol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (2,8 Mg, 0,004 mmol) en 2-MeTF (1 mL) fue desgasificada con argón durante 15 min, luego calentada a 90 °C durante toda la noche. Se enfrió a temperatura ambiente, y entonces se adicionó fosfato de potasio 1M en H_2O (0,39 ml) y fue desgasificada durante 5 min. Se adicionó $Pd(tBu_2PPh)_2Cl_2$ (4,5 Mg, 0,007 mmol) y **1a** (100 mg, 0,1 Mmol) en 2-Me TF (1 mL) y fue desgasificado por 5 min adicionales. Se calentó a 65 °C. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura

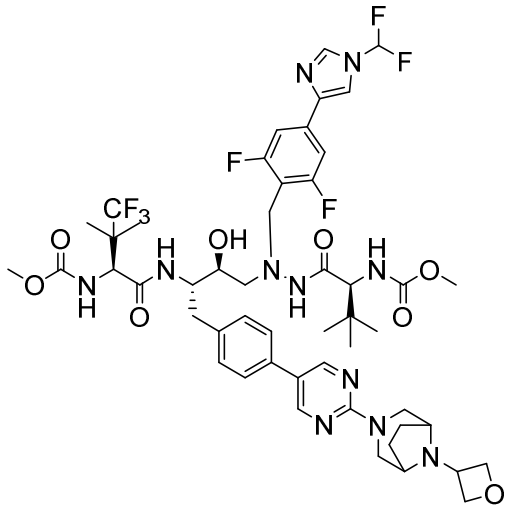
ambiente. Se diluyó con EtOAc y se lavó con brina. La capa orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo vacío, el residuo fue purificado mediante HPLC y el producto fue liofilizado hasta lograr **188**. MS (ESI) m/z 1131,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,19 (s, 1H), 8,10 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,32 - 5,96 (m, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,61 (dd, J = 8,2, 4,7 Hz, 1H), 4,58 - 4,49 (m, 3H), 4,45 (dd, J = 14,2, 4,8 Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,21 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 3,84 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,54 (s, 4H), 3,47 (s, 3H), 2,92 - 2,73 (m, 4H), 2,73 - 2,62 (m, 1H), 2,24 (s, 2H), 1,05 (d, J = 4,5 Hz, 7H), 1,01 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).



EJEMPLO 189

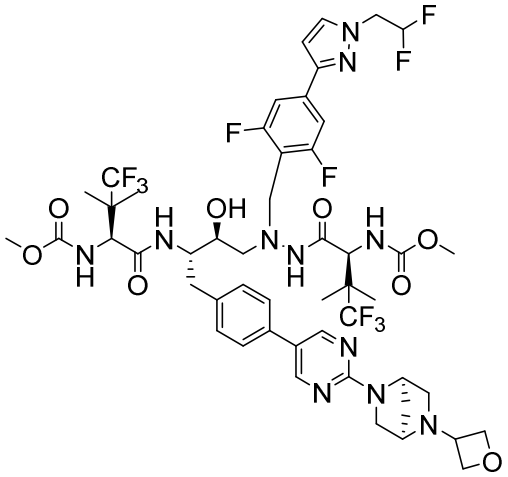
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-imidazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-(2-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo [3.2.1]octan-3-il)pirimidin-5-il)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (189). Intermediarios: **I2**, **P1** y **S7a.** MS (ESI) m/z 1132,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,65 (s, 2H), 8,19 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,59 (t, J = 60,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 9,9 Hz, 0H), 4,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,83 (dd, J = 8,3, 5,3 Hz, 2H), 4,47 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,39 - 4,23 (m, 1H), 4,13 (d, J = 13,3 Hz, 5H), 3,93 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,65 (s,

3H), 3,56 (s, 3H), 3,47 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 3,03 - 2,73 (m, 4H), 2,29 - 2,11 (m, 2H), 2,01 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 1,14 (d, J = 5,2 Hz, 6H), 1,10 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).



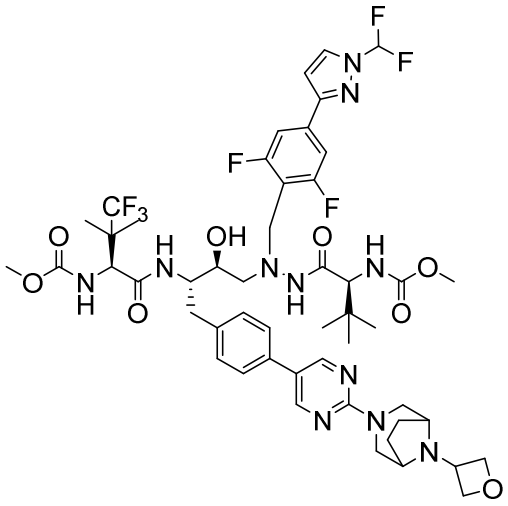
EJEMPLO 190

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-imidazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-(2-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-5-il)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (190). Intermediarios: **I3**, **P1** y **S7a.** MS (ESI) m/z 1079,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,56 (s, 2H), 8,20 - 8,03 (m, 2H), 7,92 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 59,9 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 9,9, 8,2 Hz, 4H), 7,22 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 10,0 Hz, 0H), 4,87 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,75 - 4,63 (m, 2H), 4,54 - 4,34 (m, 1H), 4,11 - 3,95 (m, 3H), 3,86 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,37 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,71 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 2,20 - 2,07 (m, 2H), 1,92 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 1,04 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,75 (s, 8H).



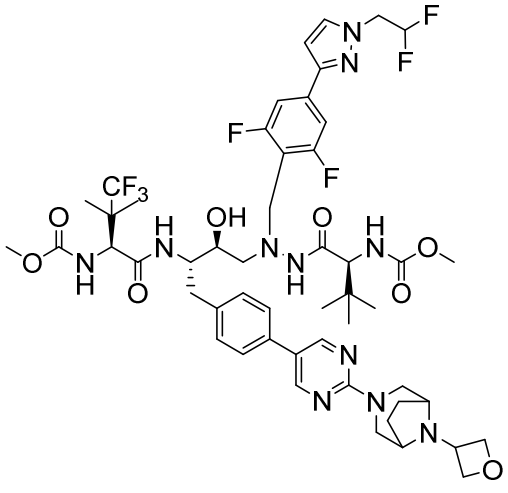
EJEMPLO 191

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-(2-((1R,4R)-5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-5-il)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo. (191) Intermediarios: **I2**, **P10** y **S6a.** MS (ESI) m/z 1132,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,64 (s, 2H), 8,14 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 0H), 7,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,55 (dt, J = 15,4, 7,4 Hz, 1H), 7,50 - 7,21 (m, 6H), 7,09 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,21 (tt, J = 55,3, 3,9 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 5,02 - 4,89 (m, 2H), 4,73 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,59 (td, J = 14,1, 13,7, 6,4 Hz, 3H), 4,52 (s, 1H), 4,46 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 3,99 - 3,87 (m, 2H), 3,87 - 3,69 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 2,97 - 2,84 (m, 3H), 2,84 - 2,73 (m, 1H), 2,34 (s, 2H), 1,44 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 1,29 (s, 2H), 1,26 (s, 2H), 1,14 (d, J = 4,9 Hz, 6H), 1,10 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).



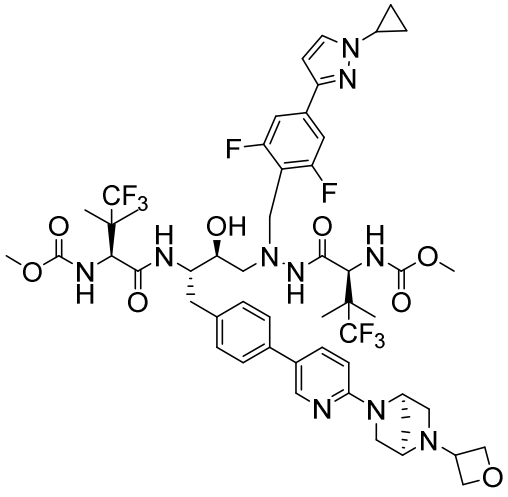
EJEMPLO 192

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-(2-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il) pirimidin-5-il)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (192). Intermediarios: **I3**, **P4** y **S7a.** MS (ESI) m/z 1078,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,65 (s, 3H), 8,14 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 7,52 (t, J = 59,8 Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 12,4, 8,0 Hz, 6H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 6,92 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 4,46 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 4,13 (d, J = 13,6 Hz, 7H), 3,97 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,62 (s, 5H), 3,56 (s, 4H), 3,46 (d, J = 14,3 Hz, 4H), 2,92 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 2,81 (d, J = 10,7 Hz, 3H), 2,21 (d, J = 11,4 Hz, 3H), 2,01 (d, J = 9,0 Hz, 3H), 1,27 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 1,13 (s, 6H), 1,10 (s, 5H), 0,84 (s, 14H).



EJEMPLO 193

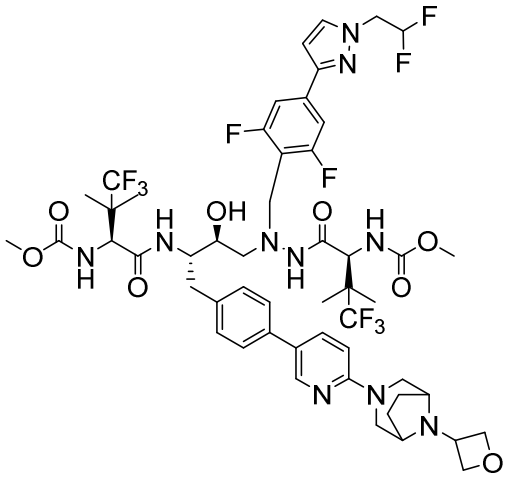
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-(2-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il) pirimidin-5-il)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (193). Intermediarios: **I3**, **P10** y **S7a.** MS (ESI) m/z 1092,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,65 (s, 2H), 8,14 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 17,0, 8,2 Hz, 4H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,21 (tt, J = 55,4, 3,9 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,59 (td, J = 14,3, 4,0 Hz, 2H), 4,49 - 4,41 (m, 1H), 4,12 (d, J = 20,4 Hz, 4H), 3,96 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,47 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,80 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 2,26 - 2,10 (m, 2H), 2,01 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 1,13 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,85 (s, 9H).



EJEMPLO 194

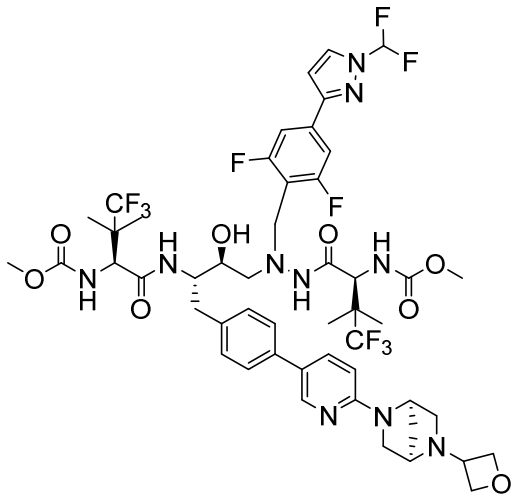
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-(6-((1R,4R)-5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabiciclo [2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (194) Intermediarios: **I2**, **P13** y **S6a.** MS (ESI) m/z 1092,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,23 (dd, J = 14,4, 8,2 Hz, 4H), 6,76 (d, J = 9,4 Hz,

2H), 6,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,61 - 4,53 (m, 1H), 4,52 - 4,46 (m, 1H), 4,45 - 4,27 (m, 2H), 4,21 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 3,83 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,66 - 3,56 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,82 (d, J = 7,2 Hz, 0H), 2,70 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,22 (s, 2H), 1,05 (d, J = 5,1 Hz, 8H), 0,98 (d, J = 16,3 Hz, 3H), 0,92 (s, 2H).



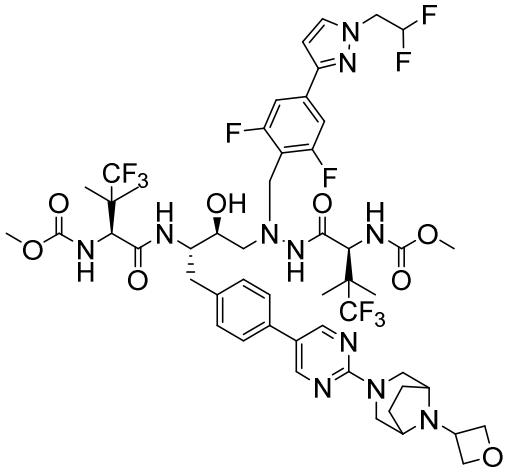
EJEMPLO 195

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-(6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo [3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (195). Intermediarios: **I2**, **P10** y **S3c.** MS (ESI) m/z 1146,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,29 (s, 1H), 8,07 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,12 (tt, J = 55,3, 3,9 Hz, 1H), 4,86 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,74 - 4,66 (m, 2H), 4,51 (td, J = 14,3, 3,9 Hz, 2H), 4,45 - 4,33 (m, 2H), 4,26 - 4,09 (m, 3H), 4,03 (d, J = 8,7 Hz, 4H), 3,84 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,29 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 2,91 - 2,73 (m, 2H), 2,70 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,14 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,01 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 1,05 (d, J = 3,7 Hz, 6H), 1,01 (s, 3H), 0,92 (s, 2H).



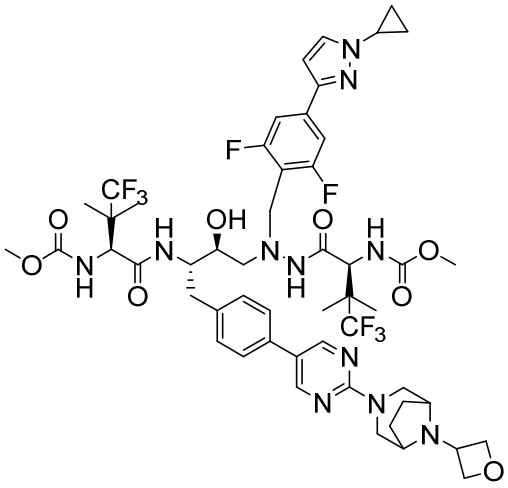
EJEMPLO 196

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-(6-((1R,4R)-5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (196). Intermediarios: **I2**, **P4** y **S6a.** MS (ESI) m/z 1117,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,20 (s, 1H), 8,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 59,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 11,9, 8,1 Hz, 3H), 7,21 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 5,01 - 4,89 (m, 1H), 4,59 (dd, J = 8,3, 4,8 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 8,0, 5,0 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 19,9, 10,1 Hz, 3H), 4,20 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 3,85 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,81 - 3,61 (m, 2H), 3,56 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 3,53 - 3,43 (m, 2H), 2,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 2,75 - 2,61 (m, 1H), 2,22 (s, 2H), 1,05 (s, 6H), 1,01 (s, 3H), 0,92 (s,3H).



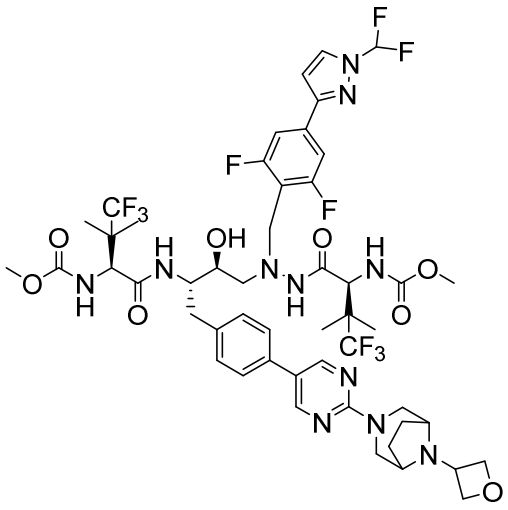
EJEMPLO 197

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-(2-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo [3.2.1]octan-3-il)pirimidin-5-il)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (197). Intermediarios: **I2**, **P10** y **S7a.** MS (ESI) m/z 1146,4 [M+H] ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,65 (s, 2H), 8,15 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,21 (tt, J = 55,3, 4,0 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,84 – 4,73 (m, 4H), 4,60 (td, J = 14,3, 3,9 Hz, 2H), 4,49 – 4,42 (m, 1H), 4,33 – 4,26 (m, 1H), 4,21 – 4,08 (m, 4H), 3,94 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,81 – 3,71 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,47 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 2,99 – 2,74 (m, 4H), 2,28 – 2,12 (m, 2H), 2,05 – 1,91 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,02 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, Metanol-d4) δ -77,37 , -77,69 , -77,80 , -115,42 , -125,27 (dt, J = 55,2, 14,3 Hz).



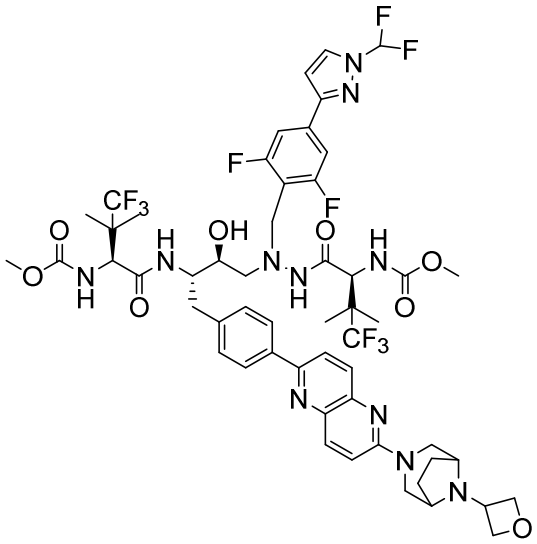
EJEMPLO 198

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-(2-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-5-il)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (198). Intermediarios: **I2**, **P13** y **S7a.** MS (ESI) m/z 1122,5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,56 (s, 2H), 8,07 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,28 - 7,16 (m, 4H), 7,03 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,87 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,76 - 4,70 (m, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,37 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,12 - 3,99 (m, 4H), 3,84 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,60 (tt, J = 7,3, 3,9 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,38 (d, J = 14,3 Hz, 2H), 2,89 - 2,62 (m, 4H), 2,18 - 2,06 (m, 2H), 1,96 - 1,85 (m, 2H), 1,12 - 0,93 (m, 13H), 0,93 (s, 3H).



EJEMPLO 199

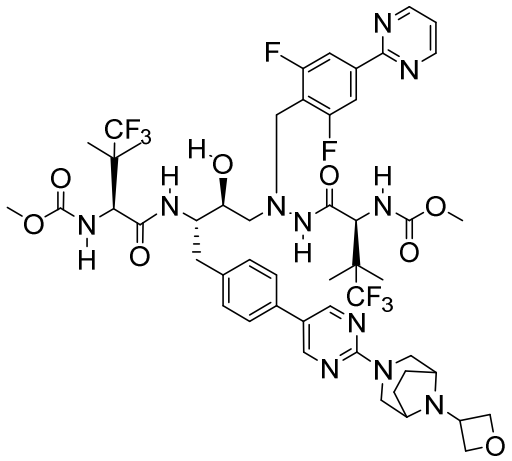
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-(2-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-5-il)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (199). Intermediarios: **I2**, **P4** y **S7a.** MS (ESI) m/z 1132,9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,56 (s, 2H), 8,08 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 59,9, 59,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,87 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,72 (dd, J = 8,3, 5,0 Hz, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,37 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,12 - 3,96 (m, 4H), 3,85 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,37 (d, J = 14,3 Hz, 2H), 2,87 - 2,75 (m, 3H), 2,75 - 2,66 (m, 1H), 1,92 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 1,05 (s, 6H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



EJEMPLO 200

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-(6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo [3.2.1]octan-3-il)-1,5-naftiridin-2-il)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (200). Intermediarios: **I2**, **P4** y **S31b.** MS (ESI) m/z 1182,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,22 - 8,04 (m, 3H), 8,01 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 59,7 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,89 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,74 (dd, J = 8,2, 5,1

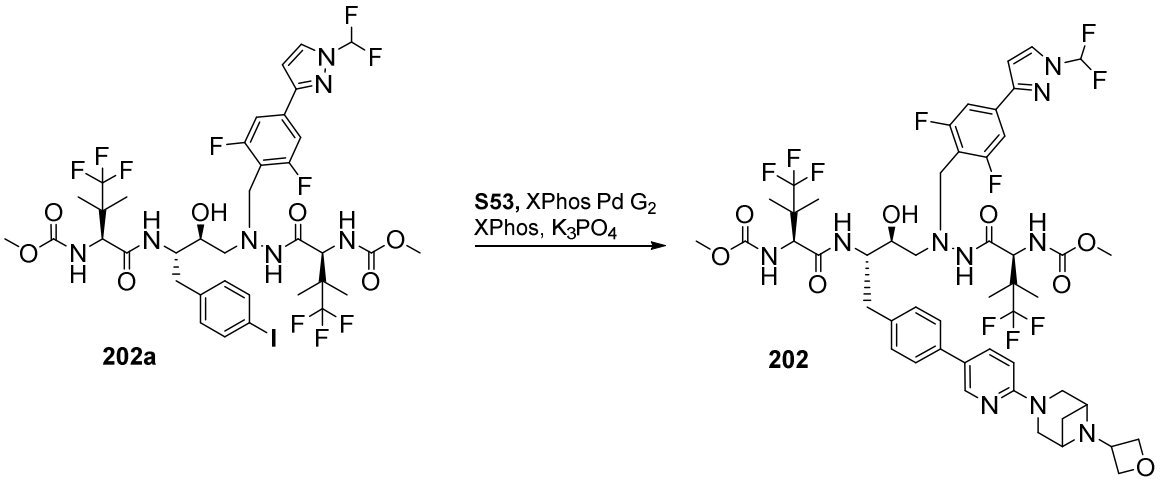
Hz, 2H), 4,53 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 4,37 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,16 - 4,01 (m, 4H), 3,86 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,44 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 3,41 - 3,33 (m, 3H), 2,95 - 2,63 (m, 5H), 2,22 - 2,10 (m, 2H), 2,11 - 1,96 (m, 2H), 1,25 - 1,16 (m, 1H), 1,05 (s, 6H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



EJEMPLO 201

((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(pirimidin-2-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-(2-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il) pirimidin-5-il)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (201). Intermediarios: **I2**, **P16** y **S7a.** MS (ESI) m/z 1094,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,86 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,14 (d, J = 9,4 Hz, 0H), 7,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 10,0 Hz, 0H), 6,83 (d, J = 9,9 Hz, 0H), 4,96 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,83 (s, 8H), 4,53 - 4,41 (m, 0H), 4,37 - 4,25 (m, 1H), 4,23 - 4,07 (m, 2H), 3,98 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,78 (s, 0H), 3,65 (s, 2H), 3,56 (s, 1H), 3,52 - 3,39 (m, 1H), 3,00 - 2,75 (m, 2H), 2,26 - 2,14 (m, 1H), 2,02 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 1,12 (d, J = 13,2 Hz, 5H), 1,02 (s, 1H).

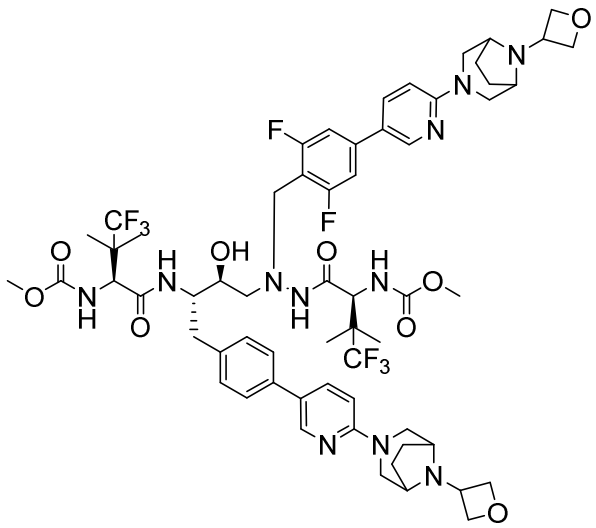
EJEMPLO 202



((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-8-(4-yodobencil)-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (202a). El compuesto de título **202a** fue preparado de acuerdo al método presentado para la síntesis del compuesto **1a** pero en cambio utilizando **P4**. MS (ESI) m/z 1014,4 $[M+H]^+$.

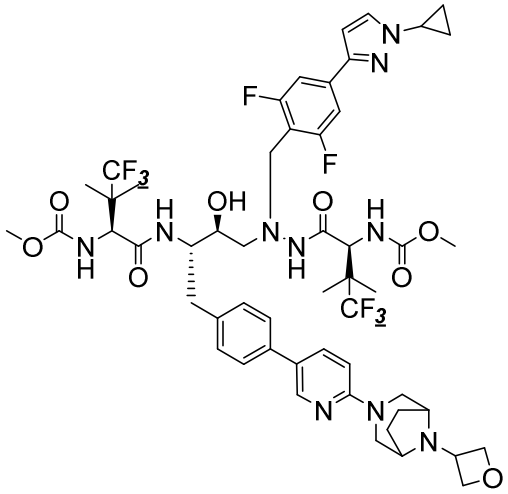
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-(6-(6-(oxetan-3-il)-3,6-diazabiciclo [3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (202) En un vial de 20 mL, una solución de **202a** (50 mg, 0,05 mmol), **S53** (38,1 Mg, 0,08 mmol), XFos Pd G2 (16,4 Mg, 0,01 mmol), 2-(Diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenil (5,6 Mg, 0,01 mmol) y fosfato de potasio tribásico (106 mg, 0,5 Mmol) en dioxano (3 mL) y wator (1 mL) fue desgasificada durante 10 min con argón. La mezcla fue calentada a 100 °C durante 1 h.La reacción fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con MeOH, filtrada a través de Celita, y el filtrado fue concentrado bajo vacío. El residuo fue purificado mediante HPLC y el producto fue liofilizado hasta lograr **202** MS (ESI) m/z 1117,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,31 (s, 1H), 8,11 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 59,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,1, 3,9 Hz, 4H), 7,22 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,90 - 6,80

(m, 2H), 6,78 (d, J = 9,8 Hz, 0H), 4,88 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,52 (dd, J = 8,1, 4,3 Hz, 4H), 4,38 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 12,5 Hz, 4H), 3,87 (t, J = 14,4 Hz, 3H), 3,68 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 2,94 - 2,76 (m, 3H), 2,76 - 2,64 (m, 1H), 2,03 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 1,05 (s, 6H), 1,01 (s, 3H), 0,91 (s, 3H).



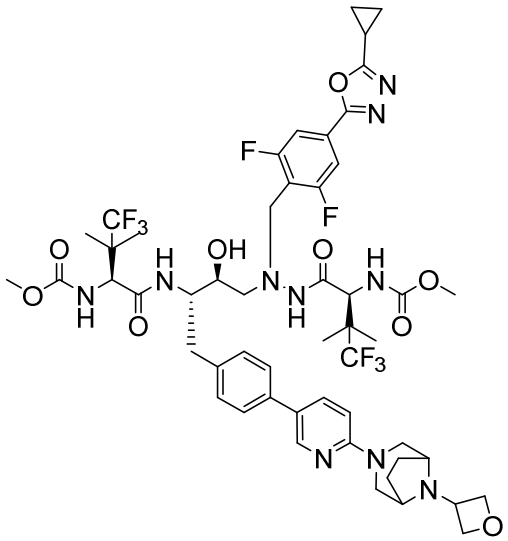
EJEMPLO 203

((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-(6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (203). Intermediarios: **I2**, **P22** y **S60.** MS (ESI) m/z 1259,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,47 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,99 (dd, J = 19,7, 9,0 Hz, 2H), 4,95 (dd, J = 7,5, 2,8 Hz, 4H), 4,85 - 4,72 (m, 5H), 4,61 - 4,24 (m, 7H), 4,16 (s, 6H), 3,73 - 3,44 (m, 6H), 3,44 - 3,34 (m, 3H), 2,99 - 2,73 (m, 2H), 2,35 - 2,21 (m, 3H), 1,29 (s, 18H), 1,19 - 0,96 (m, 10H).



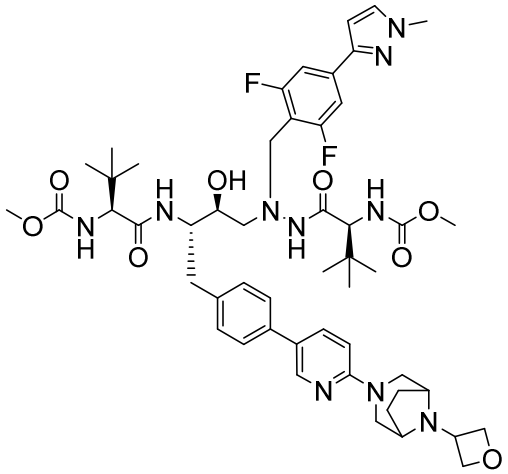
EJEMPLO 204

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-(6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (204). Intermediarios: **I2**, **P13** y **S60.** MS (ESI) m/z 1121,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,37 (s, 1H), 8,19 (s, 0H), 7,69 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,53 - 7,22 (m, 7H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 59,0 Hz, 0H), 4,38 - 4,24 (m, 4H), 4,24 - 3,93 (m, 6H), 3,64 (d, J = 6,0 Hz, 5H), 3,56 - 3,39 (m, 6H), 2,09 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 1,42 - 0,62 (m, 16H).



EJEMPLO 205

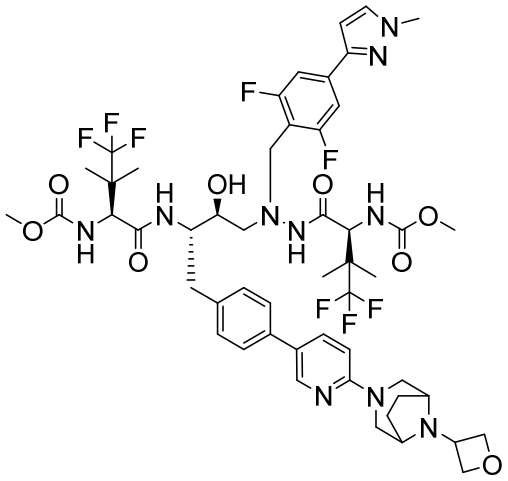
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-(6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo [3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (205). Intermediarios: **I3**, **P40** y **S60.** MS (ESI) m/z 1123,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,39 – 8,33 (m, 1H), 8,10 (dd, *J* = 19,9, 9,2 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 7,45 (d, *J* = 7,9 Hz, 3H), 7,32 (d, *J* = 7,9 Hz, 3H), 7,13 (dd, *J* = 21,7, 9,5 Hz, 2H), 4,99 – 4,83 (m, 4H), 4,61 – 4,50 (m, 2H), 4,50 – 4,43 (m, 1H), 4,35 – 4,24 (m, 5H), 4,18 (d, *J* = 11,8 Hz, 5H), 3,78 (s, 1H), 3,67 (s, 4H), 3,59 (d, *J* = 13,0 Hz, 7H), 3,01 – 2,76 (m, 5H), 2,35 – 2,23 (m, 4H), 2,14 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,32 – 1,10 (m, 19H), 1,10 – 0,95 (m, 5H).



EJEMPLO 206

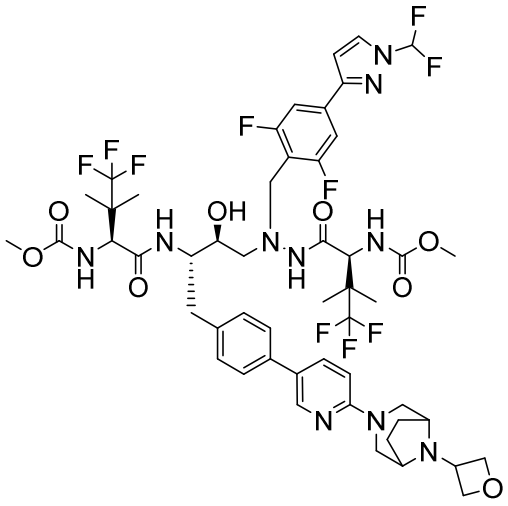
((5S,8S,9S,14S)-5-(tert-butil)-11-(2,6-difluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-(6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il) piridin-3-il)bencil)-3,6,13-trioxo-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il) carbamato de metilo (206). Intermediarios: **I1**, **P41** y **S60.** MS (ESI) m/z 987,6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,36 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,36 – 7,28 (m, 4H), 7,07 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,95 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,83 (dd, *J* = 8,0, 5,1 Hz, 2H), 4,53 (dq, *J* = 12,1, 6,2, 5,7 Hz, 1H), 4,28 (dd, *J* = 14,1, 2,4 Hz, 2H), 4,19 – 4,06 (m, 4H), 4,00 – 3,89 (m, 5H), 3,75 (s, 2H), 3,60 (d, *J* = 16,6 Hz, 6H), 3,49 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 2,95 (td, *J* = 12,3, 11,7,

7,2 Hz, 2H), 2,87 – 2,79 (m, 2H), 2,29 – 2,21 (m, 2H), 2,20 – 2,08 (m, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,82 (s, 9H).



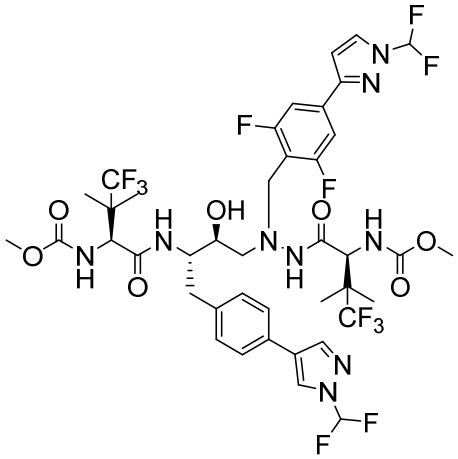
EJEMPLO 207

((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-(6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (207). Intermediarios: **I2**, **P41** y **S60.** MS (ESI) m/z 1095,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,36 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,33 (dd, *J* = 8,2, 5,3 Hz, 4H), 7,12 (dd, *J* = 19,4, 9,5 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,95 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,85 (dd, *J* = *8,1*, 5,1 Hz, 2H), 4,58 – 4,44 (m, 2H), 4,35 – 4,23 (m, 3H), 4,22 – 4,09 (m, 4H), 3,93 (s, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,60 – 3,52 (m, 4H), 3,01 – 2,89 (m, 2H), 2,88 – 2,74 (m, 2H), 2,30 – 2,23 (m, 2H), 2,14 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,18 – 1,08 (m, 8H), 1,02 (s, 3H).



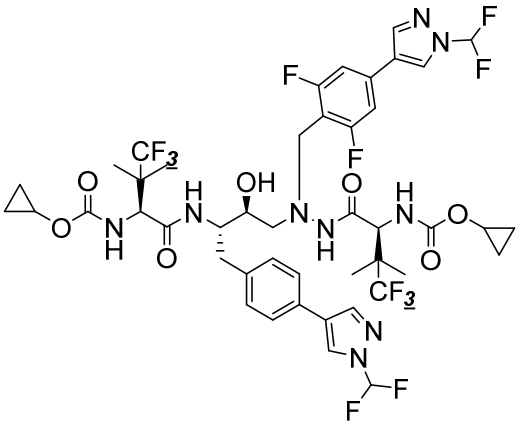
EJEMPLO 208

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-(6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo [3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (208). Intermediarios: **I2**, **P4** y **S60.** MS (ESI) m/z 1131,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,36 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,16 – 8,02 (m, 2H), 7,44 (h, *J* = 4,1, 3,5 Hz, 3H), 7,40 – 7,29 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,95 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,58 – 4,43 (m, 2H), 4,34 – 4,23 (m, 3H), 4,21 – 4,11 (m, 3H), 4,00 – 3,91 (m, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,67 – 3,52 (m, 6H), 3,01 – 2,86 (m, 3H), 2,80 (dd, *J* = 12,6, 9,1 Hz, 1H), 2,31 – 2,23 (m, 2H), 2,22 – 2,08 (m, 2H), 1,13 (d, *J* = 14,1 Hz, 7H), 1,03 (s, 2H).



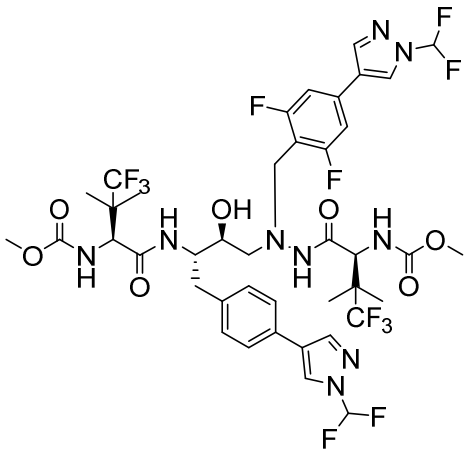
EJEMPLO 209

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-8-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (209). Intermediarios: **I2**, **P4** y1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole**.** MS (ESI) m/z 1004,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,32 (s, 2H), 8,09 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H), 8,02 (s, 2H), 7,66 (d, *J* = 19,3 Hz, 1H), 7,56 – 7,31 (m, 13H), 7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 5H), 6,91 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,20 – 4,07 (m, 5H), 3,93 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,64 (s, 6H), 3,56 (s, 6H), 3,35 (s, 1H), 2,95 – 2,84 (m, 7H), 2,79 (dd, *J* = 12,6, 9,2 Hz, 3H), 1,24 – 1,09 (m, 28H), 1,02 (s, 6H).



EJEMPLO 210

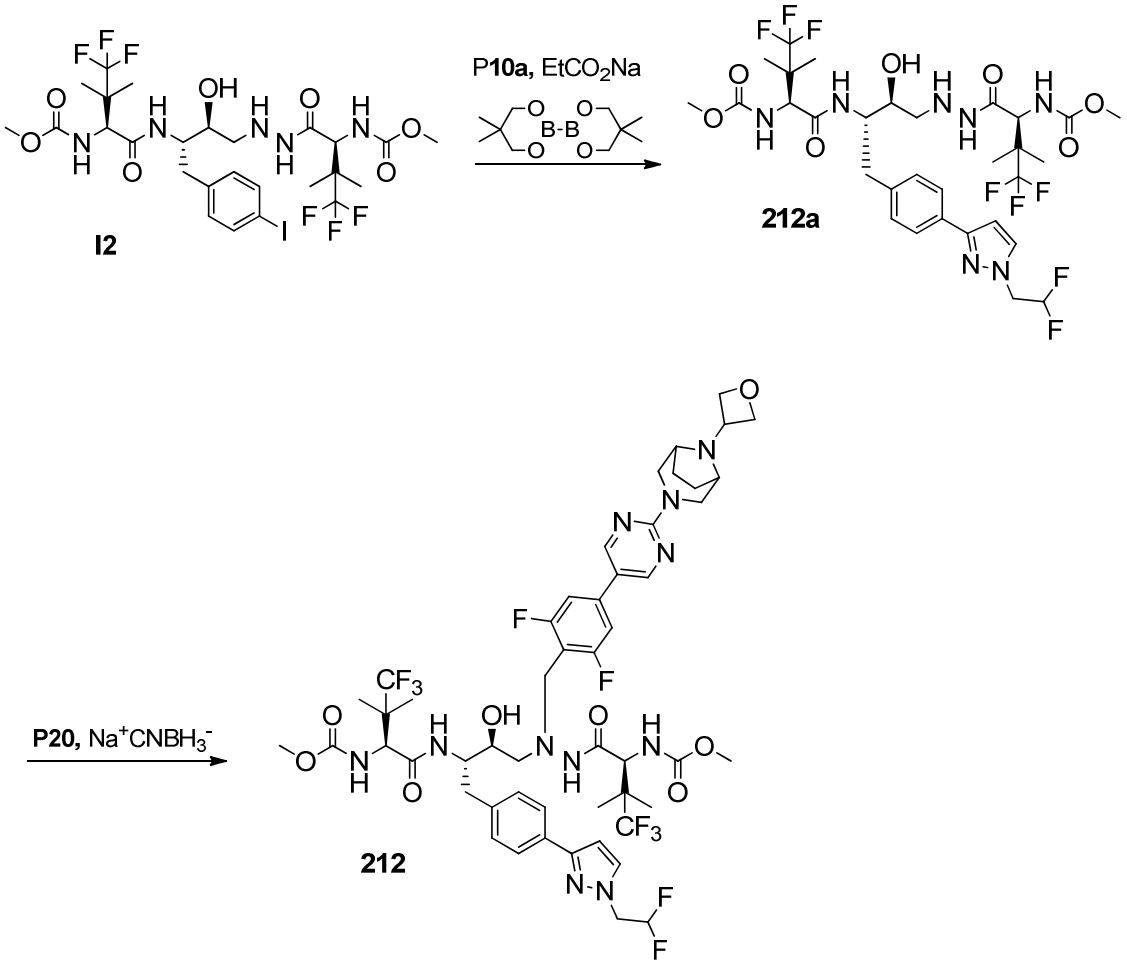
((S)-1-(2-((2S,3S)-3-((S)-2-((ciclopropoxicarbonil)amino)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutanamido)-4-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-hidroxibutil)-2-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)hidrazinil)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de ciclopropilo (210). Intermediarios: **I2a**, **A4**, **P7** y1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol MS (ESI) m/z 1056,6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,53 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 4H), 7,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 4H), 4,47 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 4,01 (td, *J* = 5,6, 3,0 Hz, 1H), 3,93 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 3,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,94 – 2,73 (m, 5H), 2,01 (s, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,17 – 1,09 (m, 10H), 1,02 (s, 3H), 0,69 – 0,51 (m, 8H).



EJEMPLO 211

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-8-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (211). Intermediarios: **I2**, **P7** y1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol MS (ESI) m/z 1004,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,44 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,39 – 7,35 (m, 3H), 7,25 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = *8,1* Hz, 4H), 4,35 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,05 – 3,98 (m, 3H), 3,85 (s, 1H), 3,54 (s, 4H), 3,76 (s, 3H), 2,82 – 2,65 (m, 4H), 1,91 (s, 1H), 1,08 – 0,99 (m, 9H), 0,92 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, Metanol-d_4) δ -76,33 – -79,41 (m), -96,67 (dd, *J* = 145,1, 59,7 Hz).

EJEMPLO 212

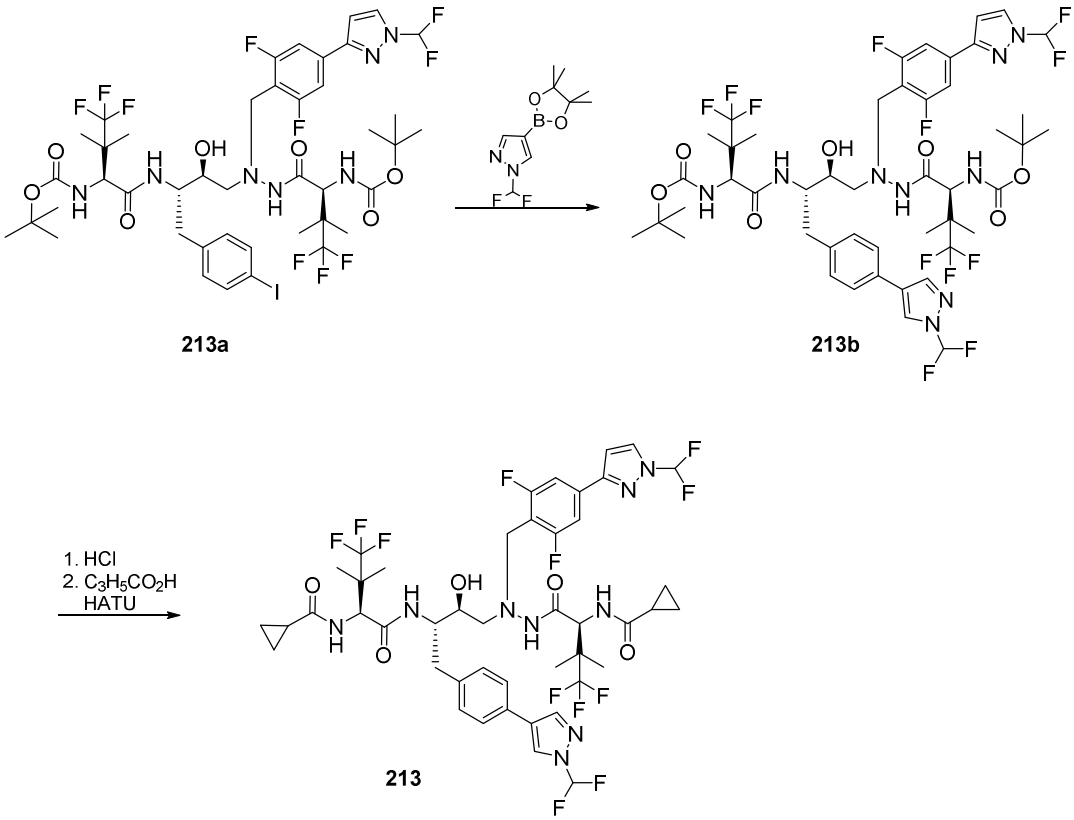


Síntesis de ((5S,10S,11S,14S)-11-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-3-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-10-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,8,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (212a). El compuesto de título **212a** fue preparado de acuerdo al método presentado para la síntesis del compuesto **188** pero en cambio utilizando **I2** y **P10a**. MS (ESI) m/z 776,3 $[M+H]^+$.

((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(2-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-5-il)bencil)-8-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-3-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (212) El compuesto de título **212** fue preparado de acuerdo al método presentado para la síntesis del compuesto **1a** pero en cambio utilizando **212a** y **P20**. MS (ESI) m/z 1146,3 $[M+H]^+$. ^1H

NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,71 (s, 2H), 8,11 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,19 (tt, J = 55,6, 3,9 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 4,56 (td, J = 14,3, 3,9 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,23 - 4,08 (m, 4H), 3,95 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,52 - 3,43 (m, 2H), 2,93 - 2,73 (m, 3H), 2,25 - 2,17 (m, 2H), 2,06 - 1,94 (m, 2H), 1,15 - 1,12 (m, 6H), 1,11 (s, 3H), 1,01 (s, 3H).

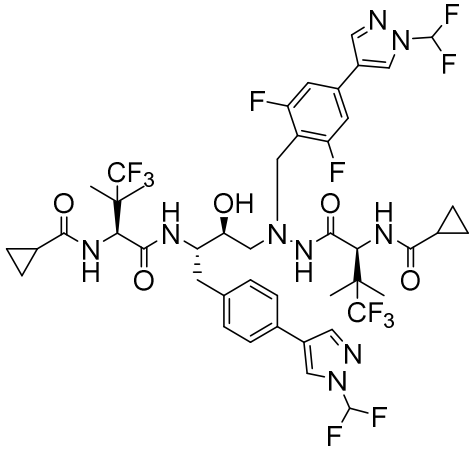
EJEMPLO 213



Síntesis de ((6S,9S,10S,15S)-12-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-17,17,17-trifluoro-10-hidroxi-9-(4-yodobencil)-2,2,16,16-tetrametil-4,7,14-trioxo-6-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-3-oxa-5,8,12,13-tetraazaheptadecan-15-il)carbamato de tert-butilo (**213a**). El compuesto de título **213a** fue preparado de acuerdo al método presentado para la síntesis del compuesto **188** pero en cambio utilizando **I2a**, **A1**, y **P4**.

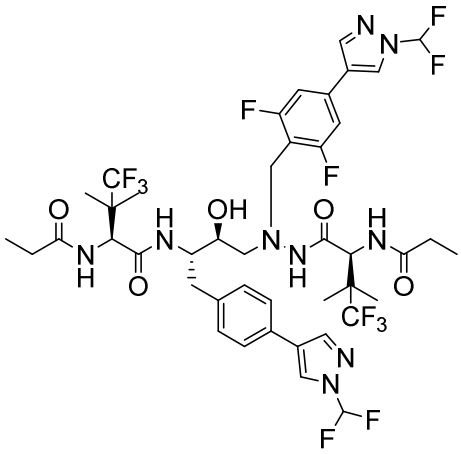
Síntesis de ((6S,9S,10S,15S)-12-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-9-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)bencil)-17,17,17-trifluoro-10-hidroxi-2,2,16,16-tetrametil-4,7,14-trioxo-6-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-3-oxa-5,8,12,13-tetraazaheptadecan-15-il)carbamato de tert-butilo (213b). El compuesto de título **213b** fue preparado de acuerdo al método presentado para la síntesis del compuesto **218** pero en cambio utilizando **213a** y 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. MS (ESI) m/z 1088,5 $[M+H]^+$.

Síntesis de N-((S)-1-(2-((2S,3S)-3-((S)-2-(ciclopropancarboxamido)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutanamido)-4-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-hidroxibutil)-2-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)hidrazinil)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)ciclopropancarboxamida (213). A una solución de **213a** (255 mg, 0,23 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) a temperatura ambiente se adicionó ácido clorhídrico 4 M (0,8 ml). Luego de agitar durante 18h la reacción y la mezcla fue concentrada *in vacuo.* A este crudo disuelto en DMF (3 mL) se adicionó ácido ciclopropancarboxílico (29,97 µl, 0,4 Mmol), HATU (93,32 mg, 0,4 Mmol) y DIPEA (0,34 ml, 1,96 mmol). La mezcla fue agitada durante 48h luego purificada mediante HPLC y liofilizada para dar **212.** MS (ESI) m/z 1146,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,34 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,20 - 8,06 (m, 2H), 8,06 - 7,95 (m, 2H), 7,56 - 7,45 (m, 4H), 7,48 - 7,31 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 5,4, 2,7 Hz, 1H), 4,73 - 4,61 (m, 1H), 4,16 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 3,93 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,77 (s, 1H), 2,93 - 2,74 (m, 4H), 1,69 (dd, J = 8,5, 4,1 Hz, 1H), 1,58 (tt, J = 8,2, 4,6 Hz, 1H), 1,36 - 1,20 (m, 1H), 1,17 (d, J = 13,5 Hz, 9H), 1,07 (s, 3H), 0,91 (q, J = 10,2, 9,5 Hz, 1H), 0,89 - 0,66 (m, 1H), 0,65 - 0,54 (m, 1H).



EJEMPLO 214

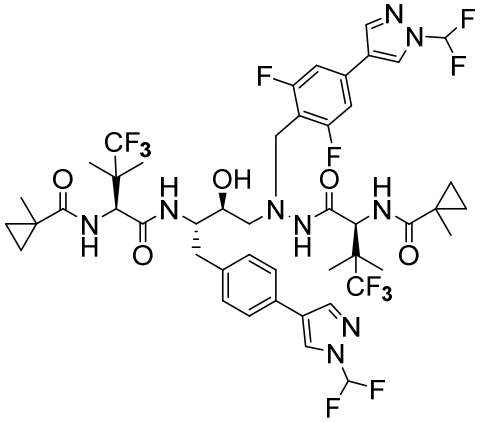
N-((S)-1-(2-((2S,3S)-3-((S)-2-(ciclopropancarboxamido)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutanamido)-4-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-hidroxibutil)-2-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)hidrazinil)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)ciclopropancarboxamida (214). El compuesto de título **214** fue preparado de acuerdo al método presentado para la síntesis del compuesto **213** pero en cambio utilizando **P7.** MS (ESI) m/z 1024,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,53 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 8,13 – 8,09 (m, 2H), 8,03 – 7,96 (m, 2H), 7,64 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 3H), 7,34 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 8,5 Hz, 4H), 4,81 – 4,78 (m, 1H), 4,69 – 4,64 (m, 1H), 4,12 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,91 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,74 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 2,88 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H), 2,77 (dd, *J* = 12,5, 9,3 Hz, 1H), 1,69 (dt, *J* = 8,0, 3,7 Hz, 1H), 1,57 (tt, *J* = *8,3*, 4,6 Hz, 1H), 1,29 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 1,24 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 1,21 – 1,12 (m, 9H), 1,06 (s, 2H), 0,94 – 0,68 (m, 7H), 0,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H).



EJEMPLO 215

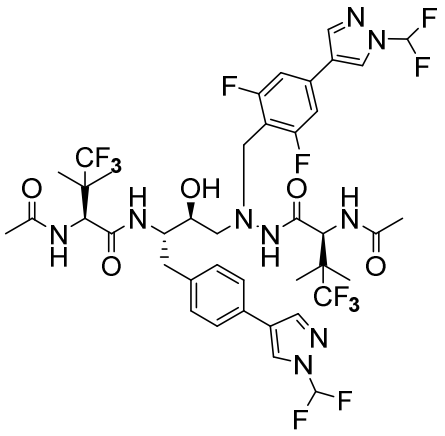
(S)-N-((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-2-((S)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-2-propionamidobutanoil)hidrazinil)-1-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-hidroxibutan-2-il)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-2-propionamidobutanamida (215). El compuesto de título **215** fue preparado de acuerdo al método presentado para la síntesis del compuesto **213** pero en cambio utilizando **P7** y ácido propiónico. MS (ESI) m/z 1000,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,54 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,14 – 8,00 (m, 5H),

7,71 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 7,52 – 7,44 (m, 4H), 7,25 (t, *J* = 8,6 Hz, 5H), 4,78 – 4,74 (m, 1H), 4,67 – 4,63 (m, 1H), 4,14 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 3,92 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,73 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,88 (d, *J* = 8,7 Hz, 4H), 2,76 (dd, *J* = 12,7, 9,3 Hz, 1H), 2,25 – 1,99 (m, 6H), 1,25 – 0,95 (m, 24H).



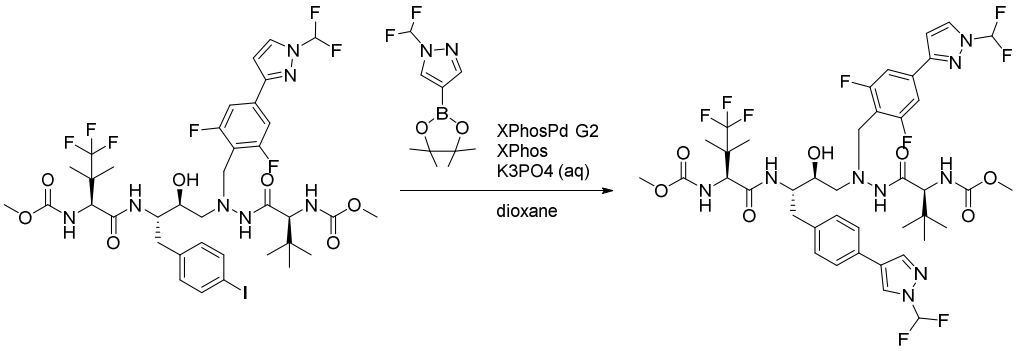
EJEMPLO 216

N-((S)-1-(2-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-2-((2S,3S)-4-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-hidroxi-3-((S)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-2-(1-metilciclopropan-1-carboxamido)butanamido)butil)hidrazinil)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-1-metilciclopropan-1-carboxamida (216). El compuesto de título **216** fue preparado de acuerdo al método presentado para la síntesis del compuesto **213** pero en cambio utilizando **P7** y ácido 1-metilciclopropancarboxílico. MS (ESI) m/z 1052,7 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,17 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,15 – 7,07 (m, 4H), 6,87 (t, *J* = 8,2 Hz, 4H), 6,42 (d, *J* = *9,6* Hz, 1H), 6,17 (d, *J* = *9,6* Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,27 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,89 – 3,73 (m, 2H), 3,58 – 3,48 (m, 1H), 3,39 (s, 1H), 2,50 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 2,41 (dd, *J* = 12,6, 9,0 Hz, 1H), 0,95 – 0,54 (m, 25H), 0,22 (d, *J* = 3,8 Hz, 2H), 0,13 (ddd, *J* = 9,8, 6,4, 3,6 Hz, 1H).



EJEMPLO 217

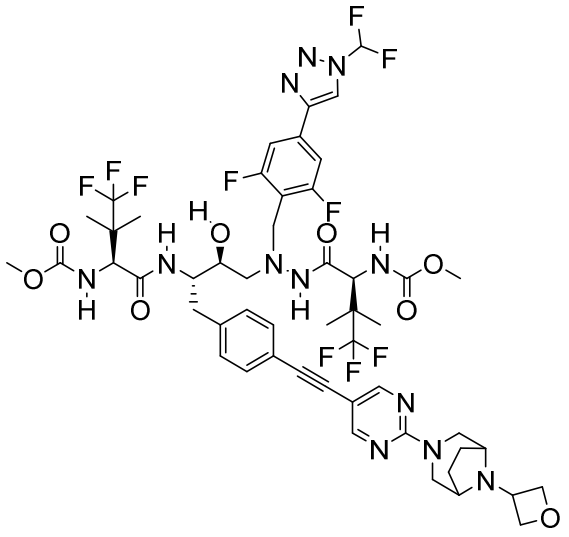
(S)-2-acetamido-N-((2S,3S)-4-(2-((S)-2-acetamido-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutanoil)-1-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil) hidrazinil)-1-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-hidroxibutan-2-il)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutanamida (217). El compuesto de título **217** fue preparado de acuerdo al método presentado para la síntesis del compuesto **213** pero en cambio utilizando **P7** y anhídrido acético. MS (ESI) m/z 972,5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,55 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 21,4 Hz, 2H), 8,07 (d, *J* = 20,2 Hz, 2H), 7,52 – 7,46 (m, 3H), 7,25 (t, *J* = *8,3* Hz, 4H), 5,48 (d, *J* = 0,6 Hz, 2H), 4,78 – 4,73 (m, 1H), 4,66 – 4,61 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,95 – 3,88 (m, 1H), 3,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,91 – 2,84 (m, 3H), 2,77 (dd, *J* = 12,7, 9,2 Hz, 1H), 2,15 (s, 1H), 2,03 (d, *J* = 0,5 Hz, 15H), 1,93 (s, 2H), 1,81 (s, 2H). ^{19}F NMR (377 MHz, Metanol-d_4) δ -76,14 – -79,22 (m), -96,72 (dd, *J* = 133,4, 59,8 Hz).



EJEMPLO 218

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-8-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)bencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-

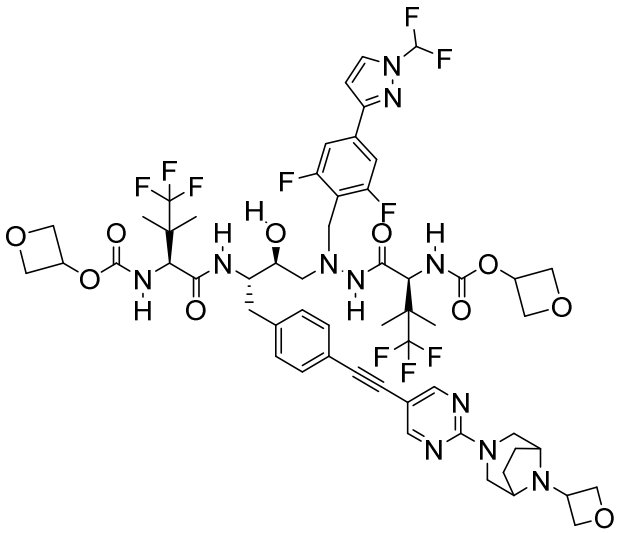
(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il) carbamato de metilo (218). A una solución de ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-9-hidroxi-8-(4-yodobencil)-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (0,02g, 0,02mmol) en 1,4-dioxano (0,3mL) se adicionó 1-(Difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,01 g, 0,04 mmol), XFos Pd G2 (0,005 g, 0,003 mmol), XFos (0,001g, 0,003 mmol) y fosfato potásico tribásico (0,01 ml) como una solución acuosa en agua (0,01mL). La suspensión resultante fue rociada con argón durante 5 minutos y subsecuentemente colocada en un bloque de aluminio calentado a 100 °C y ser agitada y calentada toda la noche bajo una atmósfera de argón. Luego de completada, el residuo fue purificado mediante cromatografía líquida de alta presión en fase reversa (20-83% de acetonitrilo en agua, 0,1% de tampón de TFA). Las fracciones del producto obtenido fueron enfriadas con bicarbonato de sodio (acuoso, saturado), extraído con acetato de etilo y adicionalmente purificado mediante cromatografía en gel de silicio de fase normal (0-8% de metanol en diclorometano) para dar ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-8-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)bencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo. ES/MS m/z 950,542 $[M+H]^+$.



EJEMPLO 219

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-

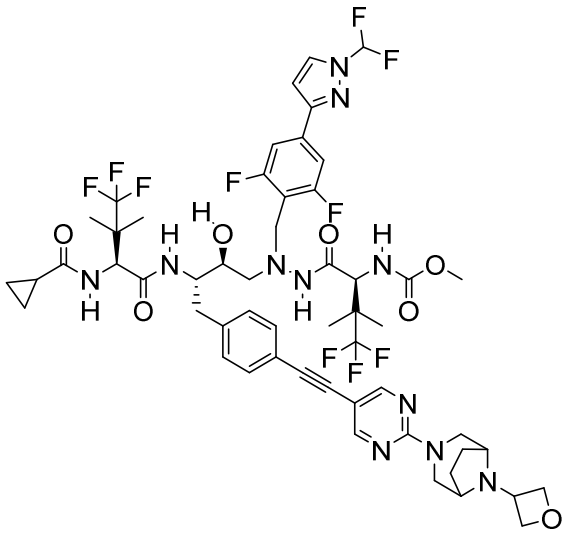
16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((2-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo [3.2.1]octan-3-il)pirimidin-5-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (219). Intermediarios: **P44**, **A3,** y **S7.** MS (ESI) m/z 1157,9 [M+H] +. 1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,97 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,17 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,00 (t, J = 58,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,96 (dd, J = 8,2, 7,1 Hz, 2H), 4,83 - 4,78 (m, 3H), 4,50 - 4,41 (m, 1H), 4,30 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,21 - 4,08 (m, 4H), 3,96 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,47 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 2,98 - 2,84 (m, 3H), 2,82 - 2,74 (m, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 2H), 2,02 - 1,94 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). 19F NMR (377 MHz, Metanol-d4) δ -77,37 , -77,70 , -77,82 , -98,78 (d, J = 58,6 Hz), -114,26.



EJEMPLO 220

((2S)-1-(2-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-2-((2S,3S)-2-hidroxi-4-(4-((2-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-((S)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-2-(((oxetan-3-iloxi)carbonil) amino)butanamido)butil)hidrazinil)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de oxetan-3-ilo (220). Intermediarios: **P4**, **A4,** y **S7.** MS (ESI) m/z 1240,3 [M+H] +. 1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,45 (s, 2H), 8,12 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 59,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 7,07 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,8 Hz, 1H),

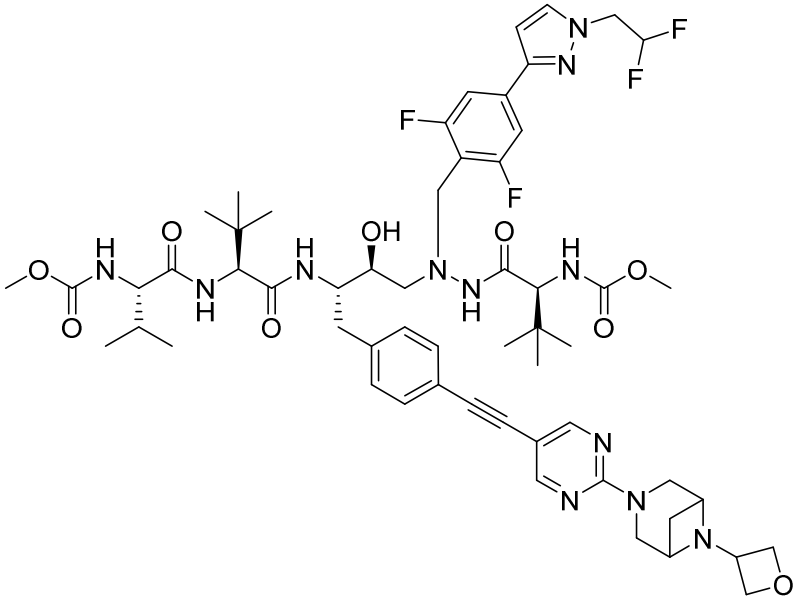
5,37 - 5,21 (m, 2H), 4,92 - 4,83 (m, 2H), 4,73 - 4,69 (m, 2H), 4,56 (ddd, J = 12,4, 7,3, 5,2 Hz, 2H), 4,50 - 4,44 (m, 2H), 4,33 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,13 - 3,98 (m, 4H), 3,85 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,39 - 3,32 (m, 3H), 2,86 - 2,78 (m, 3H), 2,68 (dd, J = 12,6, 8,9 Hz, 1H), 2,14 - 2,08 (m, 2H), 1,92 - 1,83 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,05 - 0,99 (m, 3H), 0,99 - 0,93 (m, 3H). 19F NMR (377 MHz, Metanol-d4) δ -77,46 , -77,56 , -77,78 , -96,92 (d, J = 59,7 Hz), -114,94 .



EJEMPLO 221

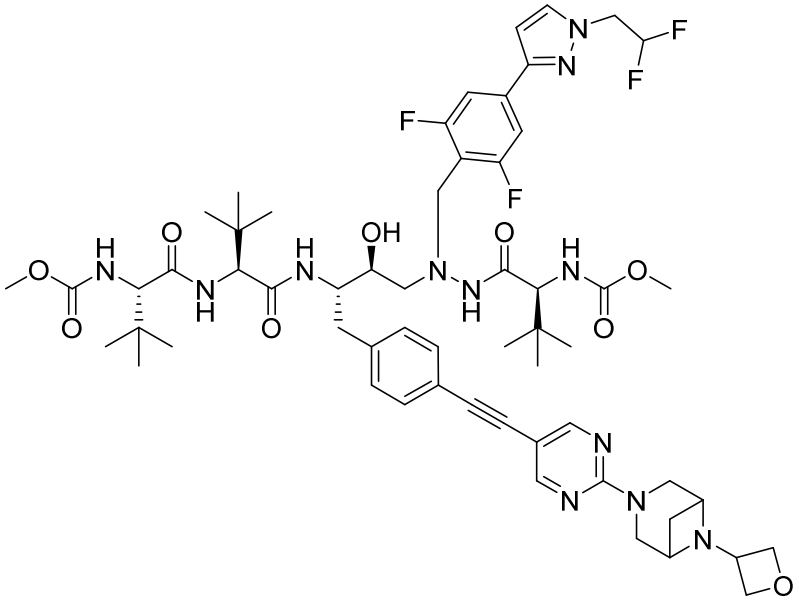
((2S)-1-(2-((2S,3S)-3-((S)-2-(ciclopropanecarboxamido)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutanamido)-2-hidroxi-4-(4-((2-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-5-il)etinil)fenil)butil)-2-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)hidrazinil)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo (221). El intermediario I9 fue acilado con cloruro de ciclopropil carbonilo en la presencia de NaOH 2M acuoso, seguido por acoplamiento con **S7** análogamente al procedimiento porporcionado para el Ejemplo 1. MS (ESI) m/z 1166,9 [M+H] +. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,42 (s, 2H), 8,07 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 59,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,90 - 4,83 (m, 2H), 4,74 - 4,68 (m, 3H), 4,21 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,11 - 3,98 (m, 4H), 3,85 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,41 - 3,31 (m, 2H), 2,86 - 2,75 (m, 3H), 2,73 - 2,61 (m, 1H), 2,19 - 2,01 (m, 2H), 1,93 - 1,82 (m, 2H), 1,64 - 1,51 (m, 1H), 1,10 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,90 - 0,83 (m, 1H), 0,79 - 0,62 (m, 2H).

19F NMR (377 MHz, Metanol-d4) δ -77,41 , -77,71 , -77,73 , -96,95 (dd, J = 59,9, 20,5 Hz), -114,88 .



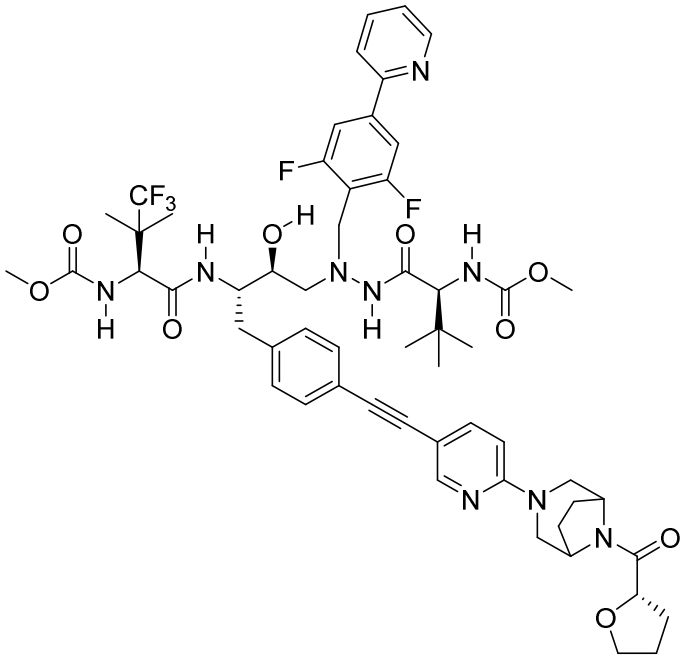
EJEMPLO 222

((5S,8S,11S,12S,17S)-8-(tert-butil)-14-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-12-hidroxi-5-isopropil-18,18-dimetil-11-(4-((2-(6-(oxetan-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirimidin-5-il)etinil)bencil)-3,6,9,16-tetraoxo-2-oxa-4,7,10,14,15-pentaazanonadecan-17-il)carbamato de metilo (222). MS (ESI) m/z 1147,4 [M+H] +. 1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,50 (s, 2H), 7,87 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,35 - 7,24 (m, 4H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,13 (tt, J = 55,3, 3,9 Hz, 1H), 4,58 - 4,44 (m, 4H), 4,39 (s, 0H), 4,16 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,07 - 3,92 (m, 2H), 3,90 - 3,77 (m, 2H), 3,67 (s, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 2,90 - 2,66 (m, 3H), 2,06 - 1,86 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,79 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,76 (s, 9H), 0,72 (d, J = 6,8 Hz, 3H). 19F NMR (377 MHz, Metanol-d4) δ -77,64 , -115,17 , -125,29 (dt, J = 55,2, 14,2 Hz).



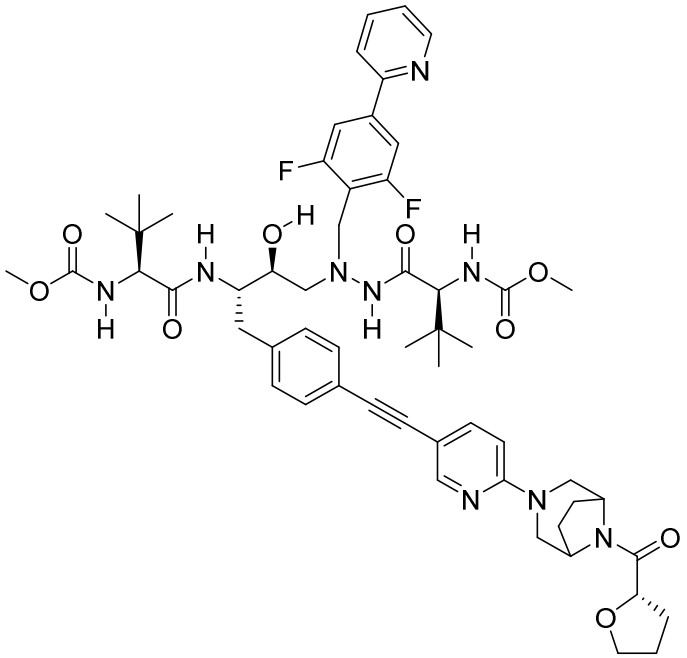
EJEMPLO 223

((5S,8S,11S,12S,17S)-5,8-di-tert-butil-14-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-12-hidroxi-18,18-dimetil-11-(4-((2-(6-(oxetan-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirimidin-5-il)etinil)bencil)-3,6,9,16-tetraoxo-2-oxa-4,7,10,14,15-pentaazanonadecan-17-il)carbamato de metilo (223). MS (ESI) m/z 1174,4 [M+H] +. 1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,21 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,13 (tt, J = 55,3, 3,9 Hz, 1H), 4,92 - 4,83 (m, 2H), 4,74 - 4,68 (m, 2H), 4,51 (td, J = 14,3, 3,9 Hz, 2H), 4,26 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 4,16 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,09 - 3,94 (m, 3H), 3,91 (s, 1H), 3,85 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,70 - 3,64 (m, 1H), 3,63 - 3,57 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,28 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 2,89 - 2,66 (m, 4H), 2,17 - 2,08 (m, 2H), 2,02 - 1,95 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,80 (s, 9H), 0,75 (s, 9H). 19F NMR (377 MHz, Metanol-d4) δ -77,71 , -115,18 , -125,29 (dt, J = 55,3, 14,2 Hz).



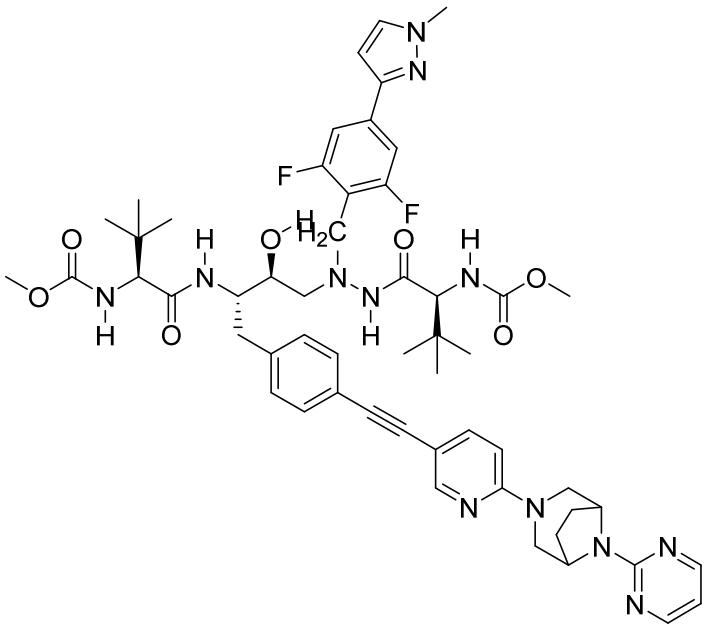
EJEMPLO 224

((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(piridin-2-il)bencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-8-(4-((6-(8-((S)-tetrahidrofuran-2-carbonil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (224). Intermediarios: **P28**, **I3,** y **S25.** MS (ESI) m/z 1104,4 [M+H] +. 1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,14 - 8,01 (m, 2H), 7,93 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,43 - 7,35 (m, 1H), 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,63 - 4,54 (m, 1H), 4,39 - 4,29 (m, 1H), 4,11 - 3,73 (m, 8H), 3,66 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,13 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,90 - 2,64 (m, 4H), 2,20 - 1,67 (m, 10H), 1,05 (s, 4H), 1,02 (s, 3H), 0,76 (s, 9H). 19F NMR (377 MHz, Metanol-d4) δ -77,33 , -78,06 , -114,28 .



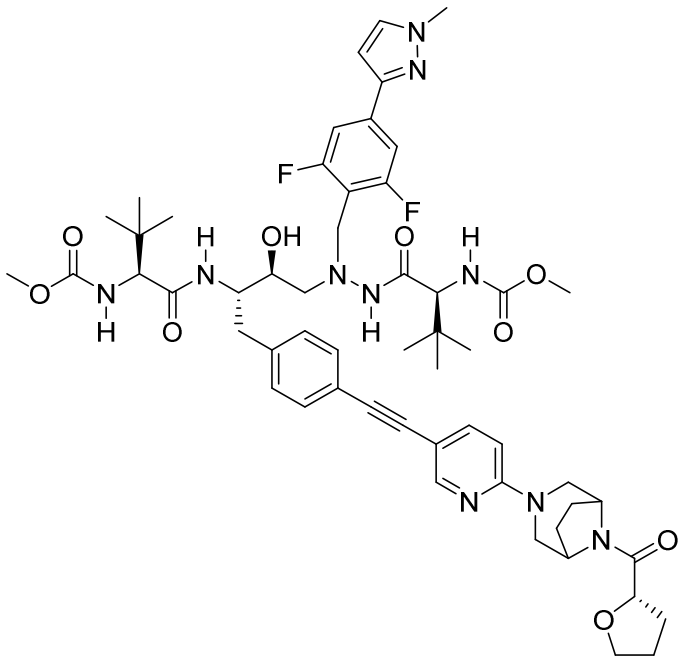
EJEMPLO 225

((5S,8S,9S,14S)-5-(tert-butil)-11-(2,6-difluoro-4-(piridin-2-il)bencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-8-(4-((6-(8-((S)-tetrahidrofuran-2-carbonil)-3,8-diazabiciclo [3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (225). Intermediarios: **P28, I1,** y **S25.** MS (ESI) m/z 1050,4 [M+H] +. 1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,67 (dt, J = 4,9, 1,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,00 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 - 7,74 (m, 2H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,08 - 6,89 (m, 1H), 4,73 - 4,64 (m, 1H), 4,23 - 3,81 (m, 8H), 3,75 (s, 1H), 3,73 - 3,69 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,24 - 3,14 (m, 1H), 2,99 - 2,79 (m, 4H), 2,32 - 1,75 (m, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,84 (s, 9H). 19F NMR (377 MHz, Metanol-d4) δ -78,01 , -114,33 .



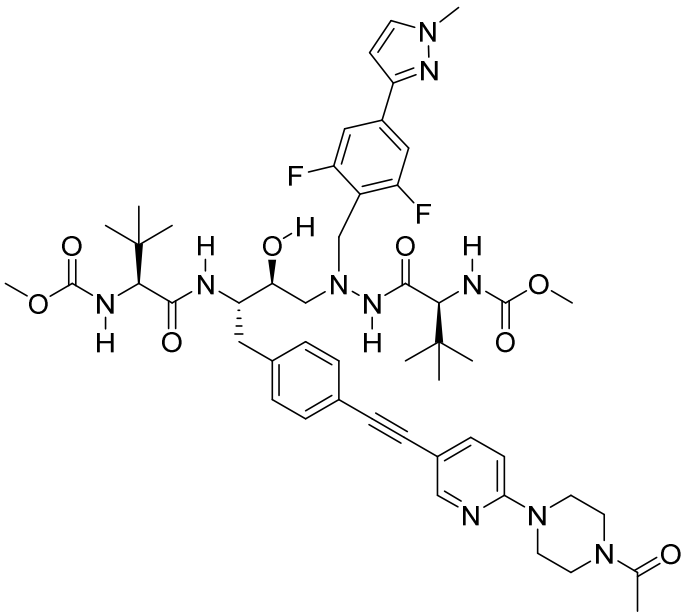
EJEMPLO 226

((5S,8S,9S,14S)-5-(tert-butil)-11-(2,6-difluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-8-(4-((6-(8-(pirimidin-2-il)-3,8-diazabiciclo [3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (226). Intermediarios: **I1**, **P41** y **S61.** MS (ESI) m/z 1033,4 [M+H] +. 1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,31 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 4H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,61 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,92 - 4,84 (m, 2H), 4,08 - 3,97 (m, 2H), 3,89 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (s, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,64 - 3,59 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,87 - 2,62 (m, 3H), 2,06 - 1,95 (m, 2H), 1,84 (q, J = 7,2, 6,6 Hz, 2H), 0,79 (s, 9H), 0,74 (s, 9H). 19F NMR (377 MHz, Metanol-d4) δ -77,75 , -115,32 .



EJEMPLO 227

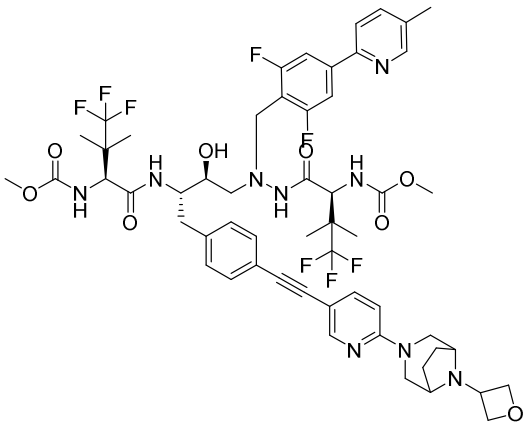
((5S,8S,9S,14S)-5-(tert-butil)-11-(2,6-difluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-8-(4-((6-(8-((S)-tetrahidrofuran-2-carbonil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (227). Intermediarios: **I1**, **P41** y **S25.** MS (ESI) m/z 1053,3 [M+H] +. 1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,10 (s, 1H), 7,79 - 7,64 (m, 2H), 7,52 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 4H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,89 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,63 - 4,55 (m, 1H), 4,09 - 3,89 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,81 - 3,73 (m, 2H), 3,66 (s, 1H), 3,64 - 3,60 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,10 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,90 - 2,61 (m, 4H), 2,18 - 1,67 (m, 7H), 0,80 (s, 9H), 0,75 (s, 9H). 19F NMR (377 MHz, Metanol-d4) δ -77,94 , -115,33 .



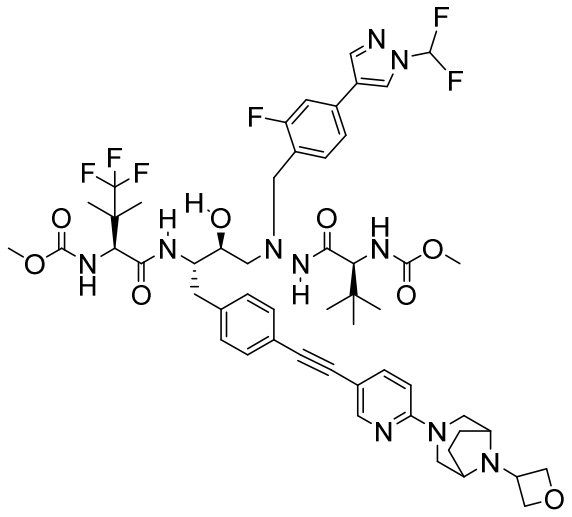
EJEMPLO 228

((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-5-(tert-butil)-11-(2,6-difluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (228). Intermediarios: **I1**, y **P41.** MS (ESI) m/z 971,3 [M+H] +. 1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,12 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,32 - 7,18 (m, 4H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,10 - 3,97 (m, 2H), 3,90 - 3,76 (m, 5H), 3,70 - 3,50 (m, 15H), 2,90 - 2,78 (m, 2H), 2,72 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 0,75 (s, 9H). 19F NMR (377 MHz, Metanol-d4) δ -77,88 , -115,32 .

EJEMPLO 229



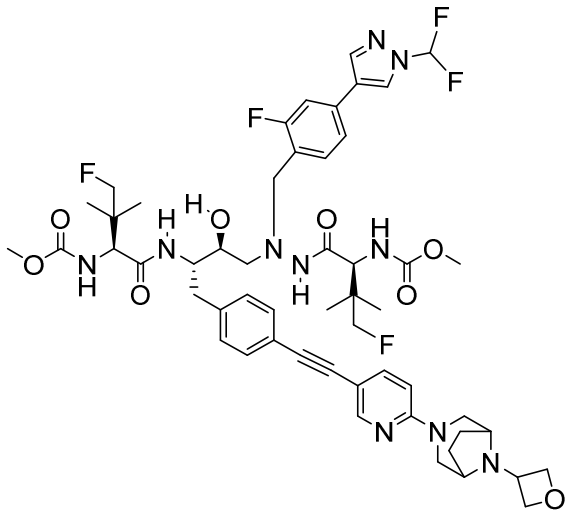
((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(5-metilpiridin-2-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il) piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (229). Intermediarios: **I2**, **P39, S3.** MS (ESI) m/z 1030,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,55 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 8,01 – 7,87 (m, 2H), 7,69 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,95 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,85 – 4,78 (m, 2H), 4,58 – 4,49 (m, 1H), 4,48 – 4,40 (m, 1H), 4,40 – 4,26 (m, 3H), 4,23 – 4,09 (m, 4H), 3,98 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,79 – 3,71 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,46 – 3,35 (m, 2H), 2,94 – 2,87 (m, 3H), 2,80 (t, *J* = 10,9 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,30 – 2,19 (m, 2H), 2,12 – 2,00 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).



EJEMPLO 230

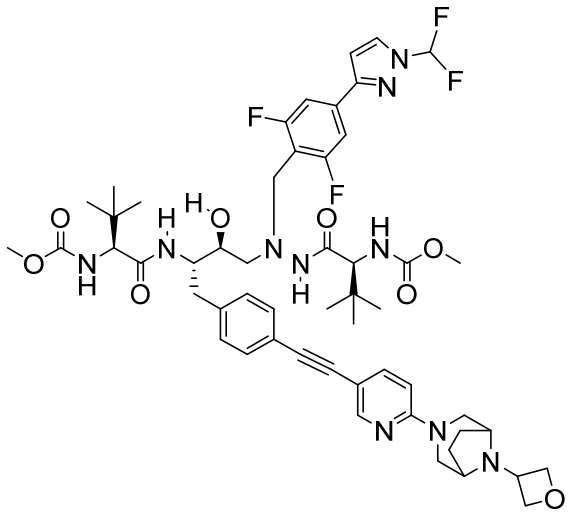
((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluorobencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo . Intermediarios: **I3**, **P8**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1083,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,11 (d, J = 21,6 Hz, 4H), 7,72 – 7,55 (m, 3H), 7,42 – 7,29 (m, 5H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,88 – 6,77 (m, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,81 (dd, J = 8,2, 5,0 Hz, 2H), 4,54 (s, 1H), 4,42 – 4,32 (m,

3H), 4,16 (s, 3H), 4,08 – 3,91 (m, 2H), 3,81 – 3,60 (m, 9H), 3,42 – 3,34 (m, 2H), 2,98 – 2,70 (m, 4H), 2,27 – 2,20 (m, 2H), 2,11 – 2,03 (m, 2H), 1,08 (d, J = 22,3 Hz, 6H), 0,80 (s, 10H).



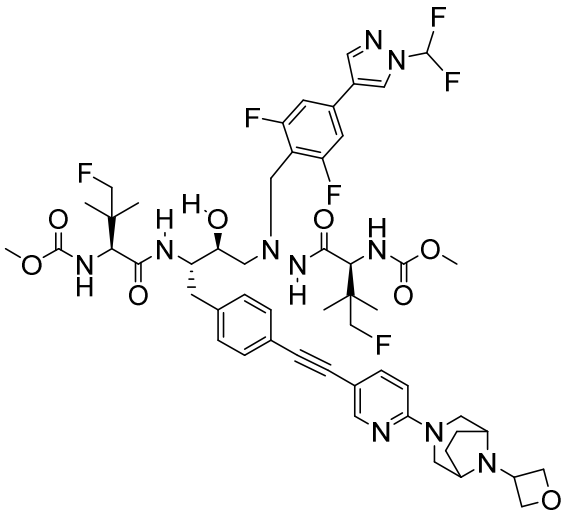
EJEMPLO 231

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluorobencil)-16-fluoro-5-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo . Intermediarios: **I1a**, **A7, P8**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1083,8 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,48 – 8,06 (m, 3H), 7,70 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 2H), 7,66 – 7,55 (m, 1H), 7,43 – 7,30 (m, 5H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 4,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,82 (dd, J = 8,3, 5,1 Hz, 3H), 4,54 (s, 1H), 4,35 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 4,24 – 3,89 (m, 12H), 3,83 – 3,59 (m, 8H), 3,39 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 3,00 – 2,72 (m, 4H), 2,28 – 2,19 (m, 2H), 2,12 – 2,00 (m, 2H), 0,92 – 0,75 (m, 13H).



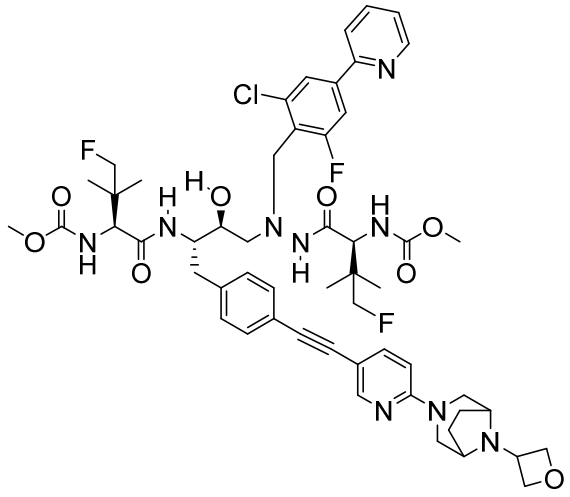
EJEMPLO 232

((5S,8S,9S,14S)-5-(tert-butil)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo . Intermediarios: **I1, P4**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1047,5 $[M+H]^+$. ^1H 1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,30 – 8,26 (m, 1H), 8,09 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 2H), 7,48 – 7,31 (m, 5H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,94 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,30 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 4,18 – 4,02 (m, 5H), 4,02 – 3,88 (m, 3H), 3,79 – 3,63 (m, 9H), 3,35 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 2,98 – 2,77 (m, 5H), 2,24 – 2,16 (m, 2H), 2,04 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 0,87 (d, J = 21,8 Hz, 19H).



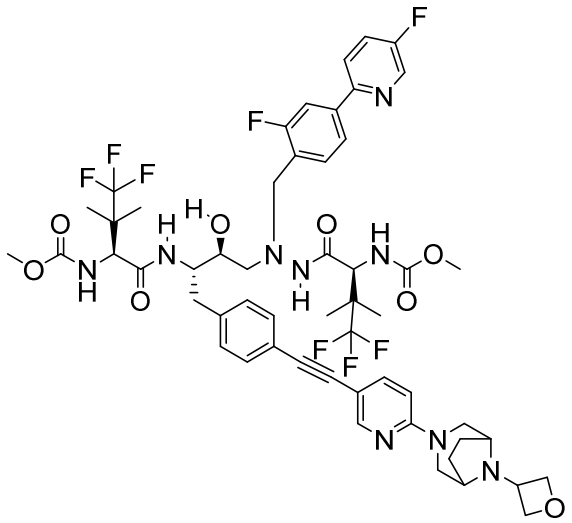
EJEMPLO 233

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,6-difluorobencil)-16-fluoro-5-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo. Intermediarios: **I1a**, **A7, P7**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1084,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,31 – 8,28 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,88 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,37 – 7,21 (m, 7H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,81 (dd, J = 8,0, 5,2 Hz, 3H), 4,52 (s, 1H), 4,35 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 4,25 – 3,89 (m, 13H), 3,67 (d, J = 8,3 Hz, 8H), 3,37 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 2,95 – 2,78 (m, 4H), 2,26 – 2,19 (m, 2H), 2,07 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 0,95 – 0,83 (m, 13H).



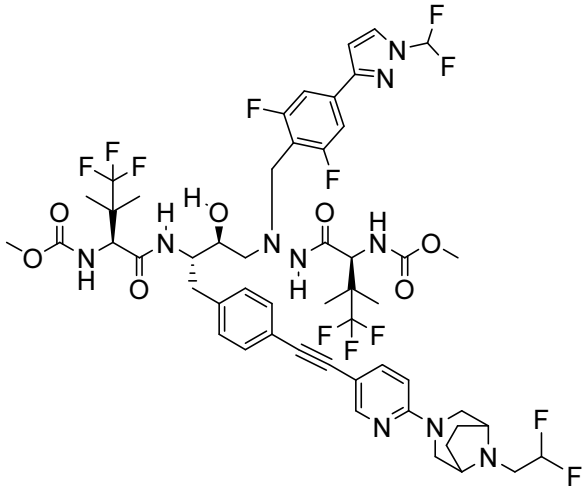
EJEMPLO 234

((5S,8S,9S,14S)-11-(2-cloro-6-fluoro-4-(piridin-2-il)bencil)-16-fluoro-5-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo. Intermediarios: **I1a**, **A7, P26**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1060,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,65 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,31 – 8,28 (m, 1H), 7,91 (q, J = 13,2, 11,5 Hz, 4H), 7,73 – 7,65 (m, 2H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,81 (dd, J = 8,3, 5,0 Hz, 3H), 4,52 (s, 1H), 4,35 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 4,30 – 3,96 (m, 12H), 3,73 (s, 1H), 3,66 (d, J = 16,2 Hz, 6H), 3,38 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 2,99 – 2,78 (m, 5H), 2,23 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 2,07 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 0,93 – 0,81 (m, 13H).



EJEMPLO 235

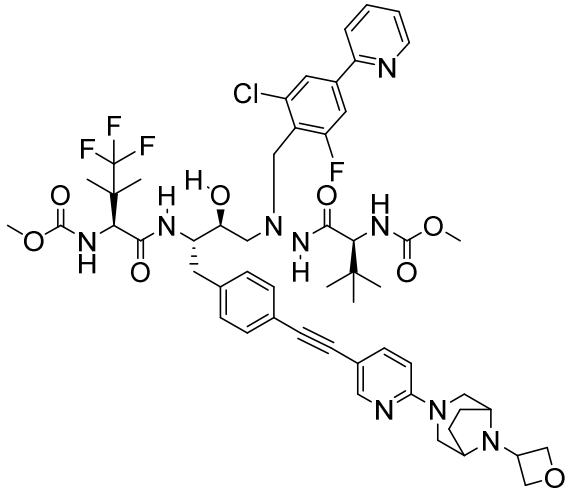
((5S,8S,9S,14S)-16,16,16-trifluoro-11-(2-fluoro-4-(5-fluoropiridin-2-il)bencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo. Intermediarios: **I2**, **P14**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1116,4 $[M+H]^+$.



EJEMPLO 236

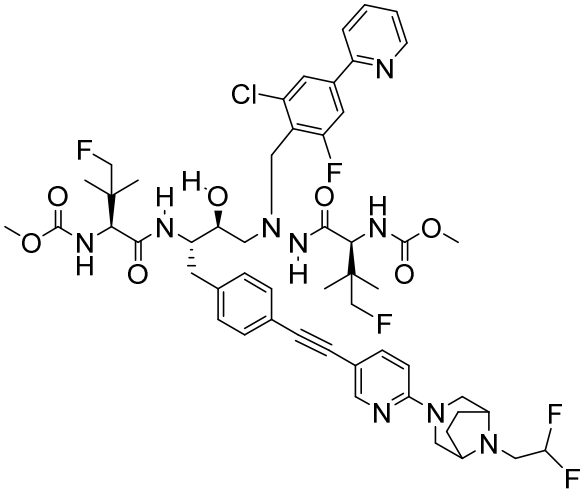
((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((6-(8-(2,2-difluoroetil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-

metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo. Intermediarios: **P4**, **A3,** y **S63.** MS (ESI) m/z 1078,4 [M+H] +. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,29 – 8,24 (m, 1H), 8,18 – 8,08 (m, 2H), 7,74 – 7,61 (m, 3H), 7,59 – 7,51 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,39 – 7,31 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,33 – 4,28 (m, 1H), 4,27 – 4,10 (m, 7H), 3,95 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 10,7 Hz, 10H), 3,42 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 2,95 – 2,73 (m, 4H), 2,29 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 2,08 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 1,20 – 1,08 (m, 10H), 1,03 (s, 3H).



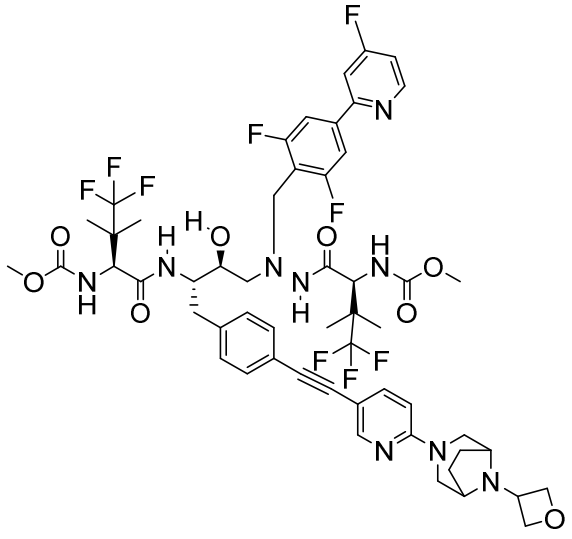
EJEMPLO 237

((5S,8S,9S,14S)-11-(2-cloro-6-fluoro-4-(piridin-2-il)bencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo. Intermediarios: **I3**, **P26**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1060,3 [M+H] $^{+}$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,65 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 18,0, 8,2 Hz, 3H), 7,73 – 7,65 (m, 2H), 7,42 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,81 – 4,76 (m, 3H), 4,46 – 4,23 (m, 5H), 4,18 – 4,03 (m, 5H), 3,68 (s, 5H), 3,62 (s, 3H), 3,37 (d, J = 14,0 Hz, 3H), 2,96 – 2,75 (m, 4H), 2,23 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 2,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 1,12 (d, J = 16,0 Hz, 7H), 0,84 (s, 10H).



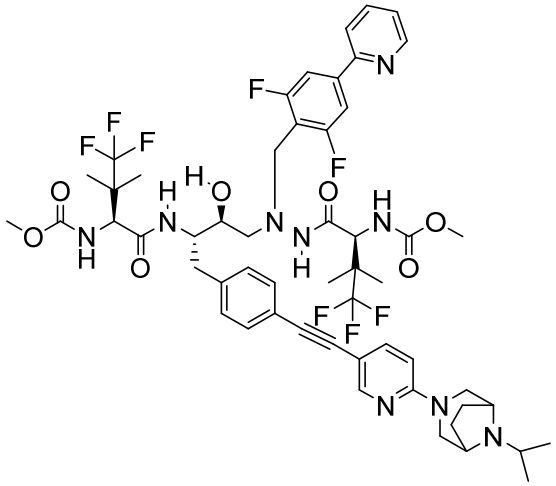
EJEMPLO 238

((5S,8S,9S,14S)-11-(2-cloro-6-fluoro-4-(piridin-2-il)bencil)-8-(4-((6-(8-(2,2-difluoroetil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-16-fluoro-5-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo. Intermediarios: **I1a**, **A7, P26**, y **S63.** MS (ESI) m/z 1068,6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,65 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,28 – 8,24 (m, 1H), 8,00 – 7,82 (m, 4H), 7,75 – 7,65 (m, 2H), 7,47 – 7,41 (m, 1H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,31 – 3,95 (m, 15H), 3,66 (d, J = 15,6 Hz, 10H), 3,43 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 2,99 – 2,79 (m, 4H), 2,34 – 2,24 (m, 2H), 2,08 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 0,96 – 0,80 (m, 14H).



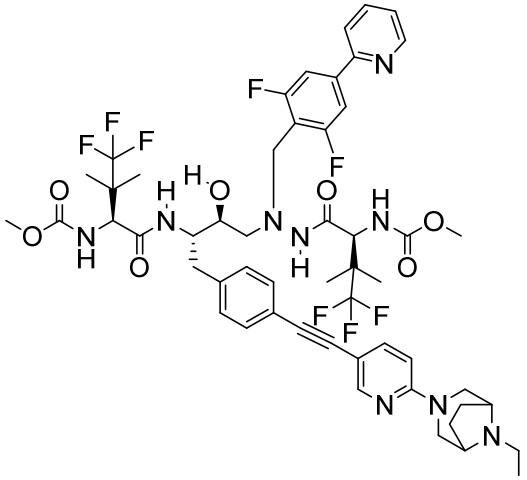
EJEMPLO 239

((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(4-fluoropiridin-2-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo. Intermediarios: **I2**, **P15**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1134,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,65 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,78 – 7,61 (m, 5H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,25 – 7,18 (m, 3H), 6,85 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,53 (s, 1H), 4,44 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 19,5, 12,0 Hz, 4H), 4,17 (d, J = 14,3 Hz, 5H), 3,98 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 16,2 Hz, 8H), 3,38 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 2,96 – 2,75 (m, 5H), 2,23 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 2,08 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 1,18 – 1,10 (m, 10H), 1,03 (s, 3H).



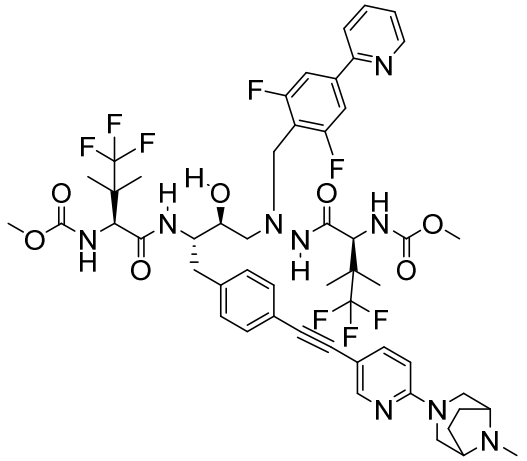
EJEMPLO 240

((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(piridin-2-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-8-(4-((6-(8-isopropil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo. Intermediarios: **I2**, **P28**, y **S22.** MS (ESI) m/z 1102,1 $[M+H]^+$.



EJEMPLO 241

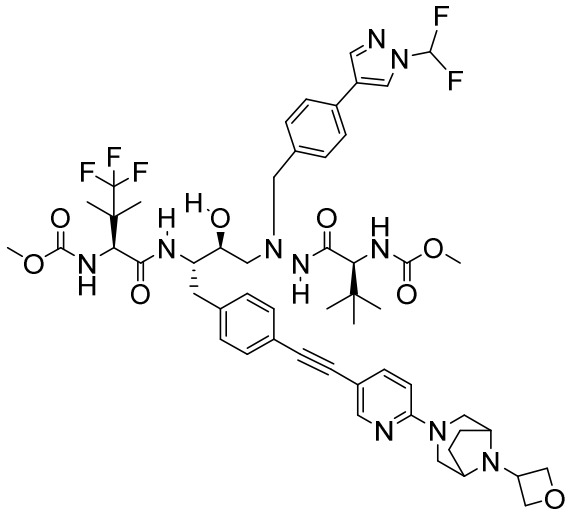
((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(piridin-2-il)bencil)-8-(4-((6-(8-etil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo. Intermediarios: **I2**, **P28**, y **S21.** MS (ESI) m/z 1088,1 $[M+H]^+$.



EJEMPLO 242

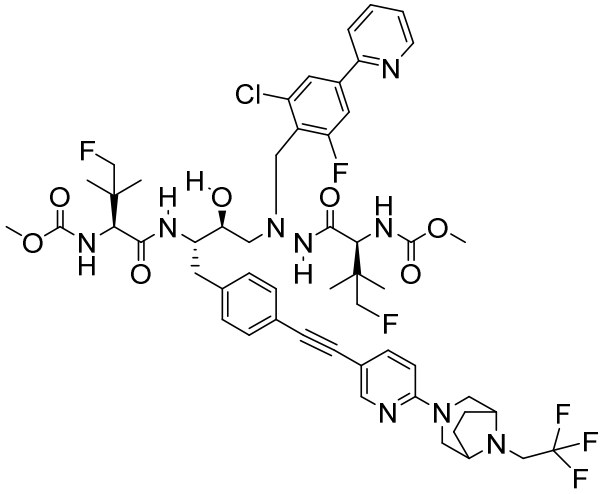
((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-difluoro-4-(piridin-2-il)bencil)-16,16,16-trifluoro-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-metil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo. Intermediarios: **I2**, **P28**, y **S20.** MS (ESI) m/z 1074,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,65 (d, J = 5,1 Hz, 1H),

8,29 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 19,0, 11,6 Hz, 3H), 4,20 – 4,06 (m, 5H), 3,98 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 21,3 Hz, 8H), 3,26 (s, 1H), 2,91 (d, J = 7,9 Hz, 7H), 2,31 (s, 2H), 2,07 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 1,19 – 1,10 (m, 11H), 1,03 (s, 3H).



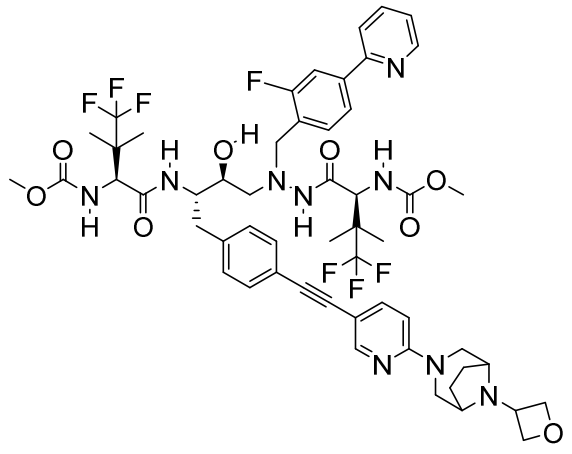
EJEMPLO 243

((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)bencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo . Intermediarios: **I3**, **P9**, y **S3.** MS (ESI) m/z 1065,6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,39 – 8,28 (m, 2H), 8,08 (d, J = 26,3 Hz, 2H), 7,70 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,88 – 6,73 (m, 2H), 4,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,81 (dd, J = 8,2, 5,0 Hz, 2H), 4,52 (s, 1H), 4,37 (t, J = 13,2 Hz, 3H), 4,15 (s, 3H), 3,95 (t, J = 10,7 Hz, 2H), 3,78 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 10,5 Hz, 5H), 3,62 (s, 3H), 3,38 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 2,23 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 2,07 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 1,09 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,76 (s, 10H).



EJEMPLO 244

((5S,8S,9S,14S)-11-(2-cloro-6-fluoro-4-(piridin-2-il)bencil)-16-fluoro-5-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-9-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-8-(4-((6-(8-(2,2,2-trifluoroetil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo. Intermediarios: **I1a**, **A7, P26**, y **S62.** MS (ESI) m/z 1086,4 $[M+H]^+$. ^{1}H 1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,67 – 8,62 (m, 1H), 7,99 – 7,80 (m, 5H), 7,71 – 7,61 (m, 2H), 7,59 – 7,51 (m, 1H), 7,44 (dd, J = 7,1, 5,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,30 – 3,96 (m, 10H), 3,90 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,77 – 3,46 (m, 10H), 3,23 – 3,11 (m, 3H), 2,99 – 2,80 (m, 5H), 2,08 – 1,98 (m, 3H), 1,78 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 0,95 – 0,80 (m, 12H).



EJEMPLO 245

((5S,8S,9S,14S)-16,16,16-trifluoro-11-(2-fluoro-4-(piridin-2-il)bencil)-9-hidroxi-15,15-dimetil-8-(4-((6-(8-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)etinil)bencil)-3,6,13-trioxo-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-2-oxa-4,7,11,12-tetraazahexadecan-14-il)carbamato de metilo (ABC). Intermediarios: **I2**, **P29**, y **S3**. MS (ESI) m/z 1098,7 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,65 – 8,61 (m, 1H), 8,29 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 18,5, 7,8 Hz, 2H), 7,75 – 7,62 (m, 4H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 4,82 – 4,76 (m, 2H), 4,53 – 4,12 (m, 10H), 3,99 (d, J = 13,7 Hz, 3H), 3,76 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,37 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 2,86 (dd, J = 31,3, 7,8 Hz, 4H), 2,22 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 2,07 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 1,18 – 1,05 (m, 9H), 0,94 (s, 3H).

4. Ensayos biológicos

Ensayo MT-4 VIH.

Los compuestos fueron probados en un formato de ensayo de 384 pozos de alto rendimiento para determinar su habilidad para inhibir la replicaciòn de HIV-1 (IIIB) en cèlulas MT-4. Los compuestos fueron diluídos serialmente (1:3) en DMSO sobre platos de polipropileno de 384 pozos y diluídos adicionalmente 200 veces dentro de un medio RPMI completo (10% FBS, 1% P/S) usando el Biotek Micro Flow y el dispensador acústico Agilent ECHO. Cada plato contenía hasta 8 compuestos de prueba, con controles negativos (Control sin medicamento) y positivos 5 uM AZT. Células MT-4 fueron pre-infectadas con 10 uL de ya sea RPMI (mock-infected) o una disolución fresca 1:250 de una serie de virus concentrados de HIV-1 (IIIB). Células MT-4 infectadas y no infectadas fueron diluídas adicionalmente en un medio RPMI completo y se adicionaron a cada plato usando un dispensador Micro Flow. Luego de 5 días de incubación en una incubadora con humedad y temperatura controladas (37 ºC), se adicionaron Cell Titer Glo (Promega) a los platos de ensayo para cuantificar la cantidad de luciferasa. Valores EC_{50} y CC_{50} fueron definidos como la concentración del compuesto que causa una disminución del 50% en la señal de luminiscencia, y fueron calculados usando un modelo sigmoidal de respuesta a dosis para generar curvas ajustadas. Los datos para ciertos compuestos son reportados en la Tabla 1.

Ensayo antiviral MT-4 VIH de alta resolución

El protocolo de ensayo es idéntico al descrito para el ensayo antiviral MT-4 pero con los siguientes cambios: Cada medicamento es corrido en 2 series cuadriplicadas con diferentes concentraciones de inicio para cada serie y 19 disoluciones de 1,5 veces desarrolladas a través del plato. Esto resulta en una curva de inhibición con 40 puntos de datos para cada compuesto. Los datos son analizados y los coeficientes de Hill determinados en un Prisma Graph Pad (San Diego, CA). Los EC_{95}s fueron determinados mediante la fórmula $EC_{95} = (19)^{1/\text{coefieciente de hill}} \times EC_{50.}$ Los valores HD fueron determinados para ciertos compuestos y fueron reportados en la Tabla 5 como un ejemplo ilustrativo.

Protocolo de estabilidad microsomal del hígado

Los compuestos de prueba y un compuesto de control (verapamil) fueron fueron probados en 3 diferentes especies en series duplicadas.

Condiciones generales:

Concentración del compuesto de prueba: 1 uM; concentración de proteína: 0,5 Mg/mL (para microsomas de hígado de perro, ratón y humano); Cdeactor: solución de sistema de regeneración NADPH (NRS).; Puntos de tiempo: 2, 12, 25, 45, y 65 minutes.

La composición de reacción (en cada pozo de incubación) contiene:

5	uL de compuesto (solución de reserva 50 uM, 50:50 ACN:H2O)
25	uL de solución NRS
6,25	uL de microsomas de hígado 20 mg/mL
213,75	uL KPO_4 100 mM, pH 7,4
250	uL de volumen total

A una temperatura de incubación de 37°C, la reacción se inició con la adición del sistema de regeneración NADPH, y a cada punto de tiempo, 25 uL de la mezcla de reacción eran removidos y adicionados a un plato con 225 uL de solución enfriada (50 % MeOH, 25 % ACN, 25 % H2O, y labetalol 200 nM como estándar interno). Luego de que los platos fueron agitados, ellos fueron centrifugados durante 30 minutos para remover proteínas. Alrededor de 100µL de sobrenadante fue removido a un plato nuevo

y diluído con 150µL de agua. Alrededor de 20 µL de la mezcla fue inyectada dentro del sistema LC/MS/MS para monitorear la respuesta del compuesto. Medición In vitro t1/2 fue empleada para calcular los valores Clint. Los datos son presentados en la Tabla 1 y la Figura 1.

TABLA 1

Comp	EC_{50} (nM)	Ratón. Pred. Cl. (L/H/kg)	Perro. Pred. Cl. (L/H/kg)	Humano Pred Cl. (L/H/kg)
1	-	-		-
2	2,64			
3	6,95			
4	2,82			
5	4,37			
6	3,56	0,22		<0,11
7	3,61	0,21		<0,11
8	2,46			
9	10,13			
10	3,46			
11	3,72	0,18		0,18
12	3,11			
13	6,3			
14	4,39	1,13		0,66
15	4,22			
16	4,64	0,45		<0,11
17	7,24			

18	5	1,03		0,13
19	8,43	0,29		<0,11
20	4,39	0,18		0,34
21	2,32			
22	3,24			
23	4,82	0,22	0,21	<0,11
24	3,82			
25	3,19	1,41		0,16
26	4,24	1,6		<0,11
27	3,5			
28	4,56			
29	4,02			
30	4,44			
31	3,06	0,75		<0,11
32	2,65	0,59		<0,11
33	4,71			
34	5,26			
35	3,54	2,1	1,74	<0,11
36	3,68	0,27		<0,11
37	6,75	0,32		<0,11
38	6,13			
39	2,57	0,54		0,15

40	3,89	0,5		0,13
41	3,58			
42	3,18			
43	2,87	1,01	1,66	0,16
44	3,97	2,54		0,13
45	2,56	0,92		<0,11
46	4,34	0,19	1,64	<0,11
47	7,18			
48	114,29	0,18		<0,11
49	37,3			
50	4,31	<0,18		<0,11
51	2,8			<0,11
52	8,15	<0,18		0,14
53	2,98	0,2		0,51
54	8,47			
55	4,44			
56	3,59	0,19	1,47	0,17
57	2,91	<0,18		<0,11
58	4,79	0,24		<0,11
59	3,38	0,83		0,6
60	3,42	0,65		0,12
61	4,11	<0,18		<0,11

62	8,83			
63	4,25	0,2	0,86	<0,11
64	5,4			
65	7,7			
66	14,52			
67	6,25	1,43		0,41
68	7,25	0,61		<0,11
69	3,24	<0,18		<0,11
70	4,79	<0,18		<0,11
71	3,37	<0,18	0,47	<0,11
72	5,19	<0,18		0,14
73	4,72	<0,18		0,13
74	6,79	0,2	1,53	0,17
75	3,41	0,21		<0,11
76	3,53			
77	2,49	0,25		<0,11
78	6,27	<0,18		<0,11
79	3,53	<0,18		<0,11
80	3,13			
81	4,39	0,39		<0,11
82	4,4	0,44		0,82
83	17,25			

84	3,23			
85	3,78	0,19		0,13
86	2,61	<0,18		<0,11
87	4,26	0,23		0,13
88	4,57	<0,18	1,63	<0,11
89	3,32	<0,18	1,67	<0,11
90	3,45	0,67		0,14
91	3,69			
92	3,72			
93	2,49	1,13		0,19
94	2,57			
95	2,44	1,39		0,38
96	2,33			
97	4,54	0,31		0,46
98	4,97	0,65		0,26
99	7,96	0,26		<0,11
100	7,96			
101	4,22	<0,18		<0,11
102	5,68	<0,18		0,18
103	4,84	0,32		0,16
104	4,97			
105	3,16			0,39

106	4,04			
107	2,23			1,1
108	7,23			
109	59,71			
110	30,8			
111	7,22			
112	4,45	0,32		<0,11
113	6,01			
114	5,1	0,28		<0,11
115	3,19	<0,18		0,12
116	2,79	0,39		0,19
117	4,15			
118	10,61			
119	3,66	0,27	1,35	<0,11
120	5,36	0,53		0,14
121	3,31	<0,18		<0,11
122	4,57			<0,11
123	4,16	<0,18		<0,11
124	6,32	0,5		<0,11
125				
126	4,13	<0,18		0,45
127	4,19	1,3		0,54

128	3,16	0,37		0,15
129	3,62			<0,11
130	3,41	<0,18		0,32
131	5,24			<0,11
132	18,24			
133	3,44	<0,18		<0,11
134	5,52	<0,18		<0,11
135	3,64			
136	3,85			
137	3,31			
138	2,32	0,95		0,17
139	3,92			
140	5,09			
141	6,68			
142	8,78			
143	7,79			
144	5,12			0,95
145	5,06			<0,11
146	8,17			<0,11
147	6,79			<0,11
148	6,95			
149	8,3			

150	5,86			
151	4,82			
152	6,16			
153				
154	4,81	<0,18		<0,11
155	8,95			
156	17,04			
157	4,53			
158	4,37	0,22		<0,11
159	3,83			<0,11
160	5700			
161	14			<0,11
162	12,25			
163	2,32			<0,11
164	7,89			
165	4,05	3,2		0,56
166	7,06			
167	4,97			<0,11
168	5,48	2,42		0,19
169	6,76			
170	4,13	<0,18		<0,11
171	4,59	0,215	0,27	<0,11

172	5,86			
173	2,55	1,2		<0,11
174	2,33	0,69		0,18
175	2,17	0,7		0,67
176	3,36	0,75		<0,11
177	8,12			
178	10,32			
179	3,55	0,27		0,33
180	3,69	<0,18		<0,11
181	8,5			
182	8,82			
183		-		-
184	3,66	<0,18		<0,11
185	2,58	0,31		0,32
186	4,74			<0,11
187	4,7			
188	9			
189	5,47			
190	7,06			
191	17,42			
192	2,89	0,36	1,04	0,22
193	2,78			

194	7,2			
195	2,76	0,52		0,12
196	10,54			
197	2,61	0,32		<0,11
198	2,19	0,33		<0,11
199	2,72	0,48	0,91	<0,11
200	4,36	0,19		<0,11
201	2,67	0,49		0,27
202	9,67			
203	5,02	1,09		0,32
204	3,18	0,48		0,19
205	5,25			
206	3,7	1,03		0,41
207	2,46	0,92		0,25
208	2,51	0,74		0,16
209	3,19	1,21		1,12
210	14,98	<0,18		0,18
211	5,75			
212	4,97	0,33		0,33
213	4,86			
214	12,33	<0,18		<0,11
215	18,21			

216	114,29			
217	113,31			
218	2,99	0,45		0,92
219	4,1	0,24	0,19	<0,11
220	7,66	0,34	0,46	<0,11
221	4,49	0,28	0,14	<0,11
222	12,93			
223	12,88			
224	4,12			
225	4,26			
226	14,93			
227	2,9			
228	1,66			
229	7,86	0,26		<0,11
230	3,97			
231	2,77			
232	2,47			
233	2,71	<0,18		<0,11
234	2,54			
235	16,74			
236	37,03			
237	4,89			

238	12,3			
239	4,45	<0,18		<0,11
240	5,62			
241	6,57			
242	3,45			
243	5,32			
244	19,53			
245	3,59			
DRV		2,8	1,2	1,2
ATV		3,7	1,4	1,07

Ensayo 3H de eliminación prevista en humanos:

Para ciertos compuestos, se prepararon análogos tritiados (H^3) para determinar adicionalmente su eliminación prevista en humanos con resolución incrementada. Aquellos estudios fueron desarrollados como se describió previamente pero utilizando los análogos tritiados. Los datos de aquellos compuestos son encontrados en la Tabla 2 y reportados en la Figura 1 (note que ATV y DRV no fueron tritiados).

Tabla 2

Compuesto	**El. prevista de 3H en humanos**
23	0,07
36	0,1
46	0,04
51	0,11
58	0,05

88	0,08
73	0,09
75	0,11
89	0,08
101	0,08
112	0,11
153	0,43
170	0,05
171	0,02
173	0,14
176	0,09
199	0,15
208	0,11
239	0,13

Perfil farmacocinético

PF en perros

El compuesto de prueba fue formulado en 5% EtOH, 55% PEG 300 y 40% agua (pH 2, HCl) para administración por infusión IV y fue formulado en 5% Etanol, 55% PEG 300, 1% Tween 80 y 39% agua (pH 2) para dosificación oral. Cada grupo de dosificación consistió de tres perros beagle masculinos no nativos. Al momento de la dosificación, los animales pesaron entre 9 y 12 kg. Los animales fueron alimentados toda la noche previa a la administración de la dosis y hasta cuatro horas después de la dosis. El artículo de prueba fue administrado mediante infusión intravenosa durante 30 minutos. El radio de infusión fue ajustada de acuerdo con el peso corporal de cada animal para proporcionar una dosis de 0,5 o 1,0 Mg/kg. Para el grupo de dosificación oral, el artículo de prueba fue administrado mediante sonda oral a un volumen de dosis de 2 mL/kg.

Muestras seriales de sangre venosa (approximadamente de 1,0 ML cada una) fueron tomadas previo a la dosificación y a 0,25, 0,48, 0,58, 0,75, 1,0 , 1,5, 2, 4, 8, 12 y 24 horas post dosificación de cada animal para el grupo de dosificación IV; Las muestras de sangre fueron tomadas previo a la dosificación y a 0,25, 0,50, 1,2 4, 6, 8,12 y 24 horas post dosificación para el grupo de dosificación oral. Las muestras de sangre fueron tomadas dentro de tubos VacutainarTM conteniendo EDTA-K2 como el anti-coagulante y fueron inmeditamente colocadas sobre hielo seco mientras se realizaba la centrifugación para plasma. Un método LC/MS/MS se utilizó para medir la concentración del compuesto de prueba en plasma. El análisis farmacocinético no comportamental fue desarrollado sobre los datos de tiempo-concentración en plasma. Los datos para ciertos compuestos son reportados en la Figura 2 y en la Tabla 3. VSS = distribución de volumen aparente, t1/2 = vida media, F = biodisponibilidad oral.

Tabla 3

Compuesto	**PERRO IV CL (L/HR/KG)**	**PERRO IV VSS (L/KG)**	**PERRO IV T1/2 (HR)**	**PERRO PO F (%)**	**PERRO PO DOSE (mg/kg)**
58	0,47	6,34	13,8	18	2
63	0,28	2,4	8,16		
170	1,39	4,35	7,62	2,45	2
171	0,26	3,12	13,4	23	2
DRV	2,7	0,87	0,37	38	2
ATV	1,0	0,90	1,3	48	10

PF en ratas:

El artículo de prueba se formuló en etanol al 5%, PEG 300 al 55% y agua al 40% (pH 2) para administración por infusión IV y se formuló en etanol al 5%, PEG 300 al 55%, Tween 80 al 1% y agua al 39% (pH 2) para administración oral. Cada grupo de dosificación consistió en 3 ratas SD sin tratamiento previo. En la dosificación, los animales pesaron entre 0,27 a 0,32 kg. Los animales se dejaron en ayunas durante la noche antes de la administración de la dosis. El artículo de prueba se administró por

infusión intravenosa durante 30 min. La velocidad de infusión se ajustó de acuerdo con el peso corporal de cada animal para administrar una dosis de 0,5 o 1,0 Mg/kg. Para el grupo de dosificación oral, el artículo de prueba se administró a animales mediante administración por sonda oral. Se tomaron muestras de sangre venosa en serie (aproximadamente 0,30 mL cada una) antes de la dosis y 0,25, 0,48, 0,58, 0,75, 1,5, 3, 6, 8, 12 y 24 horas después de la dosis para los animales del grupo de dosificación IV. Se tomaron muestras de sangre antes de la dosis, 0,25, 0,50, 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la dosis para los animales del grupo oral. Las muestras de sangre se recogieron en tubos VacutainerTM que contenían EDTA-K2 como anticoagulante y se colocaron inmediatamente sobre hielo húmedo hasta la centrifugación del plasma. Se usó un método LC/EM/EM para medir la concentración del compuesto del ensayo en plasma. Se realizó un análisis farmacocinético no compartimental en los datos de concentración plasmática-tiempo.

Los datos para ciertos compuestos se reportan en la Tabla 4 y la Figura 3 como corresponde.

Tabla 4

Compuesto	**CL IV RATA (L/HR/KG)**	**VSS IV RATA (L/KG)**	**T1/2 IV RATA (HR)**	**F PO RATA (%)**	**DOSIS PO RATA (mg/kg)**
36	0,32	5,99	15,7	16,4	2,5
46	0,45	4,22	9,22	13	2,5
56	0,85	7,44	8,77	34,1	2,5
57	0,36	2,45	6,28	23,2	2,5
58	0,48	6,68	12,8	37,2	2,5
61	0,43	6,5	12,9	18,5	2,5
63	0,42	5,46	11,9	19	2,5
71	0,9	7,26	9,27	24,6	2,5

73	0,32	3,34	9,43	35	2,5
74	0,39	5,07	11,6	35,8	2,5
79	0,77	4,07	5,13	13,1	2,5
89	0,3	3,53	10,2	44,2	2,5
101	0,48	6,07	10	38,4	2,5
130	0,39	5,27	11,5	55,7	2,5
170	0,35	3,32	9,38	36,6	2,5
171	0,32	8,11	22,5	39	2,5
180	0,39	0,52	2,81	4,29	2,5
199	0,46	1,07	2,09	14,7	2,5
221	0,32	4,41	11,5	19,9	2,5
239	0,4	5,49	12,9	26,3	2,5
DRV	2,2	0,73	0,32	24	2,0
ATV	2,7	0,87	0,37	38	5,0

Revisión de resistencia a la proteasa.

Los valores de EC_{50} del fármaco frente a virus mutantes resistentes a PI para ciertos compuestos se determinaron en un ensayo de viabilidad celular de ciclos múltiples de 5 días que mide la protección frente al efecto citopático (ECP). Brevemente, las células MT-2 se infectaron a granel a una densidad de $2x10^6$ células/mL con virus WT o mutantes a una multiplicidad de infección (MOI) de 0,01 balanceando suavemente el cultivo durante 3 horas a 37ºC y luego se agregaron por triplicado a placas de 96 pozos (Corning Life Sciences, Tewksbury, MA, EE. UU.). Las células se incubaron en medio RPMI completo que contenía una dilución en serie del fármaco de 10 puntos, 3 veces (concentración final de DMSO del 0,5%) durante cinco días a 37ºC en 5% de CO_2. Después de este tiempo, se adicionaron 100 µL de reactivo CellTiter-Glo (Promega, Madison, WI, EE. UU.) a cada pozo y se cuantificaron las señales de luminiscencia en un lector de placas EnVision (Perkin-Elmer, Inc., Waltham, MA, EE. UU.). Los valores de

EC_{50}, definidos como la concentración de fármaco que induce una protección de la muerte celular inducida por VIH del 50%, se calcularon a partir de un mínimo de tres experimentos independientes realizados por cuadruplicado utilizando el software XLFit ™ (IDBS, Ltd., Guildford, Surrey, Reino Unido) y análisis de regresión no lineal. Como ejemplo ilustrativo, los datos asociados con el compuesto del Ejemplo 58 (GSPI1) se presentan en la Figura 4 a continuación en comparación con otros inhibidores de la proteasa del VIH (atazanavir y darunavir).

Ensayo del avance viral en células MT-2.

Las células MT-2 se infectaron con HIV-1_{IIIB} (Advanced Biotechnologies, Eldersburg, MD, EE. UU.) A una multiplicidad de infección relativamente alta (MOI = 0,05) durante 3 horas y se plaquearon en placas de 24 pozos a 2 x 10^5 células por pozo. Los fármacos se adicionaron 16 horas más tarde a un mínimo de pozos por cuadruplicado en múltiplos fijos de sus valores EC_{50}. Cada 3-4 días, las células se diluyeron (1:5) en medio de cultivo celular recién preparado que contenía concentraciones de fármaco en el mismo múltiplo de valores de EC_{50} y se controlaron los efectos citopáticos inducidos por virus (CPE) durante un período de 32 días. Se recogieron sobrenadantes víricos libres de células de los pozos que mostraban >80% de CPE y se mantuvieron congelados a -80°C hasta su posterior análisis. Como ejemplo ilustrativo, los datos asociados con el compuesto del Ejemplo 58 (GSPI1) se presentan en la Figura 5 a continuación en comparación con otros inhibidores de la proteasa del VIH (atazanavir, darunavir) y efavirenz.

Análisis genotípico de los virus de avance.

El ARN total se purificó a partir de los sobrenadantes libres de células obtenidos de cada pozo positivo para CPE y p24 usando el kit de aislamiento de ARN viral Qiagen (Qiagen, Valencia, CA, EE. UU.). Las regiones codificantes dirigidas por cada fármaco se amplificaron mediante RT-PCR de un paso (Qiagen) y los productos se sometieron a secuenciación de ADN. Los cambios de secuencia se identificaron por alineamiento con secuencias de virus de entrada usando Sequencher (Gene Codes Corp., Ann Arbor, MI, EE. UU.) y se determinaron las sustituciones de aminoácidos.

Ensayo de diálisis de equilibrio

El plasma agrupado (de al menos 3 machos y 3 hembras) fue de BioReclamation IVT. Se usó EDTA de sodio como anticoagulante. Se diluyó 10% del plasma en solución tampón de fosfato 0,133 M consistió en EDTA de sodio al 1,5% (p/v).

El medio de cultivo de células RPMI que consistía de FBS al 10% fue proporcionado por el departamento de biología, Gilead Sciences, Inc.

Ensayo de unión a proteínas plasmáticas: Los estudios se realizaron por duplicado o triplicado usando un dializador de equilibrio Dianorm (Aparato de Harvard, Holliston MA) con cada célula constituida por una membrana semipermeable (diámetro de trabajo de 2,4 cm) que separaba dos semiceldas de PTFE de 1 mL (Weder HG, Schildknecht J, Kesselring P. Un nuevo sistema de equilibrio de diálisis American Laboratory 1971; **10**: 15-21). Antes del estudio, la membrana de diálisis se remojó durante aproximadamente una hora en tampón de fosfato 0,133 M, pH 7,4. Se colocaron 10% del plasma y medios de cultivo celular enriquecidos con el compuesto al 1 μM (1 mL) en lados opuestos de las células de diálisis ensambladas y las células de diálisis se rotaron lentamente en un baño de agua a 37°C. Después del período de equilibrado, las muestras que contenían matriz de ambos lados se drenaron en tubos de polipropileno previamente pesados. Se transfirieron muestras de plasma al 10% después de la diálisis a tubos de centrífuga que contenían 1 mL de medio de cultivo de células blanco. Las muestras de medio de cultivo celular postdiálisis se transfirieron a tubos de centrífuga que contenían 1 mL de plasma blanco al 10%. Todos los pesos de las muestras se midieron y registraron para los cálculos de cambio de volumen y recuperación.

Las muestras se desproteinaron mediante tratamiento con cuatro volúmenes de acetonitrilo al 90% (v/v), metanol al 10% (v/v) que contenía el patrón interno de LC-EM. Las muestras se centrifugaron a 15,000 rpm a 4°C durante 15 minutos y se extrajeron alícuotas de 200μL de los sobrenadantes y se mezclaron con un volumen igual de agua. Las muestras se agitaron vorticialmente durante 2 minutos, y luego se tomaron alícuotas (10 μl) sometidas a análisis de LC-EM/EM.

Análisis de los datos

La relación de unión para un analito en plasma frente a medios de cultivo celular se calculó usando las siguientes ecuaciones:

$$\text{Relación} = C_{\text{plasma 10\%}} / C_{CCM}$$

En donde $C_{10\%\ \text{plasma}}$ es la concentración en plasma al 10% de la post-diálisis (determinado por PAR), y C_{CCM} es la concentración de medio de cultivo celular post-diálisis (determinada por PAR), respectivamente. Cada concentración se corrigió gravimétricamente por los cambios en el volumen de líquido en las células de diálisis que se producen durante la diálisis.

Ensayo de Proteasa Ki

La potencia del inhibidor se midió usando un ensayo enzimático con una lectura fluorogénica. A un tampón de reacción que contiene acetato de amonio 100 mM a pH 5,3, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM, DTT 1 mM, BSA 0,25 mg/mL y DMSO al 1% se adionaron 2,5 nM de proteasa de VIH recombinante y compuesto de prueba a una de varias concentraciones . Después de una preincubación de 20 minutos, la reacción enzimática se inició mediante la adición del sustrato fluorogénico (2-aminobenzoil)Thr-Ile-Nle-(p-nitro)Phe-Gln-Arg (Bachem) a una concentración final de 40 μM. El volumen total de la solución de ensayo fue 100 μL. La reacción se midió durante 20 minutos en un lector de placas Tecan Infinite M1000 utilizando una longitud de onda de excitación de 320 nm y una longitud de onda de detección de 420 nm. Las pendientes de las curvas de progreso fueron la medida de las velocidades de reacción. Las velocidades de reacción se representaron gráficamente como una función de la concentración de inhibidor, y los datos se ajustaron usando la ecuación de unión ajustada descrita por Morrison (Biochim. Biophys, Acta 1969, 185, 269-286) para proporcionar los valores K_i.

Tabla 5: Potencia del Compuesto 58, DRV, y ATV

	Compuesto 58	**darunavir**	**atazanavir**
Ki (nM)	0,060	<0,030	0,035
EC_{50} (nM)	6,8	7,2	9,7
Coeficiente de Hill	5,8	2,9	3,1
EC_{95} (nM)	11,4	19,9	25
EC_{95} de Proteína ajustada (nM)	353	42	75